

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Esketaminhydrochlorid (Spravato®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 B

Depressive Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	23
Abkürzungsverzeichnis	39
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	42
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	43
4.1.1 Fragestellung	43
4.1.2 Datenquellen	43
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	44
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	45
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	45
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	47
4.1.6.1 Mortalität	55
4.1.6.2 Morbidität	55
4.1.6.3 Lebensqualität	60
4.1.6.4 Sicherheit	61
4.1.6.5 Subgruppenanalysen	68
4.1.6.6 Gesamtbewertung	68
4.2 Methodik	70
4.2.1 Fragestellung	70
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	74
4.2.3 Informationsbeschaffung	79
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	79
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	79
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	81
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA	84
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	85
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	86
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	89
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	89
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	90
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	90
4.2.5.2.2 Krankheitsbild und krankheitsspezifische Therapieziele	92
4.2.5.2.3 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung	98
4.2.5.2.4 Analysepopulation	131
4.2.5.2.5 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	132
4.2.5.3 Meta-Analysen	133
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	136
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	137
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	140

4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	142
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	142
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	144
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	147
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Website des G-BA.....	149
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	151
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	192
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	194
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	195
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Erfassung im Rahmen der UE – RCT	197
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Remission gemäß MADRS – RCT.....	198
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS - RCT.....	229
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore	256
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Hoffnungslosigkeit gemäß BHS – RCT	285
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Endpunkte zur Suizidalität aus dem SIBAT – RCT.....	328
4.3.1.3.1.7	Morbidität – Suizidgedanken gemäß BSS.....	423
4.3.1.3.1.8	Morbidität – Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ- 5D VAS – RCT.....	433
4.3.1.3.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – QLDS	497
4.3.1.3.1.10	Sicherheit – RCT	527
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	704
4.3.1.3.2.1	Übersicht über die Subgruppen	705
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität der Studien SUI3001, SUI3002, SUI3001&SUI3002 und SUI2001... ..	711
4.3.1.3.2.2.1	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Remission gemäß MADRS	751
4.3.1.3.2.2.2	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS	758
4.3.1.3.2.2.3	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore	779
4.3.1.3.2.2.4	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Hoffnungslosigkeit gemäß BHS.....	812
4.3.1.3.2.2.5	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Endpunkte zur Suizidalität aus dem SIBAT.....	823
4.3.1.3.2.2.6	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Suizidrisiko gemäß CGJ-SR (Vorgängerversion des SIBAT).....	873

4.3.1.3.2.2.7	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidity – Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ- 5D VAS	876
4.3.1.3.2.2.8	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – QLDS	924
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse	928
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	1005
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	1006
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	1006
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	1006
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	1006
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	1007
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	1007
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	1009
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.	1010
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	1011
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	1011
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	1011
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	1012
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien...	1013
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	1014
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	1014
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	1015
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ...	1015
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	1015
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	1016
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	1016
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	1017
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	1017
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	1018
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	1018
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	1020
4.4.2.1	Mortalität	1030
4.4.2.2	Morbidity	1030
4.4.2.3	Lebensqualität	1036
4.4.2.4	Sicherheit	1037
4.4.2.5	Subgruppenanalysen	1044
4.4.2.6	Gesamtbewertung	1044
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	1045
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	1045
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	1045

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	1045
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	1045
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	1046
4.6	Referenzliste.....	1048
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		1059
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		1066
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		1068
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		1070
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		1268
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		1365
Anhang 4-G : Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.....		1455
Anhang 4-H : Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Metaanalyse (Hauptanalyse)		1458
Anhang 4-I : Ausführliche Tabelle zur Ableitung des Zusatznutzens		1522
Anhang 4-J : Ergänzende Informationen zu Unerwünschten Ereignissen.....		1528
Anhang 4-K : Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikante und nicht-signifikante)		1534

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Therapieziele gemäß Leitlinie ergänzt um die Therapie mit Esketamin	48
Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	50
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	77
Tabelle 4-4: Dargestellte Patientencharakteristika in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001	90
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte in den eingeschlossenen Studien.....	98
Tabelle 4-6: Übersicht über die patientenberichteten Module des SIBAT (74, 76)	113
Tabelle 4-7: Übersicht über die arztbewerteten (klinischen) Module des SIBAT (74, 76) ...	113
Tabelle 4-8: Analyse-Populationen in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001	131
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie SUI3001	157
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie SUI3002	163
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepoolte Daten aus den Studien SUI3001 & SUI3002	169
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie SUI2001	175
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194

Tabelle 4-22: Operationalisierung der Remission gemäß MADRS.....	198
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-24: Rücklaufquote der MADRS, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	200
Tabelle 4-25: Rücklaufquote der MADRS, Studie SUI3001 und SUI3002, ITT-Population	201
Tabelle 4-26: Rücklaufquote der MADRS für die ITT-Population, SUI2001.....	203
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2.....	204
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	206
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90.....	209
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, ITT-Population.....	218
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Ansprechens gemäß MADRS.....	229
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2.....	231
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11.....	234
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90.....	237
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	245
Tabelle 4-37: Operationalisierung der Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore.....	256
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2	260
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	263

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	267
Tabelle 4-42: Operationalisierung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS	285
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hoffnungslosigkeit gemäß BHS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Tabelle 4-44: Rücklaufquote der BHS, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002, ITT-Population	287
Tabelle 4-45: Rücklaufquote der BHS, Studie SUI3001 und SUI3002, ITT-Population	288
Tabelle 4-46: Rücklaufquote der BHS, SUI2001, ITT Population	289
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS -Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8.....	290
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	293
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 4, ITT-Population.....	303
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 4, ITT-Population	313
Tabelle 4-51: Operationalisierung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R	328
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	329
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2.....	330
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	333
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	336
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2	338
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	341
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90.....	344

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Ende der Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	346
Tabelle 4-60: Operationalisierung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I.....	353
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Einschätzung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	354
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2	355
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	358
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90.....	361
Tabelle 4-65: Operationalisierung des langfristigen Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT	364
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Einschätzung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	365
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2	366
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	369
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	372
Tabelle 4-70: Operationalisierung der Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST	375
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	376
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2.....	377
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	380
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90.....	383
Tabelle 4-75: Operationalisierung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell gemäß Modul 5 Item 3	386
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	387

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 3 für die ITT-Population, Studie SUI3001 und SUI3002	388
Tabelle 4-78: Rücklaufquoten Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 3 für die ITT-Population, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002.....	389
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2.....	390
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11.....	393
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90.....	396
Tabelle 4-82: Operationalisierung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft.....	399
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	400
Tabelle 4-84: Rücklaufquoten der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 4 für die ITT-Population, Studie SUI3001 und SUI3002	401
Tabelle 4-85: Rücklaufquoten Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 4 für die ITT-Population, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002.....	402
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2.....	404
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Morbidität – Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	407
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	410
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR	415
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Suizidrisikos gemäß CGJ-SR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	416
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 1, Tag 2 ..	417
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	419

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 25 und Tag 91.....	421
Tabelle 4-94: Operationalisierung der BSS	423
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	424
Tabelle 4-96: Rücklaufquote der BSS für die ITT-Population, SUI2001	424
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 1, Tag 2	426
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	428
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 25 und Tag 81	430
Tabelle 4-100: Operationalisierung des Allgemeinen Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS	433
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	434
Tabelle 4-102: Rücklaufquote der EQ-5D VAS, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	435
Tabelle 4-103: Rücklaufquote der EQ-5D VAS, Studie SUI3001 und SUI3002, ITT-Population.....	436
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2.....	437
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11	439
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	441
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , MCID ≥ 10 , MCID ≥ 15 , ITT-Population.....	446
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , MCID ≥ 10 , MCID ≥ 15 , ITT-Population.....	471
Tabelle 4-109: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS	497

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	498
Tabelle 4-111: Rücklaufquote der QLDS, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002, ITT-Population	499
Tabelle 4-112: Rücklaufquote der QLDS, Studie SUI3001 und SUI3002, ITT-Population .	500
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2.....	501
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11.....	503
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	505
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population	511
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population.....	519
Tabelle 4-118: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse.....	527
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	530
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis zu Tag 25).....	531
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90 bzw. Tag 81).....	534
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90 bzw. 81 ^c).....	539
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)	547
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)	552

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90)	557
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)	559
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90).....	561
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90).....	564
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)	565
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90).....	569
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90).....	573
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)	574
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm	

aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 81).....	577
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 81).....	580
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)	589
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90)	590
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90).....	591
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis zu Tag 90 bzw. 81).....	592
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90).....	593
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis zu Tag 90)..	594
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)	595

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 81).....	596
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 81).....	597
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)	599
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)	602
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25).....	606
Tabelle 4-147: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90).....	608
Tabelle 4-148: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25).....	611
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90).....	613
Tabelle 4-150: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25).....	615
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 81).....	617
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB).....	621

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)	624
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)	626
Tabelle 4-155: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)	629
Tabelle 4-156: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU).....	631
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU).....	634
Tabelle 4-158: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB).....	636
Tabelle 4-159: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)	638
Tabelle 4-160: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)	640
Tabelle 4-161: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB).....	643
Tabelle 4-162: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)	645
Tabelle 4-163: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)	647
Tabelle 4-164: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB).....	650
Tabelle 4-165: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)	653
Tabelle 4-166: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)	656

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB).....	660
Tabelle 4-168: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)	662
Tabelle 4-169: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)	665
Tabelle 4-170: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB) ..	667
Tabelle 4-171: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)	670
Tabelle 4-172: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU).....	673
Tabelle 4-173: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB).....	675
Tabelle 4-174: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)	678
Tabelle 4-175: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)	680
Tabelle 4-176: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB).....	683
Tabelle 4-177: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)	684
Tabelle 4-178: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU).....	685
Tabelle 4-179: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)	686
Tabelle 4-180: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU).....	689
Tabelle 4-181: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU).....	692

Tabelle 4-182 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen.....	705
Tabelle 4-183: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI3001&SUI3002, Tag 1 und Tag 2	711
Tabelle 4-184: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studie SUI2001, Tag 1 und Tag 2	717
Tabelle 4-185: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI3001&SUI3002, Tag 4, Tag 8 und Tag 11	719
Tabelle 4-186: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studie SUI2001, Tag 4, Tag 8 und Tag 11	728
Tabelle 4-187: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI3001&SUI3002, Tag 25, Tag 25+4h, Tag 90	731
Tabelle 4-188: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studie SUI2001, Tag 25, Tag 25+4h, Tag 81	746
Tabelle 4-189: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission ($MADRS \leq 12$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	751
Tabelle 4-190: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission ($MADRS \leq 12$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	755
Tabelle 4-191: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2).....	758
Tabelle 4-192: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	759
Tabelle 4-193: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	762
Tabelle 4-194: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	768
Tabelle 4-195: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2.....	779
Tabelle 4-196: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11.....	788

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90.....	800
Tabelle 4-198: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS -Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	812
Tabelle 4-199: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	815
Tabelle 4-200: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 4, ITT-Population.....	819
Tabelle 4-201: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2	823
Tabelle 4-202: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	826
Tabelle 4-203: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	828
Tabelle 4-204: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2	832
Tabelle 4-205: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	834
Tabelle 4-206: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	835
Tabelle 4-207: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2	837
Tabelle 4-208: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	840
Tabelle 4-209: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	842
Tabelle 4-210: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2	846

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	851
Tabelle 4-212: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	857
Tabelle 4-213: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	861
Tabelle 4-214: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der patientenberichteten Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	864
Tabelle 4-215: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des patientenberichteten Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11	867
Tabelle 4-216: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des patientenberichteten Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	870
Tabelle 4-217: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 2	873
Tabelle 4-218: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2	876
Tabelle 4-219: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11	880
Tabelle 4-220: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90	884
Tabelle 4-221: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 7, MCID \geq 10, MCID \geq 15, ITT-Population.....	891
Tabelle 4-222: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 7, MCID \geq 10, MCID \geq 15, ITT-Population.....	896
Tabelle 4-223: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population	924

Tabelle 4-224: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Sicherheit der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI3001&SUI3002, Behandlungsphase (DB), Gesamtzeitraum (DB+FU), Follow-Up Phase (FU).....	929
Tabelle 4-225: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Sicherheit der Studie SUI2001, Behandlungsphase (DB), Gesamtzeitraum (DB+FU), Follow-Up Phase (FU)	959
Tabelle 4-226: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)	967
Tabelle 4-227: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90).....	969
Tabelle 4-228: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90 bzw. 81 ^c).....	972
Tabelle 4-229: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante SOC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)	973
Tabelle 4-230: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante SOC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90).....	975
Tabelle 4-231: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante SOC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25).....	977
Tabelle 4-232: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante SOC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)	979
Tabelle 4-233: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante SOC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)	983
Tabelle 4-234: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)	984
Tabelle 4-235: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90).....	987
Tabelle 4-236: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25).....	991
Tabelle 4-237: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)	993

Tabelle 4-238: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU).....	996
Tabelle 4-239: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB).....	997
Tabelle 4-240: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU).....	998
Tabelle 4-241: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB).....	999
Tabelle 4-242: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)	1001
Tabelle 4-243: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (DB+FU)	1003
Tabelle 4-244: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	1005
Tabelle 4-245: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	1007
Tabelle 4-246: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	1007
Tabelle 4-247: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	1008
Tabelle 4-248: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	1008
Tabelle 4-249: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	1009
Tabelle 4-250: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	1012
Tabelle 4-251: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	1012
Tabelle 4-252: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	1013
Tabelle 4-253: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	1013
Tabelle 4-254: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	1016
Tabelle 4-255: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	1016
Tabelle 4-256: Therapieziele gemäß Leitlinie ergänzt um die Therapie mit Esketamin	1022

Tabelle 4-257: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	1025
Tabelle 4-258: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	1045
Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUI3001	1268
Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUI3002	1302
Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUI2001	1337
Tabelle 4-262 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUI3001	1366
Tabelle 4-263 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUI3002	1398
Tabelle 4-264 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUI2001	1430
Tabelle 4-265: Ergebnisse der Metaanalyse	1458
Tabelle 4-265: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens	1522

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Therapiekonzept und Therapieziele gemäß Leitlinie	93
Abbildung 4-2: Einsatz von Esketamin im Kontext der Leitlinien	96
Abbildung 4-3: Strukturlogik des SIBAT (74)	114
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Abbildung 4-6: Studiendesign der Studien SUI3001 und SUI3002	180
Abbildung 4-7: Studiendesign der Studie SUI2001	187
Abbildung 4-8: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) zu Tag 1+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	213
Abbildung 4-9: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) zu Tag 2 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	214
Abbildung 4-10: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) zu Tag 4 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	214
Abbildung 4-11: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) zu Tag 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	215
Abbildung 4-12: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) zu Tag 11 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	215
Abbildung 4-13: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	216
Abbildung 4-14: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) zu Tag 25+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	216
Abbildung 4-15: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	217
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	219
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population	220
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB), SUI3001, ITT-Population	221
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population.....	222
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB), SUI3002, ITT-Population	223
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3002, ITT-Population.....	224

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB), SUI2001, ITT-Population	225
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI2001, ITT-Population.....	226
Abbildung 4-24: Metaanalyse für Zeit bis zur Remission (MADRS \leq 12) bis zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	227
Abbildung 4-25: Metaanalyse für Zeit bis zur Remission (MADRS \leq 12) bis zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	228
Abbildung 4-26: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 1 +4 Stunden aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	240
Abbildung 4-27: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 2 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	241
Abbildung 4-28: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 4 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	241
Abbildung 4-29: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	242
Abbildung 4-30: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 11 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	242
Abbildung 4-31: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	243
Abbildung 4-32: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 25+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	243
Abbildung 4-33: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	244
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	246
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population	247
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3001, ITT-Population	248
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population.....	249
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3002, ITT-Population	250
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3002, ITT-Population.....	251
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI2001, ITT-Population	252
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI2001, ITT-Population.....	253

Abbildung 4-42: Metaanalyse für <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> bis zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	254
Abbildung 4-43: Metaanalyse für <i>Zeit bis zum Ansprechen</i> bis zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	255
Abbildung 4-44: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 1+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz	270
Abbildung 4-45: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 1+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)	271
Abbildung 4-46: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 2 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz.....	271
Abbildung 4-47: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 2 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD).....	272
Abbildung 4-48: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 4 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz.....	273
Abbildung 4-49: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 4 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD).....	273
Abbildung 4-50: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz.....	274
Abbildung 4-51: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD).....	274
Abbildung 4-52: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 11 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz.....	275
Abbildung 4-53: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 11 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)	275
Abbildung 4-54: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz.....	276
Abbildung 4-55: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)	276
Abbildung 4-56: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz	277

Abbildung 4-57: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)	277
Abbildung 4-58: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz.....	278
Abbildung 4-59: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)	278
Abbildung 4-60: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	279
Abbildung 4-61: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 1 (beobachtbare Traurigkeit) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	280
Abbildung 4-62: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 2 (berichtete Traurigkeit) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	280
Abbildung 4-63: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 3 (innere Anspannung) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	281
Abbildung 4-64: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 4 (Schlaflosigkeit) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	281
Abbildung 4-65: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 5 (Appetitverlust) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	282
Abbildung 4-66: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 6 (Konzentrationsschwierigkeiten) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	282
Abbildung 4-67: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 7 (Niedergeschlagenheit) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	283
Abbildung 4-68: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 8 (Gefühl der Gefühllosigkeit) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	283
Abbildung 4-69: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 9 (pessimistische Gedanken) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	284
Abbildung 4-70: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 10 (Suizidgedanken) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	284

Abbildung 4-71: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	296
Abbildung 4-72: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI3001, ITT-Population.....	297
Abbildung 4-73: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI3002, ITT-Population.....	297
Abbildung 4-74: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI2001, ITT-Population.....	298
Abbildung 4-75: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz.....	299
Abbildung 4-76: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD).....	300
Abbildung 4-77: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz.....	300
Abbildung 4-78: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD).....	301
Abbildung 4-79: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz.....	301
Abbildung 4-80: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD).....	302
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 4, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	305
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	306
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 4, SUI3001, ITT-Population.....	307
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3001, ITT-Population.....	308

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 4, SUI3002, ITT-Population.....	309
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3002, ITT-Population.....	310
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 4, SUI2001, ITT-Population.....	311
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 81 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI2001, ITT-Population.....	312
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 4, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	315
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	316
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 4, SUI3001, ITT-Population.....	317
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3001, ITT-Population.....	318
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 4, SUI3002, ITT-Population.....	319
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3002, ITT-Population.....	320
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 4, SUI2001, ITT-Population.....	321
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 81 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI2001, ITT-Population.....	322
Abbildung 4-97: Metaanalyse für Zeit bis zur Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (\geq 4 Punkte) bis zu Tag 25, Hazard Ratio.....	323
Abbildung 4-98: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID \geq 4) zu Tag 25, Relatives Risiko.....	324
Abbildung 4-99: Metaanalyse für Zeit bis zur Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (\geq 4 Punkte) bis zu Tag 90, Hazard Ratio.....	324

Abbildung 4-100: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID \geq 4) zu Tag 90, Relatives Risiko.....	325
Abbildung 4-101: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID \geq 4) zu Tag 25, Hazard Ratio	325
Abbildung 4-102: Metaanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (\geq 4 Punkte) bis zu Tag 25, Relatives Risiko	326
Abbildung 4-103: Metaanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (\geq 4 Punkte) bis zu Tag 90, Hazard Ratio.....	326
Abbildung 4-104: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID \geq 4) zu Tag 90	327
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	347
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	348
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB), SUI3001, ITT-Population	349
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population	350
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB), SUI3002, ITT-Population	351
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3002, ITT-Population	352
Abbildung 4-111: Ergebnisse für Mortalität – Suizidrisiko in naher Zukunft aus Arzt- und Patientenperspektive.....	413
Abbildung 4-112: Ergebnisse für Mortalität – Suizidgedanken aktuell aus Arzt- und Patientenperspektive.....	414
Abbildung 4-113: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI2001, ITT-Population.....	431
Abbildung 4-114: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS gegenüber Baseline, SUI3001, ITT-Population.....	444
Abbildung 4-115: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS gegenüber Baseline, SUI3002, ITT-Population.....	445
Abbildung 4-116: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	445
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	451

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	452
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	453
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	454
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	455
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	456
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 7, SUI3001, ITT-Population	458
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001, ITT-Population	459
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population	460
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population	461
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001, ITT-Population	462
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3001, ITT-Population	463
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 7, SUI3002, ITT-Population	465
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3002, ITT-Population	466
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population	467

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population.....	468
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3002, ITT-Population.....	469
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3002, ITT-Population.....	470
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	476
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	477
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	478
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	479
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	480
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	481
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 7, SUI3001, ITT-Population.....	483
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001, ITT-Population.....	484
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population.....	485
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population.....	486
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001, ITT-Population.....	487

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3001, ITT-Population.....	488
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 7, SUI3002, ITT-Population	490
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3002, ITT-Population	491
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population	492
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population.....	493
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3002, ITT-Population	494
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3002, ITT-Population.....	495
Abbildung 4-153: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	508
Abbildung 4-154: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS gegenüber Baseline, SUI3001, ITT-Population.....	509
Abbildung 4-155: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS gegenüber Baseline, SUI3002, ITT-Population.....	510
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 8, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	513
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 8, SUI3001&SUI3002, ITT-Population	514
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 8, SUI3001, ITT-Population.....	515
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS, MCID \geq 8, SUI3001, ITT-Population.....	516

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 8, SUI3002, ITT-Population.....	517
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 8, SUI3002, ITT-Population.....	518
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 8, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	521
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 8, SUI3001&SUI3002, ITT-Population.....	522
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 8, SUI3001, ITT-Population.....	523
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 8, SUI3001, ITT-Population.....	524
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 8, SUI3002, ITT-Population.....	525
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 8, SUI3002, ITT-Population.....	526
Abbildung 4-168: Metaanalyse für Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	543
Abbildung 4-169: Metaanalyse für Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	544
Abbildung 4-170: Metaanalyse für Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	544
Abbildung 4-171: Metaanalyse für Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	545
Abbildung 4-172: Metaanalyse für Schwerwiegende UE innerhalb des Follow-Up Zeitraums aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	545
Abbildung 4-173: Metaanalyse für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	546
Abbildung 4-174: Metaanalyse für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	546
Abbildung 4-175: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	582

Abbildung 4-176: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	582
Abbildung 4-176: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	583
Abbildung 4-177: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	583
Abbildung 4-178: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	584
Abbildung 4-179: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	584
Abbildung 4-180: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Untersuchungen innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	585
Abbildung 4-181: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Untersuchungen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	585
Abbildung 4-183: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	586
Abbildung 4-184: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	586
Abbildung 4-185: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Augenerkrankungen innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	587
Abbildung 4-186: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Augenerkrankungen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	587
Abbildung 4-182: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	588
Abbildung 4-183: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	588
Abbildung 4-184: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	696
Abbildung 4-185: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	696

Abbildung 4-186: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	697
Abbildung 4-187: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – Angst innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	698
Abbildung 4-188: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – Angst innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	698
Abbildung 4-189: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – Angst innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko.....	699
Abbildung 4-190: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	700
Abbildung 4-191: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	700
Abbildung 4-192: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	701
Abbildung 4-193: Metaanalyse für Schwerwiegende UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	701
Abbildung 4-194: Metaanalyse für Schwerwiegende UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	702
Abbildung 4-195: Metaanalyse für Schwerwiegende UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko	702
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 18-34 .	770
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 35-54 .	771
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 55+	772
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 18-34.....	773
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 35-54.....	774

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 55+.....	775
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 18-34	776
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 34-54	777
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 55+	778
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja	821
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein	822
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 18-34 Jahre.....	893
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 35-54 Jahre.....	894
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 55+ Jahre.....	895
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja	903
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein	904
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja	905
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein	906
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10,	

SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja	907
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein	908
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein	909
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein	910
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja	911
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein	912
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja	913
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein ...	914
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie \leq Median	916
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie $>$ Median	917
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie \leq Median	918
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie $>$ Median	919
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie \leq Median	920

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie > Median.....	921
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja.....	922
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein...	923
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB, MCID \geq 8, SUI3001, ITT-Population), Subgruppenkategorie Geschlecht, Subgruppe männlich.....	926
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB, MCID \geq 8, SUI3001, ITT-Population), Subgruppenkategorie Geschlecht, Subgruppe weiblich	927
Abbildung 4-232: Patientenfluss der Studie SUI3001	1301
Abbildung 4-233: Patientenfluss der Studie SUI3002	1336
Abbildung 4-234: Patientenfluss der Studie SUI2001	1364
Abbildung 4-235: SUI3001, UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential nach Dosing Sessions.....	1528
Abbildung 4-236: SUI3002, UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential nach Dosing Sessions.....	1529
Abbildung 4-237: SUI 3001: Mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck am Behandlungstag	1530
Abbildung 4-238: SUI 3002, Mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck am Behandlungstag	1531
Abbildung 4-239: UE mit Auflösung am selben Tag, Studie SUI3001 (DB).....	1532
Abbildung 4-240: UE nach MedDRA SOC und PT/Einteilung nach Schweregrad, Studie SUI3001 (DB)	1533

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Antidepressiva
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BDI	Beck Depression Inventory
BHS	Beck Hopelessness Scale
BMI	Body Mass Index
BSS	Beck Scale for Suicide Ideation
bzw.	beziehungsweise
CGI-SR-I	Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk
CGI-SR-LT	Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term
CGI-SS-R	Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COX	Cox-Proportional Hazards-Funktion
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th Edition
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
EG	Europäische Gemeinschaft
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
FoST	Frequency of Suicidal Thinking

ggf.	gegebenenfalls
GWBI	General Well-Being Index
HAM-D	Hamilton Depression Scale
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Classification of Diseases 10 th revision
ITT	Intention to treat
LSMD	Least Square Mean Differences
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
MAOI	Monoamin Oxidase Inhibitoren
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Modell Repeated Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NL	Niederlande
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie der DGPPN
OC	Observed Cases
o. g.	oben genannt
PCB	Placebo
PRO	Patient-reported Outcome
PS-SIP	Psychologischer Abschnitt des Sickness Impact Profiles
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistischer Analyseplan
SUI3001&SUI3002	Gepoolte Analyse mit Individualdaten der Studien SUI3001 und SUI3002
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SIBAT	Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool
SIGMA	Structured Interview Guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
SMQs	Standardised MedDRA Queries

SOC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TMA	Therapie nach Maßgabe des Arztes
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Vorbemerkung

Zur besseren Lesbarkeit wird statt der korrekten chemischen Bezeichnung Esketaminhydrochlorid im gesamten Modul 4B der Trivialname Esketamin verwendet.

4.1.1 Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Esketamin zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes (TMA) unter Berücksichtigung von
 - Krisenintervention/Psychotherapie
 - medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischen Symptomen, Unruhe
 - Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation
 - elektrokonvulsiver Therapie.

4.1.2 Datenquellen

Für die Informationsbeschaffung werden interne Datenbanken und Informationssysteme der Janssen-Cilag GmbH herangezogen. Gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) werden systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch Suchen in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (WHO ICTRP) und auf dem Clinical Data Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIS ergänzt werden. Zusätzlich wird auf der Internetseite des G-BA gesucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Esketamin im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudien SUI3001 und SUI3002 (Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans vs. Placebo im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans), welche als Zwillingsstudien aufgesetzt sind und gepoolt ausgewertet werden, bewertet. Die Studien SUI3001 und SUI3002 sind randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studien. Die Ergebnisse der Einzelstudien SUI3001 und SUI3002, sowie der ebenfalls randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten, multizentrischen Phase-II Studie SUI2001 werden in Modul 4.3 unterstützend dargestellt.

Da die Studien SUI3001 und SUI3002 analog zueinander als Zwillingsstudien aufgesetzt sind und auch die Studie SUI2001 deutlich homogene Ergebnisse zeigt, wird eine Metaanalyse durchgeführt. Diese wird unterstützend als Sensitivitätsanalyse herangezogen, da die Daten aus der gepoolten Analyse auf Basis der patientenindividuellen Daten als höchste Evidenz bewertet werden. Durch die Ergebnisse der Metaanalyse wird die Konsistenz und Robustheit der Daten der gepoolten Analyse, für die Behandlung mit Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, gezeigt.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Esketamin werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Esketamin (in Kombination mit einem oralen AD) im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Es werden erwachsene Patienten, mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, eingeschlossen. Dies beschreibt Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Major Depression, einschließlich Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden.

Die Dosierung der Substanzen richtet sich nach der Fachinformation von Esketamin. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien werden anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E). Es erfolgt die Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung der Behandlungsfolge, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation Concealment), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien werden berichtet. Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität (ermittelt über die unerwünschten Ereignisse), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird gemäß den vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden Studienprotokolle, statistische Analysepläne (SAP), Studienberichte (CSR) sowie Registereinträge der relevanten Studien.

Die Einordnung der methodischen Qualität (Anhang 4-F) erfolgt auf Studienebene (Verzerrungspotenzial nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte) sowie auf Endpunktebene (Verzerrungspotenzial je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention to treat-(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte). Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach Maßgabe des Arztes bewertet.

Folgende Endpunkte werden in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

Mortalität

- im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse

Morbidität

- Remission gemäß MADRS (MADRS-Gesamtscore ≤ 12)
- Ansprechen gemäß MADRS ($\geq 50\%$ Verbesserung im MADRS-Gesamtscore)
- Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore
- Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore
- Endpunkte zur Suizidalität aus dem SIBAT
 - Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R
 - Ende der Suizidalität gemäß CGI-SS-R
 - Einschätzung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I
 - Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST
 - Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell
 - Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft
 - Suizidrisiko gemäß CGJ-SR (nur SUI2001)
- Suizidgedanken gemäß BSS (nur SUI2001)
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS

Sicherheit

- Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
- Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)
 - Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
 - Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
 - UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, wie im SAP und Protokoll definiert differenziert nach den genannten Schweregraden

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Esketamin erfolgen auf Basis der Zulassungsstudien SUI3001 und SUI3002, welche als Zwillingsstudien aufgesetzt sind und gepoolt ausgewertet werden. Die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (Therapie nach Maßgabe des Arztes, TMA) gegenüber Placebo im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (Therapie nach Maßgabe des Arztes, TMA) erfolgt auf der Basis der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Zusätzliche Evidenz wird in Form einer Metaanalyse der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 präsentiert. Durch die Ergebnisse der Metaanalyse wird die Konsistenz und Robustheit der Daten der gepoolten Analyse, für die Behandlung mit Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, gezeigt.

Auf Grund der Aussagekraft der Nachweise unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe, wird für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein Beleg abgeleitet.

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der dem Anwendungsgebiet zugrundeliegende psychiatrische Notfall ist in der S2k-Leitlinie definiert als „eine medizinische Situation, in der das akute Auftreten oder die Exazerbation einer bestehenden psychiatrischen Störung zu einer unmittelbaren Gefährdung von Leben und Gesundheit des Betroffenen und/ oder seiner Umgebung führt und sofortiger Diagnostik und/ oder Therapie bedarf“ (1-3). Bei Patienten mit einer diesem Notfall zu Grunde liegenden mittelgradigen bis schweren depressiven Episode sind dies ausschließlich Patienten mit Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden (4).

Diese Patienten erleben eine erheblich schwerer ausgeprägte depressive Symptomatik, als Patienten mit einer reinen mittelgradigen oder schweren depressiven Episode. Sie ist charakterisiert durch suizidale Gedanken in Verbindung mit akutem Handlungsdruck, Gefühlen von Wertlosigkeit und Schuld, Hilfs- und Hoffnungslosigkeit sowie gleichzeitig auftretender depressiver Symptomatik, verbunden mit Konzentrationsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit, schwerer Müdigkeit, Anhedonie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (4-6).

Aus den Gefühlen tiefer Hilf- und Hoffnungslosigkeit und den daraus entstehenden emotionalen Verwerfungen entsteht eine gedankliche Einengung der Patienten auf das Ziel, diesem ausgewogenen und unlösbaren Konflikt nur durch Selbsttötung entkommen zu können (6-8).

Die nachfolgende Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über Therapieziele für diese Patientengruppe, gemäß den aktuellen Leitlinien (1, 9), welche in Kapitel 4.2.5.2.2 detailliert erläutert sind, sowie den Einsatz von Esketamin. Ergänzend werden in dieser Tabelle auch die Erhebungszeitpunkte des in diesem Dossier dargestellten Studienprogramms (Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001) abgebildet, aus denen im Weiteren der Zusatznutzen abgeleitet wird.

Tabelle 4-1: Therapieziele gemäß Leitlinie ergänzt um die Therapie mit Esketamin

Akutintervention		Umfassender Behandlungsplan auf der psychiatrischen Station	
präklinisch	stationär	4 Wochen Kurzzeitbehandlung mit Esketamin (hier: TMA+ESK vs. TMA+PCB)	
	Screening-Phase	Daten zu Tag [1*, 2] / [4,8,11]	Daten zu Tag 25
<ul style="list-style-type: none"> •Psychiatrisches Assessment •Medical Clearing •Somatische Akutversorgung 	<ul style="list-style-type: none"> •Vermittlung von Entlastung und Schutz •Herstellung der Therapiefähigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> •Verbesserung depressiver Gesamtsymptomatik •Verbesserung depressiver Einzelsymptomatik <ul style="list-style-type: none"> – Lösung von Angst & Spannung – Reduktion des Handlungsdrucks – Verbesserung von z.B. Schlafstörungen, Angst und Unruhe 	<ul style="list-style-type: none"> •Verbesserung depressiver Gesamtsymptomatik •Entlassplanung
* Die MADRS wird zu Tag 1+4h (4 Stunden nach Dosisgabe) erhoben, alle anderen Endpunkte, die an Tag 1 erhoben werden, werden vor der Dosisgabe erhoben			

Überträgt man die in den klinischen Studien verfolgten Erhebungszeitpunkte der 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung mit Esketamin in der hier dargestellten Indikation auf die in den Leitlinien beschriebene Therapie und die dort hinterlegten Therapieziele, zeigt sich eine hohe Kongruenz.

Im Folgenden wird erläutert, wie sich die 4 Wochen Kurzzeitbehandlung mit Esketamin im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans in die Behandlung von Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, einordnet:

Erst nach Erreichung der Therapiefähigkeit auf der psychiatrischen Station und nach Diagnosestellung, Aufschluss und Aufklärung kann eine Therapie mit Esketamin beginnen. Eine Gabe von Esketamin in der präklinischen und auch stationären Akutintervention ist, gemäß Fachinformation, nicht vorgesehen.

- 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung mit Esketamin:

Esketamin wird im Rahmen des umfassenden Behandlungsplans gegeben. Wie für den heute etablierten Therapiestandard oben bereits beschrieben, geht es - neben der Stützung und Entlastung, bis hin zum Abklingen der akuten Selbstgefährdung - um die schnelle kausale Behandlung der in der Notfallsituation exazerbierten depressiven Symptomatik. Dies umfasst die Reduktion der depressiven Gesamtsymptomatik sowie solcher bei diesen Patienten vordringlich auftretenden Einzelsymptomen, die die Kognition, die depressive Stimmung, Denkhemmung und Entschlussunfähigkeit (10) - sowie im Kontext des definierten Anwendungsgebiets - akut suizidale Gedanken und Hoffnungslosigkeit, betreffen (1, 9).

Die im Rahmen von Modul 4.3 vorgelegten Studien spiegeln den Versorgungskontext wider: Die Screening-Phase bildet die stationäre Akutintervention in der psychiatrischen Klinik ab. Daran schließt sich die 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung mit Esketamin bzw. Placebo, jeweils im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, an. Entsprechend der Fachinformation soll die Behandlung mit Esketamin zum Ende der akuten Therapiephase zu Tag 25 beendet, die Therapie mit oralen Antidepressiva und die Behandlung des Patienten - entsprechend dem individuellen umfassenden Behandlungsplan - fortgeführt werden (11).

Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen zu Tag 1+4h, Tag 2, Tag 4, Tag 8, Tag 11 und Tag 25 aufgeteilt in die frühen Zeitpunkte und den Zeitpunkt zu Ende der Therapie (Tag 25) dargestellt. Ergänzend zu den Daten zu Tag 25 werden die Ergebnisse zu Tag 25+4h (welche nur für die MADRS erhoben wurden) und der Follow-Up Phase dargestellt.

Zusammenfassend sind für Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, schnelle Therapieerfolge, im Sinne einer Reduktion der depressiven Symptomatik durch den frühzeitigen Wirkeintritt einer kausal wirkenden antidepressiven Therapie von besonderer Bedeutung. Gemäß S2k-Leitlinie sollten Antipsychotika, Benzodiazepine, Antidepressiva und Phasenprophylaktika bei allen Ausprägungen psychiatrischer Notfälle, also aller betrachteten Syndrome, generell nur dann eingesetzt werden, wenn die erwünschte Wirkung auf die Zielsymptome mit einem Zeithorizont von wenigen Tagen eintritt und daher ein möglichst rasches Einsetzen der Wirkung erwartet werden kann. Für Antidepressiva ist dies aufgrund der Wirklatenz bisher verfügbarer Antidepressiva für die Patienten der Zielpopulation, die sich in einer hoch gefährdenden Notlage befinden, praktisch kaum umsetzbar (1). Antidepressiva, die bereits in den ersten Stunden und Tagen die depressive Symptomatik spürbar reduzieren, waren bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht verfügbar (1). Auch in der medizinischen Bewertung im Zulassungsverfahren wird herausgestellt, dass bisher verfügbare Substanzen weder eine ursächliche antisuizidale noch antidepressive Wirkung haben. Daher ist ein starker Wunsch nach einer schnell und kausal wirksamen Substanz in der Indikation des psychiatrischen Notfalls in der medizinischen Gesellschaft vorhanden (12). Diese bestehende Versorgungslücke in der Therapie der betrachteten Patientenpopulation kann mit Esketamin geschlossen werden.

Basierend auf den oben dargestellten Therapiezielen und -phasen der Leitlinie (1) und aufgrund des zuvor nicht gegebenen frühen antidepressiven Wirkeintritts, wird in diesem Dossier auf die Kurzzeitbehandlung von insgesamt 4 Wochen fokussiert. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ergebnisse zu den Zeitpunkten der 4-wöchigen Kurzzeitbehandlung mit Esketamin aus der gepoolten Analyse der Studien SUI3001 und SUI3002 (SUI3001&SUI3002) herangezogen.

Tabelle 4-2 zeigt in einer Übersicht die Endpunkte und zugehörigen Zeitpunkte der Erhebungen der gepoolten Analyse, bei denen statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden können. Zusätzlich weist die Tabelle konsistente und robuste Ergebnisse der Metaanalyse zu den Daten der gepoolten Analyse aus. In Anhang 4-H findet sich die Tabelle inklusive der zitierten Effektschätzer, Konfidenzintervalle und p-Werte.

Auf Basis dieser Ergebnisse wird der Zusatznutzen für Esketamin abgeleitet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a						
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)						Metaanalyse (SUI 3001, SUI3002, SUI2001) bestätigt Ergebnisse
Beginn Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)					Ende Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)	
Tag 1*	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 25 ^a	Alle Zeitpunkte
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen						
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen						
Remission – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission						
+	+	+	○	○	+	<input checked="" type="checkbox"/>
Remission – Zeit bis zur Remission						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	+	<input checked="" type="checkbox"/>
Ansprechen – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen						
+	+	○	○	○	+	<input checked="" type="checkbox"/>
Ansprechen – Zeit bis zum Ansprechen						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	+	<input type="checkbox"/>
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS						
+	+	+	+	+	+	<input checked="" type="checkbox"/>
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS – Veränderung der Hoffnungslosigkeit						
n.z. ^c	n.z. ^c	n.z. ^c	○	n.z. ^c	○	<input checked="" type="checkbox"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a						
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)						Metaanalyse (SUI 3001, SUI3002, SUI2001) bestätigt Ergebnisse
Beginn Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)					Ende Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)	
Tag 1*	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 25 ^a	
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS – Verbesserung/Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit, MCID ≥ 4						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	+	<input checked="" type="checkbox"/>
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Veränderung der Schwere der Suizidalität						
+	o	o	o	o	o	n.z. ^d
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Anteil der Patienten, die ein Ende der Suizidalität haben						
+	o	o	o	o	o	n.z. ^d
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Zeit bis zum Ende der Suizidalität haben						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	o	n.z. ^d
Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I – Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos						
o	o	o	o	o	o	n.z. ^d
Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT – Veränderung des langfristigen Suizidrisikos						
o	+	+	o	o	o	n.z. ^d
Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST – Veränderung der Häufigkeit von Suizidgedanken						
o	+	+	o	o	o	n.z. ^d
Patientenberichteten Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 Frage 3 - Veränderung						
o	o	o	o	o	o	n.z. ^d
Patientenberichtetes Suizidrisiko in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 Frage 4 – Veränderung						
+	o	o	o	+	o	n.z. ^d

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a						
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)						Metaanalyse (SUI 3001, SUI3002, SUI2001) bestätigt Ergebnisse
Beginn Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)					Ende Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)	
Tag 1*	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 25 ^a	Alle Zeitpunkte
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – Veränderung der EQ-5D VAS						
n.z. ^c	+	n.z. ^c	n.z. ^c	+	+	n.z. ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7, MCID ≥ 10, MCID ≥ 15						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	+	n.z. ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Zusatznutzen nicht belegt						
QLDS – Veränderungen der krankheitsbezogenen Lebensqualität						
n.z. ^c	+	n.z. ^c	n.z. ^c	○	+	n.z. ^d
QLDS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 8						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	○	n.z. ^d
Sicherheit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Zusatznutzen nicht belegt						
Jegliche Unerwünschte Ereignisse (ergänzend)						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	–	☒
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	○	☒

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB)^a						
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)						Metaanalyse (SUI 3001, SUI3002, SUI2001) bestätigt Ergebnisse
Beginn Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)					Ende Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)	
Tag 1*	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 25^a	Alle Zeitpunkte
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	○	☒
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	-	?
Vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	-	?
zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	-	?
Spezifische Unerwünschte Ereignisse						
PT Sedation – Jegliche Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	-	?
PT Depersonalisations-/Derealisationsstörung – Jegliche Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	-	☒

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a						
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)						Metaanalyse (SUI 3001, SUI3002, SUI2001) bestätigt Ergebnisse
Beginn Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)					Ende Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)	
Tag 1*	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 25 ^a	Alle Zeitpunkte
+: statistisch signifikanter Vorteil für TMA+ESK; ○: nicht statistisch signifikantes Ergebnis; -: statistisch signifikanter Nachteil für TMA+ESK ☒: Metaanalyse bestätigt das Ergebnis der gepoolten Analyse * Die MADRS wird zu Tag 1+4h (4 Stunden nach Dosisgabe) erhoben, alle anderen Endpunkte, die an Tag 1 erhoben werden, werden vor der Dosisgabe erhoben ^a Es werden die Ergebnisse der doppelblinden Beobachtungsphase (bis zu Tag 25) dargestellt. Für Endpunkte, die mittels MADRS bewertet werden, wird immer der Wert zu Tag 25 (nicht Tag 25+4h) angegeben. ^b Für Zeit bis zum Ereignis ist eine Analyse für den Beginn der Therapiephase nicht zutreffend, da diese in der Zeit bis zum Ereignis bis zum Ende der Therapiephase inkludiert ist. ^c Endpunkt wird zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben. ^d Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da diese Endpunkte in der Studie SUI2001 nicht erhoben werden. ^e Sicherheitsendpunkte werden nicht für die frühe Therapiephase ausgewertet. Die Auswertung erfolgt für die gesamte Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), den Gesamtstudienzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90 bzw. 81), sowie die Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis zu Tag 90 bzw. 81). Abkürzungen: BHS: Beck Hopelessness Scale, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Suicide Risk Imminent, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality - Revised, ESK: Esketamin, EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n.z.: nicht zutreffend PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>), QLDS: Quality of Life in Depression Scale; TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: Unerwünschte Ereignisse, vs.: versus						

4.1.6.1 Mortalität

Mortalität ist in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 kein prädefinierter Endpunkt. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung als UE dokumentiert wurden. In der Studie SUI3001 verstarb eine Studienteilnehmerin der TMA+ESK Gruppe während der Follow-Up Phase, 3 Tage nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase, an einem Suizid. Der Suizid wurde durch den Studienarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet. In der Studie SUI3002 traten keine Todesfälle auf. Auch in der Studie SUI2001 traten keine Todesfälle auf. Weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen ist belegt.

4.1.6.2 Morbidität

Die depressive Symptomatik ist bei Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischem Notfall entsprechen, erheblich schwerer ausgeprägt als bei Patienten mit einer reinen mittelgradigen oder schweren depressiven Episode. In einer Krisensituation, wie der Suizidalität, ist das innere Erleben dieser Patienten erheblich verändert und gekennzeichnet durch gedankliche Einengung auf eine objektive und/ oder subjektiv erlebte, nicht zu bewältigende Not. Eine schnelle Verbesserung der depressiven Symptome, wie der gesamten depressiven Symptomatik als auch eine Verbesserung von Einzelsymptomen, wie der Hoffnungslosigkeit und der Suizidalität, ist unmittelbar patientenrelevant.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der gepoolten Analyse (SUI3001&SUI3002) diskutiert. Für die Endpunkte, welche auf Basis der MADRS und der BHS erhoben wurden, kann zudem eine Metaanalyse inklusive der Studie SUI2001 durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Metaanalyse spiegeln die Ergebnisse der gepoolten Analyse wider und belegen so die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse.

Remission/ Zeit bis zur Remission

Die *Remission* bezeichnet das Erreichen eines MADRS-Gesamtscores von ≤ 12 Punkten. Ein Wert ≤ 12 Punkte beschreibt eine extreme Verbesserung der depressiven Symptomatik, die in der Akutintervention einer Abwesenheit der Symptome im Sinne einer Remission entspricht. Jeder Tag, den eine Person in einem Hochrisiko-Zustand, wie einer depressiven Episode mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entspricht, verbringt, kann einen maßgeblichen Einfluss auf das aktuelle Gesamt- bzw. das Langzeitrisiko für eine Suizidhandlung haben. Daher ist das schnelle Erreichen des Schwellenwertes im MADRS, welcher die Abwesenheit der Symptome im Sinne einer *Remission* beschreibt, von äußerst hoher Patientenrelevanz.

Für den Endpunkt *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission* zeigt sich zu Tag 25 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,36 [1,05; 1,77] p=0,0202). Ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin zeigt sich bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie zu Tag 1+4h (RR=2,02 [1,00; 4,06] p=0,0497), Tag 2 (RR=2,43 [1,45; 4,07] p=0,0007) und Tag 4 (RR=1,60 [1,07; 2,39] p=0,0216).

Der Vorteil für Esketamin zeigt sich auch in der Analyse der *Zeit bis zur Remission*, Patienten unter TMA+ESK erreichen eine Remission im Median 3 Tage schneller als Patienten unter TMA+PCB. Das Hazard Ratio von 1,34 ist statistisch signifikant (95%-KI [1,08; 1,67], $p=0,0067$).

Ansprechen/ Zeit bis zum Ansprechen

Das *Ansprechen* auf eine Therapie ist ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg, bzw. die weitere Therapieplanung bei der Behandlung der depressiven Symptomatik (9). Eine schnelle Verbesserung der depressiven Symptomatik um $\geq 50\%$ des MADRS-Gesamtscores bezeichnet eine starke, patientenrelevante Verbesserung für den Patienten.

Zu Tag 25 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im *Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen* zugunsten von Esketamin (RR=1,29 [1,07; 1,55] $p=0,0067$). Ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin zeigt sich bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie zu Tag 1+4h (RR=1,90 [1,27; 2,84] $p=0,0019$) und Tag 2 RR=1,40 [1,05; 1,85] $p=0,0205$).

Der Vorteil für Esketamin zeigt sich auch in der *Zeit bis zum Ansprechen*, Patienten unter TMA+ESK sprechen im Median 7 Tage schneller als Patienten unter TMA+PCB an. Das Hazard Ratio von 1,24 ist statistisch signifikant (95%-KI [1,02; 1,52], $p=0,0319$).

Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung der MADRS* zu Tag 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -3,07 [-5,41; -0,73]; $p=0,0102$). Das Hedges g' liegt bei -0,27 [-0,47; 0,06].

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin zeigt sich bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie (Tag 1+4h (Differenz: -3,38 [-5,05; -1,71]; $p<0,0001$ und Tag 2 Differenz: -3,59 [-5,51; -1,67]; $p=0,0003$, sowie Tag 4 (Differenz: -3,17 [-5,20; -1,15]; $p=0,0022$), Tag 8 (Differenz: -2,50 [-4,59; -0,41]; $p=0,0191$) und Tag 11 (Differenz: -2,38 [-4,47; -0,30]; $p=0,0251$).

Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore

Die Hoffnungslosigkeit ist ein charakterisierendes Einzelsymptom für Patienten mit depressiven Symptomen, die gemäß ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, welches in der zugrundeliegenden Indikation stark ausgeprägt ist. Hoffnungslosigkeit wird des Weiteren als zentraler Risikofaktor für einen späteren Suizidversuch beschrieben (1, 4, 9, 13-15).

Bei der Analyse der *Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte* zeigt sich, dass Patienten unter TMA+ESK eine klinisch relevante Verbesserung der Hoffnungslosigkeit bereits nach 7,9 Tagen, d.h. im Median 6 Tage schneller erreichen als Patienten unter TMA+PCB, welche die Verbesserung erst nach 14 Tagen erreichen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin im Hazard Ratio mit einem Wert von 1,29 (95%-KI [1,03; 1,63], $p=0,0259$).

Schwere der Suizidalität, Unmittelbares Suizidrisiko, Langfristiges Suizidrisiko und Häufigkeit von Suizidgedanken

Esketamin wirkt auf die depressive Symptomatik, welche bei Patienten mit depressiver Symptomatik, die einem psychiatrischem Notfall entspricht, immer die Ausprägung suizidaler Gedanken als ein depressives Einzelsymptom miteinschließt. Zu den frühen Zeitpunkten der Kurzzeittherapie konnten eine signifikante *Veränderung der Schwere der Suizidalität, Veränderung des Suizidrisikos* und der *Häufigkeit von Suizidgedanken* zugunsten von Esketamin gezeigt werden. Zum Ende der Kurzzeitbehandlung sind keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Allerdings zeigen die komplementären arzt- und patientenberichteten Endpunkte (zum Suizidrisiko in naher Zukunft und der Häufigkeit von Suizidgedanken über den gesamten Erhebungszeitraum) über den gesamten akuten Behandlungsverlauf konsistent eine Überlegenheit von Esketamin gegenüber der Kontrolle an, auch wenn diese nicht zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant ist (s. Kapitel 4.3.1.3.1.6.7).

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung der EQ-5D VAS* zu Tag 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: 4,85 [0,59; 9,11]; $p=0,0256$). Das Hedges' g beträgt 0,22 [0,02; 0,42]). Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigt sich bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie zu Tag 2 (Differenz: 5,50 [2,21; 8,79]; $p=0,0011$), das Hedges' g beträgt 0,3 (0,11; 0,49).

Bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der EQ-5D VAS* um ≥ 15 Punkte erreichen statistisch signifikant mehr Patienten unter TMA+ESK gegenüber TMA+PCB die Verbesserung (RR=1,25 [1,04; 1,50] $p=0,0167$). Die Verbesserung wird unter Esketamin im Median 2 Tage schneller mit einem signifikanten HR von 1,44 (95%-KI [1,12; 1,85] $p=0,0049$) erreicht.

Zusammenfassung Morbidität

Für Esketamin werden signifikante Vorteile von Beginn der Kurzzeittherapie bis zum Ende der Kurzzeittherapie zu Tag 25 gezeigt. Die Ergebnisse der einzelnen Phasen werden im Folgenden zusammengefasst und anschließend ein Fazit für die Therapie mit Esketamin über die gesamte Kurzzeitbehandlung gezogen.

Beginn der 4 Wochen Kurzzeitbehandlung mit Esketamin (Tag [1(+4h), 2], sowie [4, 8 und 11])

In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich für Esketamin schon zu Beginn der Kurzzeitbehandlung eine, im Vergleich zu der Therapie nach Maßgabe des Arztes, bislang nicht erreichte Verbesserung des therapie relevanten Nutzens für den gesamten Symptomkomplex der Depression.

Bereits zu den frühen Zeitpunkten Tag 1 (bzw. Tag 1+4h) und Tag 2 zeigen sich signifikante Vorteile im *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission, Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen* und *Veränderung der depressiven Symptomatik* und zu Tag 2 in der *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS*. Diese Vorteile spiegeln eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung wider.

Auch zum Zeitpunkt Tag 4 zeigen sich signifikante Vorteile im *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission*. Zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 zeigen sich signifikante Vorteile in der *Veränderung der depressiven Symptomatik* und in der *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS*. Diese Vorteile spiegeln eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung wider.

Des Weiteren ist im Rahmen der Analyse der *Zeit bis zur Verbesserung der Hoffnungslosigkeit um ≥ 4 Punkte des BHS-Gesamtscores* zu erkennen, dass Patienten unter Esketamin bereits nach im Median 8 Tagen (vs. 14 Tage) eine klinisch relevante Verbesserung der Hoffnungslosigkeit erleben. Dieses Ergebnis zählt in das Therapieziel der frühen Lösung von Einzelsymptomen wie Angst und Unruhe und die Reduktion des erlebten Handlungsdrucks ein (1, 9). Eine schnelle Verbesserung der Hoffnungslosigkeit bedeutet einen Zeitgewinn für den Arzt und den Patienten, was ein zentrales Ziel der Suizidprävention ist (6, 8).

Das bislang in den Leitlinien formulierte Therapieziel der Verbesserung der depressiven Symptome kann dementsprechend mit Esketamin bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie erzielt werden.

Gemäß der DGPPN-Leitlinie für die Notfallpsychiatrie (S2k) bestehen die Therapieziele insbesondere in den ersten wenigen Tagen einer pharmakologischen Intervention in der Verbesserung der depressiven Einzelsymptomatik und des Weiteren in der schnellen und wirksamen Reduktion der depressiven Gesamtsymptomatik (1). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt steht jedoch ein schnell wirksames und entlastendes Antidepressivum nicht zur Verfügung. Die sogenannte ‚stationäre Akutintervention‘ in der psychiatrischen Klinik zielt zunächst darauf ab, den Patienten in seiner Krisensituation direkt nach stationärer Aufnahme durch ärztliche und pflegerische Zuwendung und Betreuung soweit zu stabilisieren, dass die Patienten therapiefähig werden. Die vor stationärem Aufenthalt bereits initiierte oder im Rahmen des Aufenthalts neu-initiierte antidepressive Therapie beginnt erst nach einigen Wochen zu wirken.

Durch die schnelle Wirksamkeit auf die depressive Symptomatik der hier untersuchten Patientengruppe erzielt Esketamin nach stationärer Aufnahme der Patienten in die neuropsychiatrische Klinik, gerade in der kritischen frühen Zeit innerhalb weniger Tage nach Beginn der Therapie des Patienten, frühzeitig einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen, der es dem behandelnden Arzt in der Notfallpsychiatrie erlaubt, bereits mit Beginn der Kurzzeitbehandlung mit Esketamin besser auf den individuellen Behandlungskontext einzugehen und bereits schnell die Exazerbation der depressiven Symptomatik zu behandeln.

Durch Esketamin kann bereits zu Beginn der Therapie sowohl die Verbesserung von Einzelsymptomen wie z.B. Hoffnungslosigkeit als auch die Verbesserung der gesamten depressiven Symptomatik, im Sinne einer Remission, gezeigt werden. Insbesondere die Verbesserung der Hoffnungslosigkeit zu Beginn der Therapie bringt eine zusätzliche Entlastung der Akuität der Behandlungssituation für den Patienten.

Das CHMP bestätigt darüber hinaus, dass Esketamin als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion der depressiven Symptomatik bei der untersuchten Patientenpopulation an der Limitation des verspäteten Wirkeintritt bisheriger pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Behandlungen ansetzt und zwar bei Patienten, die bisher noch nie systematisch untersucht wurden, bzw. für die bisher keine Behandlungen spezifisch zugelassen worden sind (4).

Ende der 4 Wochen Kurzzeitbehandlung mit Esketamin [Tag 25]

In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich für den Zeitpunkt Tag 25 zugunsten von Esketamin ein im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (umfassendes Behandlungskonzept) bisher nicht erreichter therapierelevanter Nutzen für den gesamten Symptomkomplex der Depression. Mit Esketamin kann das Therapieziel der Verbesserung der depressiven Gesamtsymptomatik zum Ende der Kurzzeitbehandlung erreicht werden.

Der Zusatznutzen wird abgeleitet aufgrund der signifikanten Ergebnisse zugunsten von Esketamin in den Endpunkten *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission, Zeit bis zur Remission, Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Veränderung der depressiven Symptomatik, Verbesserung der Hoffnungslosigkeit um ≥ 4 Punkte des BHS-Gesamtscores, Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS und Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte.*

Zusammenfassung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität

Im vorliegenden Dossier werden signifikante Vorteile für Esketamin innerhalb der 4-wöchigen Kurzzeitbehandlung dargestellt. Das neuartige Wirkprinzip von Esketamin, welches insbesondere auf die schnelle Wirksamkeit bereits zu Beginn der 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung abzielt, kommt über die Betrachtung des gesamten Zeitraums der Behandlung zur Geltung. Esketamin zeigt bei Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, eine im Vergleich zu dem bisherigen Therapiestandard bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für den gesamten Symptomkomplex der Depression.

Gemäß S2k-Leitlinie sollten Psychopharmaka bei allen Ausprägungen psychiatrischer Notfälle, also aller betrachteten Syndrome, generell nur dann eingesetzt werden, wenn die erwünschte Wirkung auf die Zielsymptome mit einem Zeithorizont von wenigen Tagen eintritt und daher ein möglichst rasches Einsetzen der Wirkung erwartet werden kann. Dies ist aufgrund der Wirklatenz bisher verfügbarer Antidepressiva für die Patienten der Zielpopulation, die sich in einer hoch gefährdeten Notlage befinden, nicht umsetzbar (1). Die Behandlung mit Esketamin setzt genau an diesem schwer erreichbaren Therapieziel an, da Esketamin in der Phase der Akuität des psychiatrischen Notfalls wirkt. Die Therapie der depressiven Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, kann durch die schnelle und starke Wirksamkeit von Esketamin, maßgeblich verbessert werden und pharmakotherapeutisch eine wichtige Lücke schließen. Dies stützt auch das CHMP, indem es darauf hinweist, dass ein ungedeckter medizinischer Bedarf für eine schnell wirksame Behandlung von Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, besteht und die Behandlung mit Esketamin ebendiese Lücke der Wirklatenz von zugelassenen Antidepressiva schließen kann (4).

Die dargelegten Vorteile in der Morbidität spiegeln eine deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung bei Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, wider.

In der Nutzenkategorie Morbidität ist somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** belegt.

4.1.6.3 Lebensqualität

Krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS

Bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 8 Punkte* erreichen mehr Patienten unter TMA+ESK eine klinisch relevante Verbesserung als unter TMA+PCB (RR=1,14 [1,00; 1,31] p=0,0543).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS* ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Esketamin (Differenz: -3,12 [-5,21; -1,02]; p=0,0036). Das Hedges' g beträgt -0,29 (95%-KI [-0,49; -0,09]). Bereits zu Beginn der Therapiephase zeigt sich zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (Differenz: -1,89 [-3,51; -0,27]; p=0,0221). Das Hedges' g beträgt -0,21 (95%-KI [-0,40; -0,02]).

Der *QLDS* wurde in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben. In der Studie SUI2001 wurde der *QLDS* nicht erhoben, daher ist eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich.

Zusammenfassung Lebensqualität

Esketamin zeigt bereits zu Beginn der Therapiephase (zu Tag 2) Vorteile in der Verbesserung der Lebensqualität. Über den gesamten Therapiezeitraum erreichen Patienten unter Esketamin öfter eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, von besonderer Bedeutung, da Patienten in der beschriebenen Krise ein „emotionales Chaos“ erleben, welches einen subjektiv unerträglichen Schmerz mit sich bringt.

In der Nutzenkategorie Lebensqualität ist der **Zusatznutzen nicht belegt**. Dennoch lassen sich in der Veränderung gegenüber Baseline statistisch signifikante Veränderungen der Lebensqualität zugunsten von Esketamin beobachten, welche im Einklang mit den Ergebnissen zur Morbidität sind.

4.1.6.4 Sicherheit

Ergebnisse zur Sicherheit werden aus der gepoolten Analyse (SUI3001&SUI3002) über die gesamte Behandlungsphase (bis zu Tag 25) für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit folgt nicht der Darstellung des Behandlungsverlaufs in der Akuttherapie, wie in den Nutzenkategorien Morbidität und Lebensqualität, sondern wird für die Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), den Gesamtstudienzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) und die Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90) dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der gepoolten Analyse (SUI3001&SUI3002) diskutiert. Die Ergebnisse der Metaanalyse spiegeln die Ergebnisse der gepoolten Analyse wider und belegen somit die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse.

Jegliche Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt *jegliche UE* werden ergänzend dargestellt.

Bei der Analyse des Endpunktes *jegliche UE* innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) ergibt sich für das Relative Risiko (RR=1,19 [1,09; 1,30] $p<0,0001$) ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Esketamin.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ESK+TMA und PCB+TMA bei den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*. Das Relative Risiko beträgt 0,74 (95%-KI [0,32; 1,73], $p=0,4912$).

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ESK+TMA und PCB+TMA bei den *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen*. Das Relative Risiko beträgt 1,73 (95%-KI [0,74; 4,05], $p=0,2035$).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Rahmen der *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* zeigen sich nur in der Kategorie der *jedlichen unerwünschten Ereignisse* statistisch signifikante Nachteile in den Relativen Risiken. Lediglich beim unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse *zu erwartende dosisbezogene UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil. Bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* ergeben sich keine statistisch signifikanten Vor- bzw. Nachteile.

Vermutetes Missbrauchspotential

Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – jegliche UE* zeigen sich signifikante Unterschiede (RR=2,50 [1,96; 3,18]; p<0,0001) zuungunsten von Esketamin.

Klinische Einordnung

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von intranasalem Esketamin wurde neben der üblichen Betrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit ein besonderes Augenmerk auf Berichte über den Missbrauch von Ketamin als „Freizeitdroge“ gelegt. Da auch Esketamin eine ZNS-aktive Substanz ist, ist eine Prüfung hinsichtlich eines möglichen Missbrauchspotentials ebenfalls durch das gültige Guidance-Dokument der FDA vorgesehen (16). Entsprechend der dort definierten Empfehlungen wurden in den Studien eine Reihe von möglichen Symptomen nach charakteristischen Schlagworten („preferred terms“ nach MedDRA) erfasst, die im *UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential* zusammengefasst wurden. Zu diesem sehr breit gefassten UE Komplex gehören die in Anhang 4-G dargestellten 49 Symptome.

Neben einigen klar mit Substanzabusus (*Suchtmittelmissbrauchsstörung, Drogenmissbrauch*) oder Entzugsproblematik assoziierten Schlagworten fallen unter diesen UE-Komplex auch die Dissoziation oder unspezifische Zustände wie *Schwindelgefühl, Somnolenz* oder *Gefühl der Entspannung*. Letztere sind erwartbar und nachvollziehbar dem Wirkprofil der Substanz zuzuordnen, angesichts der Tatsache, dass das erklärte Behandlungsziel einer intravenösen (Es-)Ketamintherapie im Rahmen der Notfallmedizin eine ‚dissoziative Anästhesie‘ zur Bewusstseinsabschirmung und Schmerztherapie ist, wobei jedoch im Anbetracht der großen therapeutischen Breite intravenöse Bolusgaben mit höheren Dosen zum Einsatz kommen. Eine deutlich schwächere dissoziative Wirkung mit Wahrnehmungsstörungen und Benommenheit kann jedoch auch nach nasaler Applikation von Esketamin auftreten. Diese Wirkung kann individuell sehr verschieden ausgeprägt sein und sich insbesondere bei wiederholter Applikation deutlich abschwächen.

Insgesamt zeigt sich in der statistischen Auswertung für dieses AESI, ausschließlich in der Kategorie der jeglichen UE, für die Studien SUI3001, SUI3002 und die gepoolte Analyse jeweils ein signifikanter Nachteil zuungunsten von intranasalem Esketamin.

Bei Betrachtung der Einzelausprägungen der verschiedenen Domänen nach ‚Dosing Session‘ (siehe Abbildung 4-240 und Abbildung 4-241 in Anhang 4-J) zeigt sich, dass das Signal des *UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential* maßgeblich getrieben wird, durch Fälle in den Kategorien *Dissoziation*, *Schwindelgefühl* und *Somnolenz*. Andere, sehr explizit drogenmissbrauchsassoziierte Schlagworte tauchen hingegen nicht auf, selbst das *Gefühl der Entspannung* variiert je nach betrachteter Studie in der Häufigkeit zwischen den Gruppen.

Die Ausprägung dieser Effekte ist gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die nasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden (17) am Tag der Anwendung und nicht an den Tagen dazwischen auf (17, 18). So zeigen sich auch in der Follow-Up Phase nach Beendigung der Therapie mit Esketamin keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in diesen Symptomen.

Insgesamt ist der transiente, signifikante Effekt zuungunsten von intranasalem Esketamin in der Praxis als unproblematisch zu werten. Entsprechend der Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde wird der Einsatz von intranasalem Esketamin zur zusätzlichen Risikominimierung durch einen Risk Management Plan geregelt.

Erhöhter Blutdruck

Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – jegliche UE* zeigen sich signifikante Unterschiede (RR=2,41 [1,33; 4,36]; p=0,0038) zuungunsten von Esketamin.

Klinische Einordnung

Esketamin hat sympathomimetische Eigenschaften und kann daher nach Aufnahme ins Blut zu einer Erhöhung des Blutdrucks sowie einem Herzfrequenzanstieg führen (19). In der Notfallmedizin ist dieser Effekt von (Es)Ketamin insbesondere bei kreislaufinstabilen Patienten oder bei einem schweren Schock von Nutzen. Die Ausprägung dieses Effektes ist gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die nasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden (17) am Tag der Anwendung und nicht an den Tagen dazwischen auf (17, 18). So zeigen sich in der Follow-Up Phase nach Beendigung der Therapie mit Esketamin keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in diesen Symptomen.

Aufgrund der sympathomimetischen Wirkung von Esketamin sind hinsichtlich der gemessenen Blutdruckwerte Unterschiede zwischen der TMA+ESK Gruppe und der TMA+PCB Gruppe zu erwarten. Diese lassen sich auch anhand der Verlaufskurven der gemittelten Blutdruckdaten nach Anwendungssitzung ablesen (siehe Abbildung 4-242 und Abbildung 4-243 in Anhang 4-J), jedoch fallen die Erhöhungen im Mittel moderat aus – die mittlere maximale Erhöhung des systolischen Blutdrucks nach Anwendung lag in den Studien bei 15,7 (13,46) mmHg in der SUI3001 und 13,0 (13,45) mmHg in der SUI3002. Der Effekt ist dosisabhängig und die Größenordnung auch in anderen Esketamin Studien ähnlich (20), dennoch bleibt der Effekt interindividuell unterschiedlich, wodurch je nach Stichprobe variieren kann, wie oft der Prüfer hier eine Nebenwirkungsmeldung vornimmt. Da auch in der TMA+PCB-Gruppe Blutdruckveränderungen aufgetreten sind, lässt sich statistisch für die Studie SUI3002 kein signifikanter Unterschied nachweisen. Für die Studie SUI3001 sowie in der gepoolten Analyse zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von intranasalem Esketamin für dieses *UE von besonderem Interesse*. Wichtig ist jedoch, dass ein statistisch signifikanter Unterschied ausschließlich in der Kategorie *Jegliche UE* nachweisbar war.

Da die Blutdruckänderungen patientenindividuell vom angeführten Mittelwert abweichen können, werden in der Fachinformation sowie durch den mit der europäischen Zulassungsbehörde abgestimmten Risk Management Plan klare Vorgaben zum erlaubten Ausgangsblutdruck sowie dem Management kardial vorerkrankter Patienten gemacht (11). Bei vorbestehender behandlungsbedürftiger Hypertonie ist diese medikamentös einzustellen, nach klinischer Einschätzung durch den Behandler kann in der Beobachtungsphase eine antihypertensive Medikation erwogen werden, sollte es zu Blutdruckspitzen kommen (21). Insgesamt ist der vorhandene, signifikante Effekt zuungunsten von intranasalem Esketamin in der Praxis unter Einhaltung dieser Vorgaben als unproblematisch zu werten.

Vorübergehender Schwindel und Vertigo

Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – jegliche UE* zeigen sich signifikante Unterschiede (RR=3,23 [2,32; 4,49]; p<0,0001) zuungunsten von Esketamin.

Klinische Einordnung

Unter diesem UE von besonderem Interesse finden sich die Schlagworte (Preferred Terms gemäß MedDRA) *Schwindelgefühl, Schwindelgefühl bei Belastung, Schwindelgefühl orthostatisch, Schwindel im Zusammenhang mit einem Verfahren, Vertigo, Labyrinthenschwindel, Lagerungsvertigo, Vertigo ZNS-bedingt*. Wie bereits für das *UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential* dargelegt, ist *Schwindelgefühl* ein erwartbarer Effekt nach der Applikation von Esketamin und hat bereits das Signal für das UE von besonderem Interesse vermutetes Missbrauchspotential maßgeblich getrieben. Daher zeigt sich auch bei separater Betrachtung dieses Komplexes in der statistischen Auswertung für die Studien SUI3001, SUI3002 und die gepoolte Analyse jeweils ein signifikanter Nachteil zuungunsten von intranasalem Esketamin für dieses UE von besonderem Interesse, welcher jedoch ausschließlich in der Kategorie *Jegliche UE* nachweisbar ist.

Die Ausprägung dieser Effekte ist gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die nasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden (17) am Tag der Anwendung und nicht an den Tagen dazwischen auf (17, 18). So zeigen sich auch in der Follow-Up Phase nach Beendigung der Therapie mit Esketamin keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in diesen Symptomen.

Insgesamt ist der vorhandene, signifikante Effekt zuungunsten von intranasalem Esketamin in der Praxis weitestgehend als unproblematisch zu werten. Entsprechend der Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde wird der Einsatz von intranasalem Esketamin zur zusätzlichen Risikominimierung durch einen Risk Management Plan geregelt.

Zu erwartende dosisbezogene UE

Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – jegliche UE* zeigen sich signifikante Unterschiede (RR=1,91 [1,59; 2,30]; p<0,0001) zuungunsten von Esketamin.

Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen*, zeigen sich im Behandlungsarm 8 Ereignisse (3,5%).

Klinische Einordnung

Unter dem *UE von besonderem Interesse – Zu erwartende dosisbezogene UE* wurden explizit solche UEs betrachtet, deren Auftreten aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften und des bekannten Sicherheitsprofils von intranasalem Esketamin zu erwarten war. Die folgenden Schlagworte („preferred terms“ nach MedDRA) fallen darunter: *Angst, Erwartungsangst, Dissoziation, Schwindelgefühl, Schwindel orthostatisch, Gefühl anormal, Gefühl der Betrunkenheit, Übelkeit, Somnolenz, Vertigo, Erbrechen*.

Wiederum werden hier die unter anderem die UE *Schwindelgefühl, Dissoziation* und *Somnolenz* miteinbezogen, welche bereits in das *UE von besonderem Interesse Vermutetes Missbrauchspotential* und/oder *vorübergehender Schwindel und Vertigo* eingegangen sind und oben erläutert wurden. In den Studien SUI3001, SUI3002 sowie der gepoolten Analyse zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TMA+ESK im Vergleich zu TMA+PCB. Hervorzuheben ist jedoch, dass auch dieser Unterschied ausschließlich in der Kategorie *Jegliche UE* nachweisbar ist.

Die Ausprägung dieser Effekte ist gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin, sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die nasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden (17) am Tag der Anwendung und nicht an den Tagen dazwischen auf (17, 18). So zeigen sich auch in der Follow-Up Phase nach Beendigung der Therapie mit Esketamin keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in diesen Symptomen.

Insgesamt ist der transiente, signifikante Unterschied zuungunsten von intranasalem Esketamin in der Praxis als unproblematisch zu werten. Entsprechend der Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde wird der Einsatz von intranasalem Esketamin zur zusätzlichen Risikominimierung durch einen Risk Management Plan geregelt.

Spezifische Unerwünschte Ereignisse

Die meisten UEs in den Studien SUI3001 und SUI3002 traten an den Tagen der intranasalen Applikation auf und bildeten sich am selben Tag wieder zurück (17, 18). Wie oben im Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ beschrieben, gibt es spezifische UEs wie Schwindelgefühl, Dissoziation, Vertigo, Schläfrigkeit oder Blutdruckerhöhungen, die aus dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Esketamin ableitbar und erwartbar sind. Ihre Ausprägung ist gekoppelt an die Plasmakonzentration nach nasaler Applikation, daher treten sie mit Blick auf die gesamte Beobachtungsdauer nur in einem eng umrissenen Zeitfenster auf.

Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse nach MedDra SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bzw. Vorteile nur in der Kategorie der jeglichen unerwünschten Ereignisse. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen.

Auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz werden aus den statistisch signifikanten SOC und PT für die Studie SUI3001&SUI3002 folgende spezifischen unerwünschten Ereignisse post-hoc identifiziert und hier diskutiert:

PT Sedation

In der Kategorie *jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das PT Sedation (RR=4,56 [1,76; 11,78]; p=0,0017).

Klinische Einordnung

Bekannt aus seiner Nutzung im anästhesiologischen Kontext hat Esketamin einen sedierenden Effekt. Dieser ist dosisabhängig und zeichnet sich zudem dadurch aus, dass außer bei der schnellen intravenösen Injektion und/ oder hohen Einzeldosen nicht mit einer Veränderung des Atemantriebs zu rechnen ist. Auch Reflexe wie der Husten- oder Schluckreflex bleiben i.d.R. erhalten (19). Nach nasaler Aufnahme von Esketamin und den damit verbundenen Plasmaspiegeln kam es in den klinischen Studien zwar ebenfalls in gewissem Maße zu Sedierung (9,1%) und Somnolenz (18,0%), diese waren jedoch primär leicht oder mittelschwer ausgeprägt, traten am Tag der Anwendung auf und klangen am selben Tag typischerweise innerhalb von 1,5 Stunden nach Anwendung der Dosis ab (11). In den Studien SUI3001 und SUI3002 lässt sich daher erwartbar ein statistisch signifikanter Unterschied beim Auftreten von Sedierung zuungunsten von Esketamin nachweisen. Bei keinem dieser Patienten war jedoch eine medizinische Intervention oder gar eine künstliche Beatmung/ Reanimationsmaßnahmen nötig (17, 18).

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Fachinformation stellt eine mögliche Sedierung aus klinischer Sicht daher keinen relevanten Nachteil zuungunsten von Esketamin dar.

PT Depersonalisations-/Derealisationsstörung

In der Kategorie *jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das PT Depersonalisations-/Derealisationsstörung (RR=28,75 [1,73; 478,98]; p=0,0193).

Klinische Einordnung

Depersonalisation und *Derealisation* sind Teil des Symptomkomplexes der transienten Dissoziation und Wahrnehmungsstörungen, zu denen es in gewissem Ausmaß nach Aufnahme von nasalem Esketamin in die Blutbahn kommen kann. Wie auch oben beschrieben, sind auch diese Effekte vorübergehend und auf den Tag der Anwendung beschränkt. Exemplarisch anhand der Auszüge der Tabellen (siehe Abbildung 4-244 sowie Abbildung 4-245 in Anhang 4-J) aus dem CSR der Studie SUI3001 lässt sich ablesen, dass diese UEs sich zu 100% am Tag der Anwendung wieder auflösten und es zudem keine Ereignisse der Ausprägung „schwer“ sondern nur milde und moderate Verläufe gab.

Ebenfalls kann kein statistisch signifikantes Signal nachgewiesen werden kann, betrachtet man die Follow Up Phase allein. Hieraus ergibt sich wiederum, dass der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von nasalem Esketamin bei Betrachtung von „DB+FU“ ausschließlich durch die DB-Phase getrieben ist.

Im Einklang mit der oben geschilderten Beurteilung im Kontext der Dissoziation ist dieser statistische Unterschied in der Praxis als unproblematisch, und nicht als klinisch relevanter Nachteil zu werten.

Zusammenfassung Sicherheit

Der Großteil der Unerwünschten Ereignisse wird unter der Kategorie *jegliche UE* gefasst. Es treten keine signifikanten Unterschiede bei schwerwiegenden UE oder UE, die zum Therapieabbruch führen, auf.

Auch die Signale im Rahmen der *UE von besonderem Interesse* und der *spezifischen UE* treten lediglich in der Kategorie der *jeglichen UE* auf. Wie oben beschrieben sind die Signale bei den *UE von besonderem Interesse* medizinisch leicht beherrschbar.

Die Sicherheitsdaten aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 sind kongruent, dies zeigt sich auch in den Studien TRD3002, TRD3005 und TRD3004 aus dem anderen Anwendungsgebiet (s. Modul 4A).

Insgesamt wird Esketamin als ein gut verträgliches schnell wirksames Antidepressivum eingestuft. Die Nebenwirkungen sind erwartbar und gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin, sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die intranasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten mit Rückbildung am Tag der Anwendung) und nicht an den Tagen dazwischen auf (17, 18). In der Nutzenkategorie Sicherheit ergeben sich nachteilige Effekte in der Kategorie der *jeglichen UE*, die jedoch aus diesen Gründen nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen können.

4.1.6.5 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden für die Studien SUI3001&SUI3002, SUI3001, SUI3002 und SUI2001 durchgeführt.

Belege für eine Interaktion treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Esketamin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.1.6.6 Gesamtbewertung

Das neuartige Wirkprinzip von Esketamin, welches insbesondere auf die schnelle Wirksamkeit bereits zu Beginn der 4 Wochen-Kurzzeittherapie abzielt, kommt über die Betrachtung des gesamten 4 Wochen-Zeitraums der Kurzzeittherapie zur Geltung. Die Therapie mit Esketamin verbessert die akute depressive Symptomatik, welche bei der hier betrachteten Patientenpopulation einem psychiatrischen Notfall entspricht, schnell und für den Patienten spürbar.

Mit Esketamin ist erstmals eine schnell wirksame und gut verträgliche antidepressive Therapie für Patienten verfügbar, die in einem psychiatrischen Notfall akute Selbstgefährdung aufgrund von großem psychischem und physischem Leid erleben. Esketamin führt in der Kurzzeittherapie bereits innerhalb weniger Stunden nach Gabe der ersten Dosis zu einer bedeutsamen Reduktion der depressiven Symptomatik und dient unmittelbar der ursächlichen Behandlung des akuten Auftretens oder der Exazerbation der depressiven Grunderkrankung dieser Patienten. Somit führt die Therapie mit Esketamin zu einer schnellen Abschwächung schwerwiegender Symptome und kann bestehende Therapielücken schließen.

Aufgrund der deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in den Nutzenkategorien Morbidität von Beginn der Kurzzeittherapie bis zum Ende der Kurzzeittherapie ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In den Nutzenkategorien Mortalität und Lebensqualität ist der **Zusatznutzen nicht belegt**. Dennoch lassen sich in der Kategorie Lebensqualität in der Veränderung gegenüber Baseline statistisch signifikante Veränderungen der Lebensqualität zugunsten von Esketamin beobachten, welche im Einklang mit den Ergebnissen zur Morbidität stehen.

In der Nutzenkategorie Sicherheit ergeben sich nachteilige Effekte in der Kategorie der *jeglichen UE*, die jedoch nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen. In der Nutzenkategorie Sicherheit ist ein **Zusatznutzen oder Schaden nicht belegt**.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die eine schnelle Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, benötigen, ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Vorbemerkung

Zur besseren Lesbarkeit wird statt der korrekten chemischen Bezeichnung Esketaminhydrochlorid im gesamten Modul 4B der Trivialname Esketamin verwendet.

Fragestellung

Für den Wirkstoff Esketamin soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen in der akuten Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet werden.

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten, mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression.

Die Basis für das vorliegende Dossier bilden die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001. Im Rahmen der Studien wurden Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Major Depression, einschließlich Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, untersucht. Auf Basis dieser Patientenpopulation hat die EMA Esketamin bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion **depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen**, zugelassen. Das Anwendungsgebiet wurde durch die EMA im Laufe des Zulassungsverfahrens spezifiziert (S. Modul 3, Kapitel 3.1.2) und deckt im Rahmen des klinischen Studienprogramms untersuchte Patientenpopulation ab.

Die von diesem Anwendungsgebiet umfassten Patienten stellen gemäß Leitlinie für die Notfallpsychiatrie akut suizidale Patienten der Ausprägungsstufen 2 und 3 dar, für die eine stationäre Aufnahme und Unterbringung indiziert ist (1).

Das Anwendungsgebiet enthält genau die Patienten des klinischen Studienprogramms, also Patienten mit Suizidgedanken und Handlungsabsicht, und beschreibt diese Patienten bewusst als „psychiatrische Notfälle“, um das Wort „Suizidgedanken“ zu meiden. Der Grund ist, dass eine Assoziation vermieden werden soll, dass Esketamin die Suizidalität behandelt bzw. mindert; dies konnte in den klinischen Studien nicht nachgewiesen werden. Um klarzustellen, dass es sich um eine Situation handelt, in der es um eine akute Verschlechterung der depressiven Symptome geht, wie dies bei Patienten mit Suizidalität der Fall ist, wurde die Formulierung **depressive Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen** gewählt. Durch diese Formulierung sind andere Notfallsituationen, wie beispielsweise komplexe psycho-soziale Ereignisse, ausgeschlossen (4). Laut des Bewertungsberichts des CHMP beschränkt der Wortlaut psychiatrischer Notfall den Einsatz von Esketamin auf die Patienten, welche den höchsten Behandlungsbedarf haben und beschreibt adäquat die Patientenpopulation, die in den klinischen Studien untersucht wurden ohne einen direkten Bezug auf Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zu machen (4).

Intervention

Die in diesem Dossier dargestellte Intervention ist intranasales Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Esketamin in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 09.11.2018 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2018-B-195) (22). Die dort festgelegte zVT lautet:

- Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes (TMA) unter Berücksichtigung von
 - Krisenintervention/Psychotherapie
 - medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischen Symptomen, Unruhe
 - Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation
 - elektrokonvulsiver Therapie.

Der G-BA gibt folgende Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

„Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen. Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in der zu beratenden Therapiesituation (die Anwendung von Esketamin soll als Zusatztherapie zusätzlich zur Standardtherapie erfolgen) und sollte innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms (ggf. Ersatz von Esketamin durch Placebo, um Verblindung zu gewährleisten) sein. Daher wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie Patienten in beiden Studienarmen entsprechend der o. g. Therapie nach Maßgabe des Arztes adäquat behandelt werden.“

Die Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. Eine Single-Komparator-Studie ist nicht ausreichend bzw. wird davon ausgegangen, dass von der Standardtherapie in der zu beratenden Therapiesituation mehr als eine der o.g. Therapieoptionen umfasst ist.

Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die Therapieentscheidung in Bezug auf die Standardtherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.“ (22).

Die Janssen-Cilag GmbH folgt den Festlegungen des G-BA zur zVT.

Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers hat sich der zugelassene Wortlaut des Labels im Vergleich zum Wortlaut zum Zeitpunkt der Beratung im Jahr 2018 verändert. Der Wortlaut wurde insofern verändert, dass dieser nicht mehr die Formulierung „Suizidgedanken“ enthält, um zu vermeiden, dass eine Assoziation entsteht, dass Esketamin die Suizidalität behandelt bzw. mindert; dies konnte in den klinischen Studien nicht nachgewiesen werden. Der EPAR stellt jedoch klar heraus, dass der Wortlaut psychiatrischer Notfall den Einsatz von Esketamin auf die Patienten, welche den höchsten Behandlungsbedarf haben, beschränkt und adäquat auf die Patientenpopulation, die in den klinischen Studien untersucht wurde, bezieht, ohne eine direkte Referenz auf Suizidgedanken oder suizidales Verhalten vorzunehmen (4). Um klarzustellen, dass es sich um eine Situation handelt, in der es um eine akute Verschlechterung der depressiven Symptome geht, wie dies bei Patienten mit Suizidalität der Fall ist, wurde die Formulierung **depressive Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischem Notfall entsprechen**, gewählt. Durch diese Formulierung sind andere Notfallsituationen, wie beispielsweise komplexe psycho-soziale Ereignisse, ausgeschlossen (4).

Die EKT ist Teil des umfassenden Behandlungsplans. Der Einsatz von EKT ist in den klinischen Studien aufgrund der zu beachtenden Voraussetzungen, im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, nicht adäquat umzusetzen.

Unabhängig davon stellt die EKT eine relevante Therapieoption in der Behandlung der Notfallsituation dar. Dies wird gestützt durch zwei seit dem Jahr 2020 laufende prospektive Beobachtungsstudien in Italien und in Deutschland, die Behandlungsdaten, inklusive Daten zu EKT, von Patienten mit Suizidgedanken mit Handlungsabsicht systematisch erheben (23-26).

Eine Behandlung mit EKT erfolgt unter Kurznarkose, Muskelrelaxation sowie Sauerstoffbeatmung. Die EKT muss daher obligatorisch durch einen qualifizierten Facharzt unter Beteiligung eines Anästhesisten durchgeführt werden und setzt eine vorausgehende umfassende Anamnese, diagnostische Abklärung (z.B. im Rahmen eines kardiologischen Konsils) sowie ein ausführliches Aufklärungsgespräch inklusive schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten oder seiner Angehörigen voraus (27).

Die EKT stellt eine weitere Therapieoption zur Behandlung der depressiven Symptomatik dar. Gemäß DGPPN Leitlinie zur unipolaren Depression kommt die EKT als wirksame Behandlung v.a. im Rahmen zweier Anwendungsbereiche zum Einsatz: Bei der therapieresistenten Depression und bei schweren depressiven Episoden. Letztere umfassen häufig Situationen, in denen ein besonders dringliches Zustandsbild vorliegt, wie z. B. einem psychiatrischen Notfall mit vital bedrohlichen oder schwer suizidalen Situationen. Dementsprechend empfiehlt die DGPPN Leitlinie zur unipolaren Depression die EKT bei schweren, vital bedrohlichen oder therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht zu ziehen (9).

Die Janssen-Cilag GmbH vergleicht im zugrundeliegenden Dossier intranasales Esketamin im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (TMA + ESK) gegenüber Placebo im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (TMA + PCB).

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Studientypen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Esketamin im Sinne des § 35a SGB V wird anhand von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) bewertet. Die methodische Qualität der RCT wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) geeignet sind. Hierbei gelten folgenden Kriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung:

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung zu beurteilende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen (11).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist intranasales Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) beinhaltet.

Dosierung

Gemäß der Fachinformation wird Esketamin in einer Dosis von 84 mg zweimal pro Woche für 4 Wochen lang angewendet. Eine Dosisreduzierung auf 56 mg kann basierend auf der Verträglichkeit durchgeführt werden. Die Behandlung mit Esketamin ist Teil eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (11).

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Esketamin in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nimmt die Janssen-Cilag GmbH am 09.11.2018 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (28) beim G-BA ein Beratungsgespräch in Anspruch (Vorgangsnummer 2018-B-195) (22). Die dort festgelegte zVT lautet:

- Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von
 - Krisenintervention/Psychotherapie
 - medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe
 - Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation
 - elektrokonvulsiver Therapie.

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und zeigt Daten für den Vergleich gegen eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (28) sind zur Bewertung des Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.

Studientyp

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) von der Evaluation ausgeschlossen.

Studiendauer

Es werden Studien mit einer Mindestdauer von 4 Wochen herangezogen, da Esketamin in dem vorliegenden Anwendungsgebiet als akute Kurzzeitbehandlung über 4 Wochen indiziert ist. Da die Gabe zweimal pro Woche über 4 Wochen erfolgt, kann die Behandlungszeit kürzer als 4 Wochen sein. In den relevanten Zulassungsstudien erfolgte die letzte Gabe der intranasalen Studienmedikation an Tag 25.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Sprache

Es werden nur deutsch- oder englischsprachige Publikationen berücksichtigt.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichen Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen (siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Population)	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Zugelassene Population gemäß Fachinformation (11)
Intervention	Esketamin (SPRAVATO®), Dosierung gemäß Fachinformation (11)	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Esketamin (11)
Vergleichstherapie	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Krisenintervention/Psychotherapie • medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe • Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation • elektrokonvulsiver Therapie. 	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch am 09.11.2018 (22)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung der: <p>Mortalität</p> <p>Morbidität</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p>	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Absatz 2 Verfo
Studiendesign	Randomisierte kontrollierte klinische Studie	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Gemäß § 5 Abs. 3 Verfo

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Studiendauer^a	Mindestens 4 Wochen	Kürzer als 4 Wochen	Die Behandlungsdauer beträgt laut Fachinformation 4 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA
Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie
<p>a: Die letzte Gabe der intranasalen Studienmedikation der für das Dossier relevanten Zulassungsstudien erfolgte an Tag 25. Die Studiendauer der relevanten Zulassungsstudien betrug jedoch 90 Tage. bzw.: beziehungsweise; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerFO: Verfahrensordnung, z. B.: zum Beispiel.; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von Primärpublikationen zu relevanten Studien wird eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 06.01.2021). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Die systematische Literaturrecherche wird auf der Suchoberfläche Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Suche dient der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-3). Die Suchstrategie wird jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention, Indikation und Studientypen aufgebaut und dabei an die jeweilige Datenbank angepasst.

In die Suche wird englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert. Die vollständigen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

In Cochrane Central Register of Controlled Trials wird nicht auf Studientypen eingeschränkt. In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wird für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter verwendet (29). In MEDLINE wird zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt (30).

Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

Die vollständigen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation von relevanten Studien werden die Studienregister clinicaltrials.gov (ct.gov, www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, clinicaltrialsregister.eu) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 04.01.2021).

Ebenso werden Suchen nach relevanten Treffern zum Arzneimittel Esketamin in der Studienregisterdatenbank AMIS (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) und im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt.

Die Suchen werden in jedem Studienregister einzeln und mit einer an das jeweilige Studienregister angepassten Strategie gesucht. Die Ergebnisse der Suche befinden sich in den Tabelle 4-11.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine systematische Suche unter Berücksichtigung aller definierten Ein- und Ausschlusskriterien ist in den vorhandenen Abfrageformularen der Studienregister nicht möglich. Aus diesem Grund werden bei den Registersuchen möglichst breite Suchstrategien auf Basis von Stichworten zur Intervention inklusive Synonyme/Substanzbezeichnungen angewendet, um für die anschließende Selektion einen vollständigen Studienpool heranzuziehen:

CT.GOV

In dem Studienregister ct.gov wird ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten ESKETAMINE, S-KETAMINE, (S)-KETAMINE, (S)KETAMINE, S(+)-KETAMINE, (S)(+)KETAMINE, KETANEST, SPRAVATO und den Substanzbezeichnungen JNJ-54135419, JNJ54135419 und JNJ 54135419 gesucht.

EU-CTR

In dem Studienregister EU-CTR wird ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten ESKETAMINE, S-KETAMINE, (S)-KETAMINE, (S)KETAMINE, S(+)-KETAMINE, (S)(+)KETAMINE, KETANEST und den Substanzbezeichnungen JNJ-54135419, JNJ54135419 und JNJ 54135419 gesucht.

ICTRP

Im Studienregister ICTRP ist eine Suche nach Stichworten, die die Zeichen „(“, „)“ oder „+“ enthalten, technisch nicht möglich. Es wird daher ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten ESKETAMINE, S-KETAMINE, KETAMINE, S und KETAMINE, KETANEST und den Substanzbezeichnungen JNJ-54135419, JNJ54135419, JNJ 54135419 gesucht. Die auf diese Weise identifizierten Registereinträge werden vollständig exportiert und in ein Tabellenformat konvertiert. In einem der Selektion vorgeschalteten Filtervorgang werden Einträge noch vor der Selektion ausgeschlossen, wenn diese keinerlei Hinweise auf eine Studie mit dem Eutomer [(S)-(+)-Enantiomer] aufzeigen. Es werden dabei die Suchen()-Funktion der Software Microsoft Excel Office365 angewendet, um – entsprechend den anderen Registersuchen – ohne Einschränkungen nach den Stichworten ESKETAMINE, S-KETAMINE, (S)-KETAMINE, (S)KETAMINE, S(+)-KETAMINE, (S)(+)KETAMINE, KETANEST und den Substanzbezeichnungen J JNJ-54135419, JNJ54135419, NJ 54135419 zu suchen.

AMIS

Im Studienregister AMIS wird in den Rubriken „Textfelder“, „Stoffname“ und „Arzneimittelname“ nach der Intervention mit den Stichworten ESKETAMINE, SPRAVATO, S-KETAMINE, (S)-KETAMINE, (S)KETAMINE, S(+)-KETAMINE, (S)(+)KETAMINE, S(+)-KETAMINE und den Substanzbezeichnungen JNJ 54135419, JNJ54135419, JNJ-54135419, JNJ-54135419-AAC, JNJ54135419-AAC, JNJ54135419AAC, der CAS-Nummer 33643-46-8 sowie nach bereits identifizierten Studien gesucht.

EMA

Im Clinical Data Suchportal der EMA wird unter Advanced Search nach der Intervention mit den Stichworten ESKETAMINE, SPRAVATO, S-KETAMINE, (S)-KETAMINE, (S)KETAMINE, S(+)-KETAMINE, (S)(+)KETAMINE und den Substanzbezeichnungen JNJ 54135419, JNJ54135419, JNJ-54135419, JNJ-54135419-AAC, JNJ54135419-AAC, JNJ54135419AAC, der CAS-Nummer 33643-46-8 sowie nach bereits identifizierten Studien gesucht.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für das jeweilige Studienregister (ct.gov, EU-CTR, ICTRP) ist gemäß Anforderung in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung von relevanten Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 22.01.2021). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff (Esketamin sowie Esketamine), der Handelsname (SPRAVATO®) und bereits identifizierte Studien verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Weitere Einschränkungen hinsichtlich des Therapiegebiets, Orphan Drug-Status oder den Verfahrensstand werden nicht vorgenommen. Die Ergebnisse der Suche befinden sich im Abschnitt 4.3.1.1.4 in Tabelle 4-12.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-13) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-13) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-13) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

CEine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Prüfarzt ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im statistischen Analyseplan, im Registerbericht und in eventuell bereits veröffentlichten Publikationen der Studien verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und die Durchführung der Methodik, auch von Interimsanalysen und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu, werden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung in „niedrig“ wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändern.

Die detaillierten Einstufungen zu den Verzerrungspotenzialen auf Studienebene sind im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u.a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten (ITT-Prinzip), Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden lassen, die bei Behebung die Aussage der Ergebnisse grundlegend verändern.

Die Einstufungen zu den Verzerrungspotenzialen auf Endpunktebene sind im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des Statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Informationen der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (31) in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen werden im Abschnitt 4.3 (Tabelle 4-16, Tabelle 4-17, Tabelle 4-18, Tabelle 4-19) dargestellt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 werden folgende demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika dargestellt:

Tabelle 4-4: Dargestellte Patientencharakteristika in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001

	SUI3001; SUI3002	SUI2001
Demographische Charakteristika		
Alter	•	•
Geschlecht	•	•
Abstammung	•	•
Ethnizität	•	•
Körpergewicht (kg)	•	•
Körpergröße (cm)	•	•
BMI (kg/m ²)	•	•
Land	•	
SOC AD Behandlung wie randomisiert	•	•
SOC AD Behandlung wie tatsächlich erhalten	•	•

	SUI3001; SUI3002	SUI2001
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore	•	•
MADRS-Einzelscore 10 – Suizidgedanken	•	
Dauer der aktuellen depressiven Episode (Monate)	•	
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Baseline	•	•
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R-Score ^c zu Baseline	•	
Einschätzung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I-Score ^c zu Baseline	•	
Antwort auf die Fragen B3 ^a bzw. B5 ^b des MINI-Fragebogens bzgl. „Suizidgedanken in der aktuellen Situation“ (ja/nein)	•	
Antwort auf die Fragen B3 ^a bzw. B5 ^b des MINI-Fragebogens bzgl. „Suizidgedanken in der aktuellen Situation“ (Häufigkeit; gelegentlich/häufig/sehr häufig)	•	
Antwort auf die Fragen B3 ^a bzw. B5 ^b des MINI-Fragebogens bzgl. „Suizidgedanken in der aktuellen Situation“ (Intensität; leicht/mittelgradig/schwer)	•	
Antwort auf die Fragen B10 ^a bzw. B9 ^b des MINI-Fragebogens „Beabsichtigen Sie, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen“ (ja/nein)	•	
Auftreten eines Suizidversuchs im Laufe des gesamten Lebens gemäß MINI (ja/nein)	•	
Anzahl depressiver Episoden im Laufe des gesamten Lebens gemäß MINI	•	
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund einer Depression oder Suizidalität in den letzten 12 Monaten	•	
Zeit seit der letzten Entlassung aus dem Krankenhaus (einer Hospitalisierung, die aufgrund einer Depression oder Suizidalität in den letzten 12 Monaten aufgetreten ist) (Monate)	•	
Patientenberichtete Häufigkeit von Suizidgedanken ^c	•	
Vorheriger Suizidversuch ^c (ja/nein)	•	•
Suizidversuch innerhalb des letzten Monats (ja/nein)	•	
Vorherige Suizidgedanken ^c (ja/nein)		•
Jüngster Suizidversuch ^c (Zeithorizont)		•
Patientenberichtetes Suizidrisiko (Was beschreibt ihre Suizidabsicht derzeit am besten?)		•
Einschätzung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR ^c		•
Suizidgedanken gemäß Gesamtscore der BSS		•
Summe der ersten 5 Items der BSS (BSS-5)		•

	SUI3001; SUI3002	SUI2001
a:	B3 und B10 sind die Nummern der Fragen im MINI, welche in den Studien SUI3001 und SUI3002 verwendet wurden; diese sind äquivalent zu den Fragen B5 und B9 aus der Version in Studie SUI2001.	
b:	B5 und B9 sind die Nummern der Fragen im MINI, welche in den Studien SUI3001 und SUI3002 verwendet wurden; diese sind äquivalent zu den Fragen B3 und B10 aus der Version in Studie SUI2001.	
c:	Das Baselinecharakteristika wird mittels eines Items des SIBAT erhoben. In den Studien SUI3001 und SUI3002 wurde die aktuelle, validierte Version verwendet, in der Studie SUI2001 wurde eine Vorgängerversion verwendet, welche nicht validiert wurde.	

4.2.5.2.2 Krankheitsbild und krankheitsspezifische Therapieziele

Der psychiatrische Notfall ist in der S2K-Leitlinie definiert als „eine medizinische Situation, in der das akute Auftreten oder die Exazerbation einer bestehenden psychiatrischen Störung zu einer unmittelbaren Gefährdung von Leben und Gesundheit des Betroffenen und/ oder seiner Umgebung führt und sofortiger Diagnostik und/ oder Therapie bedarf“ (1-3). Bei Patienten mit einer diesem Notfall zu Grunde liegenden mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, sind dies ausschließlich Patienten mit Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden.

Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischem Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, erleben eine erheblich schwerer ausgeprägte depressive Symptomatik, als Patienten mit einer reinen mittelgradigen oder schweren depressiven Episode. Sie ist charakterisiert durch suizidale Gedanken in Verbindung mit akutem Handlungsdruck, Gefühlen von Wertlosigkeit und Schuld, Hilfs- und Hoffnungslosigkeit sowie gleichzeitig auftretender depressiver Symptomatik, verbunden mit Konzentrationsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit, schwerer Müdigkeit, Anhedonie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (4-6).

In der Krisensituation akuter Suizidalität ist das innere Erleben dieser Patienten erheblich verändert und gekennzeichnet durch gedankliche Einengung auf eine objektive und/ oder subjektiv erlebte, nicht zu bewältigende Not, die ihren Ursprung in sehr vielfältigen Gründen in der Lebenssituation der Patienten haben kann. Aus den Gefühlen tiefer Hilf- und Hoffnungslosigkeit und den daraus entstehenden emotionalen Verwerfungen entsteht eine gedankliche Einengung der Patienten auf das Ziel, diesem ausweglosen und unlösbaren Konflikt nur durch Selbsttötung entkommen zu können (6-8).

Das innere Erleben der Patienten in dieser Krise wird umschrieben als „ein emotionales Chaos“ verbunden mit dem Erleben eines nicht mehr Aushalten-Könnens der psychischen Belastung eines subjektiv unerträglichen psychischen Schmerzes. Dies geht einher mit der festen persönlichen Überzeugung, keine Freiheitsgrade mehr zu haben, sowie mit schwerer Hoffnungslosigkeit und Perspektivlosigkeit, Wertlosigkeitsgefühlen und auch beobachteter aggressiver Impulse der Patienten (5, 6). Ihre „gedankliche Einengung“ zu bestehenden Entscheidungsmöglichkeiten und das „schwer depressive hoffnungslose Erleben“ überträgt sich ferner in einen körperlichen Erschöpfungszustand, der u.a. durch erheblichen Schlafmangel und schwere Übermüdung gekennzeichnet ist (6).

Therapie nach aktuellen Leitlinien

Die Therapie und Therapieziele für Patienten mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, also der hier beschriebenen Patientenpopulation mit Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden kann der S2k-Leitlinie entnommen werden. Die S2k-Leitlinie berücksichtigt detailliert die akute Notfallsituation der Patienten mit dem Ziel, den psychiatrischen Notfall schnellstmöglich unter Kontrolle zu bringen.

Die S2k-Leitlinie beschreibt das Behandlungsprinzip der „Akutintervention“, welche in „Prälinik“ und die stationäre Akutintervention in der „psychiatrischen Klinik“ unterteilt wird (1). Die Akutintervention wird, i.S. einer Notfallversorgung, im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans nach stationärer Aufnahme fortgesetzt, soweit dies für den einzelnen Patienten nach ärztlichem Ermessen notwendig ist. Damit wird deutlich, dass die Akutintervention nicht scharf von dem umfassenden Behandlungsplan zur Behandlung depressiver Symptomatik abgrenzbar ist, sondern diese fließend ineinander übergehen können.

Die hier betrachtete Patientenpopulation befindet sich im Regelfall in einem psychischen und häufig auch physischen Erschöpfungszustand, der zu der drohenden oder evtl. bereits eingetretenen Selbstgefährdung geführt hat und daher einen regulären Therapieverlauf be- oder sogar verhindert. Daher ist eine stationäre Aufnahme i.d.R. Voraussetzung für eine leitliniengerechte Behandlung (1).

Abbildung 4-1 verdeutlicht das Therapiekonzept und die Therapieziele für Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischem Notfall entsprechen, basierend auf den aktuell gültigen Leitlinien.



Abbildung 4-1: Therapiekonzept und Therapieziele gemäß Leitlinie

Nachfolgend werden das in Abbildung 4-1 dargestellte Therapiekonzept und die Therapieziele für Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischem Notfall entsprechen, basierend auf den aktuell gültigen Leitlinien, zusammengefasst:

- Prälinik:

Gemäß den Ausführungen der S2k Leitlinie erfolgt die Akutintervention bei Patienten mit Suizidalität zunächst präklinisch, wobei sich die Suizidalität im Einzelfall allein durch die Anwesenheit von Arzt oder Rettungskräften vermindern kann (1). Bei nur ambulanter Behandlung kann diese aber nach Beendigung des Einsatzes wieder rasch exazerbieren.

Entsprechend dem Ausgangszustand des Patienten kann die Einleitung der Behandlung in der ambulanten haus- oder fachärztlichen Versorgung, einer Institutsambulanz, einem diensthabenden notärztlichen Dienst, der Notaufnahme eines Akutkrankenhauses oder auch der Notaufnahme einer psychiatrischen Klinik erfolgen (1). Jedem dieser behandelnden Ärzte obliegt die Verantwortung, eine eventuell unmittelbar drohende Selbstgefährdung zu verhindern und den Patienten einer geeigneten Versorgung – allein aus Gründen der Vorsicht und zum Schutz des Patienten – im Regelfall einer stationären Aufnahme in einer psychiatrischen Klinik zuzuführen (2, 8).

- Stationäre Akutintervention: Erste 24 bis 48 Stunden in der psychiatrischen Klinik:

In der psychiatrischen Klinik erfolgt laut S2k-Leitlinie eine fachspezifische Diagnostik und Beurteilung der Suizidalität. „Diese hat vordringlich die Einschätzung der Eigengefährdung und die Entscheidung über eine stationäre psychiatrische Behandlung auch gegen den Willen des Patienten zur Aufgabe“. Die Diagnosestellung und Behandlung der Grunderkrankung mit dem Ziel der kurzfristigen Reduktion der depressiven Symptomatik sollte unverzüglich erfolgen (1, 3).

Innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach stationärer Aufnahme geht es zum einen darum, den Zustand der lebensbedrohlichen Selbstgefährdung abzuwenden und Zeit zu gewinnen: Durch intensive persönliche Zuwendung und dem Angebot psychosozialer Betreuung unmittelbar bei stationärer Aufnahme soll das Therapieziel der Annahme von Entlastung und Schutz durch den Patienten erreicht werden (2, 3). Zu diesem Zeitpunkt findet eine symptomatische Therapie statt. Während dieser initialen Phase erfolgt die Diagnosestellung und differentialdiagnostische Abklärung.

Im Weiteren geht es – ebenfalls im Rahmen der psychosozialen Krisenintervention - um den Aufbau einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung zur Stützung und Führung des Patienten, mit dem Ziel, ihm Vertrauen und Zuversicht auf eine nachhaltige Verbesserung seiner Lebenssituation zu vermitteln. Damit kann die Verringerung von Hoffnungs- und Hilflosigkeit sowie eine Lösung aus der kognitiven und emotionalen Einengung erreicht werden (1, 9). Ein weiteres Ziel ist die Herstellung der Therapiefähigkeit des Patienten.

- Umfassender Behandlungsplan in der psychiatrischen Klinik (Kurzzeitbehandlung):

Im Rahmen des umfassenden Behandlungsplans wird die psychosoziale Krisenintervention für den Ausbau der Arzt-Patienten-Beziehung zur Stützung und Führung des Patienten fortgeführt.

Nach Herstellung der Therapiefähigkeit des Patienten bestehen die Therapieziele insbesondere in den ersten wenigen Tagen einer pharmakologischen Intervention in der Verbesserung der depressiven Einzelsymptomatik, insbesondere in der Lösung von Angst und Spannung, sowie der Reduktion des erlebten Handlungsdrucks des Patienten. Insofern die vegetativ geprägten Beschwerden, wie Schlafstörung, Angst und Unruhe im Vordergrund stehen, können anxiolytisch wirksame Medikamente eingesetzt werden. Die nicht-vegetativ geprägten Symptome, die mit der Exazerbation der depressiven Grunderkrankung verbunden sind, lassen sich jedoch nicht mit anxiolytisch wirksamen Medikamenten behandeln. (1, 9).

In einem nächsten Schritt geht es daher darum, die der Exazerbation bei diesen Patienten zugrundeliegende depressive akute Gesamtsymptomatik schnell und wirksam zu verbessern. Hieraus leitet sich das Therapieziel einer schnell wirksamen Reduktion der depressiven Gesamtsymptomatik ab, die idealerweise zugleich auch kausal ansetzt.

Gemäß S2k-Leitlinie sollten Antipsychotika, Benzodiazepine, Antidepressiva und Phasenprophylaktika bei allen Ausprägungen psychiatrischer Notfälle generell nur dann eingesetzt werden, wenn die erwünschte Wirkung auf die Zielsymptome mit einem Zeithorizont von wenigen Tagen zu erwarten ist und daher ein möglichst rasches Einsetzen der Wirkung erwartet werden kann. Für Antidepressiva ist dies aufgrund der Wirklatenz bisher verfügbarer Antidepressiva für die Patienten, die sich – aufgrund der Exazerbation ihrer depressiven Grunderkrankung - in einer hoch gefährdeten Notlage befinden, bisher praktisch kaum umsetzbar (1).

Einsatz von Esketamin im Kontext der Leitlinien

Nachfolgend wird beschrieben, dass Esketamin, eine an den - in den Leitlinien beschriebenen - Therapiezielen ausgerichtete, neue und darüber hinaus kausale Therapieoption für Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, sein kann.

Die nachfolgende Abbildung 4-2 gibt einen Überblick über das Behandlungskonzept für diese Patientenpopulation gemäß den einschlägigen Leitlinien (1, 9). Es wird dargestellt, wann Esketamin im Rahmen des umfassenden Behandlungsplans eingesetzt wird. Ergänzend werden in dieser Abbildung auch die Erhebungszeitpunkte des in diesem Dossier dargestellten Studienprogramms (Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001) abgebildet, aus denen im Weiteren der Zusatznutzen abgeleitet wird.



Abbildung 4-2: Einsatz von Esketamin im Kontext der Leitlinien

Überträgt man die in den klinischen Studien erfolgten Erhebungszeitpunkte der 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung mit Esketamin in der hier dargestellten Indikation auf die in den Leitlinien beschriebene Therapie und die dort hinterlegten Therapieziele, zeigt sich eine hohe Kongruenz.

Im Folgenden wird erläutert, wie sich die 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung mit Esketamin im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans in die Behandlung von Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, einordnet:

Erst nach Erreichung der Therapiefähigkeit auf der psychiatrischen Station und nach Diagnosestellung, Aufschluss und Aufklärung kann eine Therapie mit Esketamin beginnen – eine Gabe von Esketamin in der präklinischen und auch stationären Akutintervention ist, gemäß Fachinformation, nicht vorgesehen.

- 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung mit Esketamin:

Esketamin wird im Rahmen des umfassenden Behandlungsplans gegeben. Wie für den heute etablierten Therapiestandard oben bereits beschrieben, geht es - neben der Stützung und Entlastung, bis hin zum Abklingen der akuten Selbstgefährdung - um die schnelle kausale Behandlung der in der Notfallsituation exazerbierten depressiven Symptomatik. Dies umfasst die Reduktion der depressiven Gesamtsymptomatik sowie solcher bei diesen Patienten vordringlich auftretenden Einzelsymptome, die die Kognition, die depressive Stimmung, Denkhemmung und Entschlussunfähigkeit (10), sowie im Kontext des definierten Anwendungsgebiets akut suizidale Gedanken und Hoffnungslosigkeit, betreffen (1, 9). Die zur Therapie bisher verfügbaren Substanzen haben weder eine ursächlich antisuizidale noch antidepressive Wirkung. Im Rahmen der Stellungnahmen zur Zulassung wurde deutlich, dass ein starker Wunsch nach einer schnell und kausal wirksamen Substanz in der Indikation des psychiatrischen Notfalls in der medizinischen Gesellschaft vorhanden ist (12).

Esketamin, als akute Kurzzeitbehandlung, wird über einen 4 Wochen Zeitraum angewendet und kann durch seinen frühen Wirkeintritt die in den Leitlinien beschriebenen Therapieziele bereits zu Beginn der Therapie erreichen. Insgesamt kann Esketamin in den in den Leitlinien beschriebenen Versorgungskontext gut eingeordnet werden.

Die im Rahmen von Modul 4.3 vorgelegten Studien spiegeln den Versorgungskontext wider: Die Screeningphase bildet die stationäre Akutintervention in der psychiatrischen Klinik ab. Daran schließt sich die 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung mit Esketamin bzw. Placebo, jeweils im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, an. Entsprechend der Fachinformation soll die Behandlung mit Esketamin zum Ende der akuten Therapiephase zu Tag 25 beendet, die Therapie mit oralen Antidepressiva und die Behandlung des Patienten - entsprechend dem individuellen umfassenden Behandlungsplan - fortgeführt werden (11).

Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen zu Tag 1+4h, Tag 2, Tag 4, Tag 8, Tag 11 und Tag 25 aufgeteilt in die frühen Zeitpunkte und den Zeitpunkt zu Ende der Therapie (Tag 25) dargestellt. Ergänzend zu den Daten zu Tag 25 werden die Ergebnisse zu Tag 25+4h (welche nur für die MADRS erhoben wurden) und der Follow-Up Phase dargestellt.

Basierend auf den oben dargestellten Therapiezielen und -phasen der Leitlinie (1), wird in diesem Dossier auf die Kurzzeitbehandlung von insgesamt 4 Wochen fokussiert. Die in den Studien erhobenen Endpunkte werden im folgenden Kapitel beschrieben.

4.2.5.2.3 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

In Tabelle 4-5 ist aufgelistet, welche der in den zur Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte in diesem Dossier zu den spezifischen Zeitpunkten der Kurzzeitbehandlung ausgewertet und dargestellt werden.

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

Nutzen- dimension	Endpunkte	SUI3001 und SUI3002			SUI2001		
		Beginn der Kurzzeit- behandlung		Ende der Kurzzeit- behandlung	Beginn der Kurzzeit- behandlung		Ende der Kurzzeit- behandlung
		Tag [1, 2]	Tag [4, 8, 11]	Tag 25 (zusätzlich Tag 90)	Tag [1, 2]	Tag [4, 8, 11]	Tag 25 (zusätzlich Tag 90)
Mortalität	Gesamtüberleben im Rahmen der UE			•			•
Morbidität	Remission gemäß MADRS	•	•	•	•	•	•
	Ansprechen gemäß MADRS	•	•	•	•	•	•
	Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS- Gesamtscores	•	•	•	•	•	•
	Hoffnungslosigkeit gemäß BHS		•	•		•	•
	Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R	•	•	•			
	Ende der Suizidalität gemäß CGI-SS-R	•	•	•			
	Einschätzung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I	•	•	•			
	Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST	•	•	•			
	Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell	•	•	•			
	Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft	•	•	•			
	Suizidrisiko gemäß CGJ-SR				•	•	•
	Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	•	•	•			
	Suizidgedanken gemäß BSS				•	•	•

Nutzen- dimension	Endpunkte	SUI3001 und SUI3002			SUI2001		
Lebens- qualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS	•	•	•			
Sicherheit ^a	Unerwünschte Ereignisse			•			•
	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse			•			•
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen			•			•
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen			•			•
	jegliche UE mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT			•			•
	schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$, aber bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT			•			•
	UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT			•			•
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			•			•

a: UE nach Schweregrad wurden in den dem Dossier zugrundeliegenden Studien nicht nach einer standardisierten Schweregradeinteilung, wie bspw. CTCAE, erhoben)

BHS: Beck Hopelessness Scale, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Suicide Risk Imminent, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality - Revised, EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Preferred Term, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SOC: System Organ Class, VAS: visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale), UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Im Folgenden werden die im Dossier dargestellten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität beschrieben.

Mortalität

Die Mortalität gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig von der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV § 5 Abs. 7).

In den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 beruhen die Ergebnisse zur Mortalität auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse dokumentiert wurden. Diese Todesfälle werden im Rahmen der UE, die zum Tod führen in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.1 dargestellt.

Morbidität

Bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, wird die Morbidität durch den für die Depression charakteristischen Symptomkomplex maßgeblich beeinflusst. Neben einzelnen Symptomverbesserungen (z.B. Hoffnungslosigkeit) lassen sich auch Behandlungseffekte (Ansprechen, Remission) bezogen auf den Symptomkomplex als Ganzes messen. Für alle Endpunkte werden, sofern vorhanden, Ergebnisse für den Beginn der Kurzzeitbehandlung sowie das Ende der Kurzzeitbehandlung (+ Follow-Up) dargestellt. Unter dem Aspekt der Morbidität werden die folgenden Endpunkte aufgegriffen:

- Remission gemäß MADRS (MADRS-Gesamtscore ≤ 12)
- Ansprechen gemäß MADRS ($\geq 50\%$ Verbesserung im MADRS-Gesamtscore)
- Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore
- Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore
- Endpunkte zur Suizidalität aus dem SIBAT
 - Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R
 - Ende der Suizidalität gemäß CGI-SS-R
 - Einschätzung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I
 - Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST
 - Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell
 - Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft
 - Suizidrisiko gemäß CGJ-SR (nur SUI2001)
- Suizidgedanken gemäß BSS (nur SUI2001)
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Die MADRS (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale) ist ein in der Depression validiertes Instrument, das ursprünglich dazu entwickelt wurde, die Symptomveränderung zu messen. Sie wird insbesondere herangezogen, um den Schweregrad depressiver Erkrankungen zu quantifizieren (32). Die Erhebung erfolgt durch unabhängiges medizinisches Personal, basierend auf der Grundlage eines semi-strukturierten Interviews und bezieht sich in der Regel auf die Erinnerung der zurückliegenden sieben Tage (33). Der Fragebogen besteht aus den folgenden zehn Items:

- beobachtbare Traurigkeit,
- berichtete Traurigkeit,
- innere Anspannung,
- Schlaflosigkeit,
- Appetitverlust,
- Konzentrationsschwierigkeiten,
- Niedergeschlagenheit,
- Gefühl der Gefühllosigkeit,
- pessimistische Gedanken,
- Suizidgedanken.

Jedes Item wird in seiner Ausprägung von null (nicht vorhandene oder normale Symptomatik) bis sechs Punkte (schwerwiegende oder kontinuierlich vorhandene Symptomatik) dem Schweregrad entsprechend eingestuft. Höhere Score-Werte repräsentieren eine schwerwiegendere depressive Erkrankung. Der Gesamtscore beträgt maximal 60 Punkte (34). Die Einordnung in die Schweregrade einer Depression ist in der Literatur nicht eindeutig. Das Collegium Internationale Psychiatricum Scalarum gibt im Skalenhandbuch einen MADRS-Gesamtscore zwischen 13 und 21 für eine leichte Depression, einen Wert zwischen 22 und 28 für eine mittelgradige Depression und Werte über 28 für eine schwere Depression an (35, 36). Andere Quellen sprechen von einer schweren Depression ab einem MADRS-Gesamtscore von größer als 34 (37). Eine Veränderung von 1,6-1,9 Punkten im Gesamtscore wird als klinisch relevant angesehen (38).

In den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien (SUI3001, SUI3002 und SUI2001) wird die MADRS mit dem Zeithorizont „der letzten 7 Tage“ sowie „seit der letzten Erhebung“ durchgeführt. In den Studien SUI3001 und SUI3002 wird der MADRS auch der Zeithorizont „der letzten 4 Stunden“ an Tag 1 und 25 bzw. „24 Stunden“ an Tag 2 zugrunde gelegt, um spezifisch kurzfristige Veränderungen messen zu können. Die Messung über den Zeithorizont der „letzten 4 Stunden“ erfolgt an Tag 1 und Tag 25 nach der Dosisgabe. Zu allen anderen Messzeitpunkten erfolgt die Messung vor der Dosisgabe. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von Tag 25. Die Zeitpunkte, an denen die Applikation nach Dosisgabe erfolgte, sind potenziell verzerrt, und werden der Vollständigkeit halber dargestellt.

Um eine unverzerrte Beurteilung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wird die MADRS in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 durch unabhängiges medizinisches Personal, welche keine Einsicht in Sicherheitsendpunkte haben durften, erhoben und ausgewertet. Diese führen das Interview telefonisch unter Heranziehen eines strukturierten Interviewleitfadens (Structured Interview Guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [SIGMA]) durch (33, 39-41). In den Studien SUI3001 und SUI3002 war ausgeschlossen, dass das bewertende Personal für die klinische Versorgung der Patienten verantwortlich war (39, 40).

Validierung

Die MADRS wurde zur sensitiven Messung depressiver Symptomatik bei antidepressiver Behandlung entwickelt, mit besonderem Fokus auf die Änderungssensitivität des Messinstruments. Der Haupteinsatzbereich der MADRS sind klinische Studien, in denen Sie immer mehr an Bedeutung gewinnt und als Outcomekriterium empfohlen wird (36, 42).

Die MADRS ist änderungssensitiv, hat eine hohe Interrater-Reliabilität und korreliert hoch mit anderen Standardmessinstrumenten in der Depressionsforschung, wie z.B. dem HAM-D (43). Sie zeigt eine hohe Zuverlässigkeit, selbst dann, wenn die Bewertung durch verschiedene Personen durchgeführt wurde (44, 45). Als validiertes und etabliertes Messinstrument wurde die MADRS z.B. auch in einer Nutzenbewertung des IQWiG, zur Bewertung in Deutschland zugelassener selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bei Patienten mit Depression, im Auftrag des G-BA herangezogen (35). Die MADRS wird als Goldstandard zur Messung des antidepressiven Therapieansprechens gesehen und wird von regulatorischen Gesundheitsbehörden (z.B. EMA, FDA) als primärer Studienendpunkt akzeptiert, um eine symptomatische Verbesserung abzuleiten.

Remission/Zeit bis zur Remission gemäß MADRS

Validierung/Operationalisierung

Remission bezeichnet in der Behandlung aller Patienten mit einer unipolaren Depression die vollständige Wiederherstellung psychischer Gesundheit bzw. für die diesem Dossier zugrundeliegende akute Notfallindikation einen weitgehend symptomfreien Zustand im Sinne einer Remission. Die NVL operationalisiert die vollständige Remission als Symptomreduktion um 100%, was auf das Unterschreiten des Cut-Off-Werts für eine Depression des herangezogenen Testverfahrens bezogen ist (9). Für die MADRS wurde ein Wert von 12 oder weniger Punkten als Cut-Off-Wert evaluiert. Eine Remission liegt somit vor, sobald ein MADRS-Gesamtscore von 12 oder weniger Punkten erreicht wird (46).

Diese Klassifizierung stimmt auch mit der Schweregradeinteilung der MADRS überein. Patienten mit einem MADRS-Gesamtscore von 13 oder größer leiden unter einer leichten Depression. Patienten mit einem MADRS-Gesamtscore von 12 oder weniger Punkten werden als geheilt eingestuft (36). Der Cut-Off von 12 Punkten für eine Remission wurde in verschiedenen klinischen Studien prädefiniert (47, 48).

In den zur Bewertung herangezogenen Studien wird Remission operationalisiert, als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS auf einen Gesamtscore von 12 oder weniger Punkten erreicht haben.

Es wird der Anteil an Studienteilnehmern, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS auf einen Gesamtscore von zwölf oder weniger Punkten erreicht haben, angegeben und mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode zwischen den Studienarmen verglichen. Dazu werden das Odds Ratio (OR), Relative Risiko (RR), die Risikodifferenz (RD) sowie 95%-KI und p-Wert berechnet.

Die Zeit bis zur Remission wird im vorliegenden Dossier als Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

Gemäß Einschlusskriterien der Studien müssen Patienten zu Beginn der Studien SUI3001 und SUI3002 an Tag 1 vor Gabe der ersten Dosis einen MADRS-Gesamtscore von > 28 haben (49, 50), d.h. es musste für eine Verbesserung auf einen Gesamtscore von zwölf oder weniger Punkten mindestens eine Veränderung von ≥ 16 Punkten festgestellt werden. Diese Verbesserung um 16 Punkte ist bemerkenswert, da schon eine Veränderung von 1,6 bis 1,9 Punkten im Gesamtscore als klinisch relevant angesehen wird (38).

Patientenrelevanz

In der Kurzzeitbehandlung der Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bestehen die beiden Behandlungsziele darin, einen – möglicherweise auch wiederholten – Suizidversuch zu vermeiden und die dem psychiatrischen Notfall zugrundeliegende depressive akute Gesamtsymptomatik schnell und wirksam zu verbessern. Sowohl von der medizinischen Fachwelt als auch durch das IQWiG und den G-BA wird in der Indikation der unipolaren Depression das schnelle Erreichen der Remission für alle Patientenpopulationen übergeordnet als das zentrale Therapieziel definiert (9, 35, 51, 52).

Eine Verbesserung auf einen MADRS-Gesamtscore von ≤ 12 Punkten beschreibt insbesondere in der zugrundeliegenden Patientenpopulation, deren inneres Erleben vor Therapiebeginn in der Fachliteratur als „emotionales Chaos“ beschrieben wird (6), eine extreme Verbesserung der depressiven Symptomatik, im Sinne einer Remission. Gemäß S2k-Leitlinie sollten Antipsychotika, Benzodiazepine, Antidepressiva und Phasenprophylaktika bei allen Ausprägungen psychiatrischer Notfälle generell nur dann eingesetzt werden, wenn die erwünschte Wirkung auf die Zielsymptome mit einem Zeithorizont von wenigen Tagen zu erwarten ist und daher ein möglichst rasches Einsetzen der Wirkung erwartet werden kann (1). Diese Wirkung kann mittels des Schwellenwerts von ≤ 12 Punkten auf dem MADRS-Gesamtscore gemessen werden.

In der betrachteten Patientenpopulation sind in der Behandlungspraxis insbesondere wiederholte Suizidversuche häufig zu beobachten (53). Gemäß Fachliteratur ist ferner das Risiko für einen Suizidversuch vor Eintreten der Remission – hier der extremen Verbesserung der depressiven akuten Symptomatik – 21-mal und nach Ansprechen auf die Therapie immer noch 4-mal so hoch, wie nach Erreichen der Remission (54). Zusammenfassend ist die Zeitdauer, welche eine Person in einem psychiatrischen Notfall mit einer ihm zugrundeliegenden depressiven Episode verbringt, ein Risikofaktor, der das Gesamt- bzw. Langzeitrisiko für eine Suizidhandlung maßgeblich beeinflusst (8, 54, 55).

Aus der Summe dieser Gründe ist jeder Beitrag für eine schnelle Reduktion der depressiven Symptomatik sowie die extreme Verbesserung der depressiven Gesamtsymptomatik, im Sinne einer Remission, von zentraler Bedeutung, um den Patienten aus der Notfallsituation herauszuholen und das Suizidrisiko zu minimieren (56). Eine schnelle Reduzierung der Zeit, die der Patient in einer depressiven Episode verbringt, und in direkter Verbindung damit, die spürbare Reduktion der depressiven Symptomatik, wird als wichtiges und vom Behandler aktiv beeinflussbares Ziel angesehen, um im Kontext der Behandlung einer Krisensituation einen präventiven Beitrag zur Verhinderung suizidalen Verhaltens leisten zu können (56). Dementsprechend hat die Analyse über die Zeit bis zur Remission in der vorliegenden Indikation eine hohe Relevanz für Patienten und auch für den Behandlungserfolg.

Die Remission und die dargelegte Operationalisierung der Remission sowie der Zeit bis zur Remission sind somit patientenrelevant.

Ansprechen/Zeit bis zum Ansprechen gemäß MADRS

Validierung/Operationalisierung

Das Ansprechen auf die Therapie wird mittels MADRS erhoben. Als Ansprechen wird eine 50%-ige Verbesserung der MADRS gegenüber Baseline definiert (46). Dieses Kriterium ist international anerkannt und wird in der NVL der DGPPN als Konsens der letzten Jahre dargestellt (9). Die Validität der das Ansprechen betreffenden Endpunkte ist somit gegeben.

In den zur Bewertung herangezogenen Studien wird das Ansprechen operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS von mindestens 50% erreicht haben.

Es wird der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS von mindestens 50% erreicht haben, mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode zwischen den Studienarmen verglichen. Dazu werden das Odds Ratio (OR), Relative Risiko (RR), die Risikodifferenz (RD) sowie 95%-KI und p-Wert berechnet.

Die Zeit bis zum Ansprechen wird im vorliegenden Dossier als Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen der Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

Gemäß Einschlusskriterien der Studien müssen Patienten zu Beginn der Studien SUI3001 und SUI3002 an Tag 1 vor Gabe der ersten Dosis einen MADRS-Gesamtscore von größer 28 haben (49, 50), d.h. es musste für eine 50%-ige Verbesserung mindestens eine Veränderung von ≥ 14 Punkten festgestellt werden. Diese Verbesserung um 14 Punkte ist bemerkenswert, da schon eine Veränderung von 1,6 bis 1,9 Punkten im Gesamtscore in der Literatur als klinisch relevant angesehen wird (38).

Patientenrelevanz

Bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischem Notfall entsprechen, ist ein schnelles Ansprechen auf die Therapie von hoher Bedeutung. Das Erreichen eines Ansprechens bedeutet eine Verbesserung der depressiven Symptome, die gemäß dem Konzept des Symptomkomplexes wie auch der dynamischen Netzwerkanalyse eine Verbesserung des depressiven Einzelsymptoms der suizidalen Gedanken beeinflussen kann (57-59).

Das Ansprechen auf eine Therapie ist des Weiteren ein wichtiger Indikator für einen Therapieerfolg bzw. die weitere Therapieplanung bei der Behandlung der depressiven Symptomatik (9). Eine frühe Verbesserung der depressiven Symptomatik, was durch ein frühes Ansprechen gezeigt werden kann, wird in der Fachliteratur als Prädiktor für eine Remission beschrieben (15). Gemäß S2k-Leitlinie sollten Antipsychotika, Benzodiazepine, Antidepressiva und Phasenprophylaktika bei allen Ausprägungen psychiatrischer Notfälle generell nur dann eingesetzt werden, wenn die erwünschte Wirkung auf die Zielsymptome mit einem Zeithorizont von wenigen Tagen zu erwarten ist und daher ein möglichst rasches Einsetzen der Wirkung erwartet werden kann (1). Diese Wirkung kann mittels des Schwellenwerts des Ansprechens gemessen werden.

Insbesondere in der akuten Krisensituation, in der Patienten unter depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen und die dementsprechend Suizidgedanken mit Handlungsabsicht, haben, leiden, ist ein schnelles Ansprechen auf eine Therapie von zentraler Bedeutung. In einer Kohorte von Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine frühe Verbesserung der depressiven Symptomatik erfahren und ein frühes Ansprechen zeigen, signifikant weniger Suizidgedanken entwickeln (15). Eine andere Studie hat ergeben, dass Patienten mit Suizidalität ein deutlich geringeres Ansprechen auf orale bzw. intravenöse antidepressive Therapien zeigen, verglichen mit nicht-suizidalen Patienten mit den gleichen psychiatrischen Grunderkrankungen (60). Daher ist das schnelle Erreichen eines Ansprechens auf eine antidepressive Therapie in der diesem Nutzendossier zugrundeliegenden Population entscheidend für einen Therapieerfolg.

Eine Reduzierung der Zeit, in welcher Patienten kein hinreichendes Ansprechen auf die Therapie zeigen und somit keine Reduktion der depressiven Symptomatik erfahren, ist im Kontext der Behandlung einer Krisensituation bedeutsam, um einen präventiven Beitrag zur Verhinderung weiteren suizidalen Verhaltens leisten zu können (56). In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass ein überproportional häufiges Auftreten suizidalen Verhaltens bei der betrachteten Patientenpopulation noch während ihres stationären Aufenthalts in relevanter Häufigkeit auftritt (53). Dementsprechend hat die Analyse über die Zeit bis zum Ansprechen in der vorliegenden Indikation eine hohe Relevanz für Patienten und auch für den Behandlungserfolg.

Da das Ansprechen über die Komponente der MADRS operationalisiert wird, ist die Patientenrelevanz des Ansprechens gegeben. Denn die MADRS ist validiert und als patientenrelevant bestätigt. Wie oben beschrieben, ist die MADRS u.a. gemäß NVL ein bewährtes Messinstrument. Ferner wurde in den letzten Jahren konsentiert, dass eine Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um mindestens 50% dem Ansprechen auf eine antidepressive Therapie entspricht (9). Die Bewertung von Veränderungen des MADRS-Gesamtscores über die Zeit, insbesondere wenn dadurch ein Ansprechen beschrieben wird, wird im klinischen Alltag regelhaft für Therapieentscheidungen, die den Patienten direkt betreffen, herangezogen (9).

Ein Ansprechen auf die Therapie ist somit ein wichtiges Therapieziel und patientenrelevant.

Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline

Validierung/Operationalisierung

Die gemäß MADRS gemessene Veränderung der depressiven Symptomatik wird regelmäßig über den Verlauf der Studien erhoben. Als Baseline-Wert wird der letzte erhobene MADRS-Gesamtscore vor Gabe der ersten Dosis jeglicher Studienmedikation in der doppelblinden Phase definiert. Dies entspricht gemäß Studienplanung Tag 1 vor erster Dosisgabe („Pre-Dose“) der doppelblinden Phase.

Die Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore wird als Mittelwertdifferenz auf Basis eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) ermittelt. Es werden Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD), 95%-KI und p-Wert berechnet. Die Effektgröße wird mittels Hedges' g basierend auf den Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen für die mittlere Veränderung gegenüber Baseline angegeben.

Patientenrelevanz

Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) zur unipolaren Depression stellt die MADRS ein bewährtes Messinstrument dar (9). Die Einzelitems der MADRS decken im Wesentlichen die 3 Haupt- und 7 Zusatzsymptome der depressiven Symptomatik, welche im Rahmen der ICD-10 Klassifizierung gelistet sind, ab (9).

Die Bewertung von Veränderungen der MADRS über die Zeit können auch im klinischen Alltag für Therapieentscheidungen genutzt werden und somit den Patienten direkt betreffen.

Eine Verbesserung auf der MADRS bedeutet eine Verbesserung der Gesamtsymptomatik sowie der Einzelsymptome im Rahmen des Netzwerkgedankens. Dies zählt auf die Therapieziele der Verbesserung der depressiven Einzelsymptome als auch der depressiven Gesamtsymptomatik gemäß S2k-Leitlinie ein (1). Da die MADRS direkt vom Patienten abgefragt wird, bedeutet dies eine für den Patienten spürbare Verbesserung der Depression. Es kommt zu einer spürbaren Veränderung des Zustandes, welcher oft als das Gefühl, sich in einem unveränderlichen Zustand zu befinden (Verlust der Zeitperspektive) (9), wahrgenommen wird, und somit zu einem geringeren Leidensdruck für den Patienten, welcher durch die gesamte Symptomatik der Depression beeinflusst wird.

Eine frühe Verbesserung der depressiven Symptomatik, welche in der Veränderung der MADRS zu den frühen Zeitpunkten der Kurzzeitbehandlung wiederspiegelt wird, wird in der Fachliteratur als Prädiktor für ein Ansprechen und eine Remission beschrieben (15). Ebenso konnte die Verknüpfung einer frühen Verbesserung der depressiven Symptomatik mit einer signifikant geringeren Entwicklung von Suizidgedanken gezeigt werden (15).

Hierauf begründet sich die Patientenrelevanz des Endpunktes.

Beck Hopelessness Scale (BHS)

Validierung/Operationalisierung

Hoffnungslosigkeit liegt einer Vielzahl psychischer Störungen, insbesondere der Depression, zu Grunde und ist ein zentraler Risikofaktor für Suizidalität (9, 61).

Die Beck Hopelessness Scale (BHS) ist ein patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur Messung negativer Erwartungen gegenüber der Zukunft (Pessimismus). Die BHS besteht aus 20 Wahr-Falsch-Items, die die Erwartungen des Befragten über einen 7-Tage Zeithorizont misst, indem sie entweder eine pessimistische Aussage befürworten oder eine optimistische Aussage ablehnen. Die Items werden drei Dimensionen zugeordnet: Gefühle über die Zukunft, Motivationsverlust und Zukunftserwartungen. Der BHS-Gesamtscore ist die Summe der Item-Antworten, die jeweils 0 oder 1 sein können, und kann in der Range von 0 bis 20 liegen, wobei ein höherer Wert ein höheres Maß erfasster Hoffnungslosigkeit repräsentiert (61). Gesamtscores von 0 bis 3 werden als Normbereich angesehen, Werte von 4 bis 8 beschreiben milde Hoffnungslosigkeit, Werte von 9 bis 14 moderate Hoffnungslosigkeit und Werte größer 14 dementsprechend schwere Hoffnungslosigkeit (62).

Die BHS wurde von Aaron T. Beck und seinen Mitarbeitern am Zentrum für kognitive Therapien der Universität Pennsylvania Medical School entwickelt, um Pessimismus bei psychiatrischen Patienten, bei denen ein suizidales Risiko vermutet wurde, zu messen. Im Laufe der Zeit wurde die BHS aber auch bei „gesunden“ Jugendlichen und Erwachsenen angewendet (62, 63).

Bei der Entwicklung der BHS haben Beck et al. neun Items aus einem Test über Einstellungen gegenüber der Zukunft mit 11 zusätzlichen Items aus einem Pool pessimistischer Erwartungen ergänzt, welche von psychiatrischen Patienten gesammelt wurden, die ihre hoffnungslosen Wahrnehmungen beschrieben haben. Diese insgesamt 20 Items wurden in einer Zufallsstichprobe aus depressiven und nicht-depressiven Patienten getestet. Die Patientengruppen kannten das Ziel des Tests und sollten die Relevanz und Verständlichkeit jeder Aussage bewerten. Daraufhin wurden die Aussagen durch mehrere Ärzte auf Augenscheinvalidität und Nachvollziehbarkeit überprüft (61). Die so entwickelte Skala wurde Generalized Expectance Scale (GES; (64)) genannt. Sie wurde regelmäßig über mehrere Jahre eingesetzt, um die Hoffnungslosigkeit bei Patienten mit Suizidgedanken bzw. bei Patienten nach einem Suizidversuch, zu messen. Im Jahr 1975 wurden einige Items sprachlich leicht überarbeitet und die bis heute gültige BHS etabliert (62).

Die psychometrischen Eigenschaften des BHS wurden in verschiedenen Studien, sowohl an gesunden Probanden als auch psychiatrischen Patienten untersucht. Eine der zentralen Langzeitstudien stützt sich auf definierte Kohorten von Patienten mit Suizidrisiko (62, 65). Insgesamt wurden in diversen Studien die psychometrischen Eigenschaften für sieben spezifische Patientengruppen untersucht: Patienten mit Suizidgedanken, Patienten mit Suizidversuch, Alkoholiker, Heroinabhängige, Patienten mit Einzelepisoden einer MDD, Patienten mit wiederkehrenden Episoden einer MDD, Patienten mit Dysthymie. Innerhalb der sieben klinischen Kohorten konnte eine hohe interne Konsistenz (Kuder-Richardson Reliabilität: 0,92, 0,93, 0,91, 0,82, 0,92, 0,92 und 0,87) nachgewiesen werden. Die Retest-Reliabilität wurde auf Basis zweier Stichproben mit Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Diagnosen im Abstand von einer Woche mittels Pearson-Korrelationskoeffizient mit 0,69 und 0,66 bewertet.

Für die BHS liegen Studien zu verschiedenen Validitätskriterien vor. Die Inhaltsvalidität wurde mittels Augenscheinvalidität während der Entwicklung getestet. Die diagnostische Validität wurde als Zusammenhang zwischen klinischer Bewertung der Hoffnungslosigkeit mittels einer 8-Punkte Skala und dem BHS Gesamtscore bei Patienten beim Hausarzt (n=23) und hospitalisierten Patienten nach einem vorangegangenen Suizidversuch (n=62) untersucht. Die Korrelation lag bei 0,74 ($p < 0,001$) in der ambulanten Stichprobe und 0,62 ($p < 0,005$) in der Stichprobe der Patienten mit Suizidversuch. Die Kriteriumsvalidität wurde auf Basis der Korrelation der BHS mit dem Beck Depression Inventory (BDI) für sieben verschiedene Kohorten bestimmt. Dabei zeigte die BHS in allen Kohorten einen signifikanten Zusammenhang mit dem BDI ($> 0,001$). Darüber hinaus konnte in mehrere Studien, in denen diverse Hypothesen untersucht wurden, die Konstruktvalidität der BHS etabliert werden (61, 62).

In den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird die BHS mit einem 7-tägigen Erinnerungszeitraum angewendet. In der Studie SUI2001 wird für die Erhebung zum Zeitpunkt 4 Stunden nach erster Dosisgabe der Erinnerungszeitraum auf „seit der letzten Anwendung“ (hier: Baseline) angepasst.

Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) der BHS wurde ein Wert von 4 Punkten evaluiert. Die MCID wurde anker- und verteilungsbasiert evaluiert. Daten der Studien SUI3001 und SUI3002 wurden (unter Verblindung der Gruppenzugehörigkeit: „blinded data“) herangezogen. Als Anker wurden zwei klinische Bewertungsinstrumente (CGI-SS-R und MADRS) sowie drei patientenberichtete Items (Häufigkeit von Suizidgedanken [FoST PRO; Modul 5, Frage 1], Wunsch sich das Leben zu nehmen [Modul 5, Frage 2], Die Häufigkeit von Suizidgedanken [Modul 5, Frage 3]) aus dem SIBAT (siehe nächster Endpunkt) verwendet. Der Spearman Korrelationskoeffizient wurde für die Veränderung der BHS und jeder der Ankervariablen berechnet. Ankervariablen mit einer Korrelation $>0,40$ wurden als Anker für die Ableitung der MCID berücksichtigt. Alle ausgewählten Anker hatten Korrelationen $>0,40$ (CGI-SS-R (0,43), MADRS ($>0,59$) FoST ($>0,46$), Wunsch zu Sterben ($>0,56$), Gefühl der Hoffnungslosigkeit ($>0,56$). Die auf Basis mittlerer Veränderung (within-patient MCT) pro Kategorie resultierenden anker-basierten MCIDs lagen im Bereich von -2 bis -5 Punkten (SUI3001) und -2 bis -6 Punkten (SUI3002).

In der Gesamtschau und unter besonderer Berücksichtigung der MADRS, die als Ankervariable in beiden Studien mittlere Veränderungen nahe -4 pro (Krankheits-) Kategorie anzeigt, wurde eine MCID von -4 Punkten vorgeschlagen (66).

Die Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 4 Punkte (MCID) werden mittels CMH Test stratifiziert nach Analysezentrum und SOC AD Behandlung zu Randomisierung sowie in der gepoolten Analyse nach Studie ausgewertet. Es werden OR, RR, RD sowie die zugehörigen 95%-KI und p-Werte angegeben. Die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 4 Punkte wird mittels Cox Proportional Hazard-Modell berechnet. Hazard Ratio sowie 95%-KI und p-Werte werden angegeben. Kaplan-Meier-Kurven werden dargestellt.

Des Weiteren werden die erhobenen Daten für die BHS im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Modell Repeated Measures, MMRM) basierend auf beobachteten Daten ausgewertet. Es werden Differenzen der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD), 95%-KI und p-Wert berechnet. Die Effektgröße wird mittels Hedges' g basierend auf den Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen für die mittlere Veränderung gegenüber Baseline angegeben.

Patientenrelevanz

Die BHS misst das Ausmaß negativer Zukunftserwartungen und drückt diese als Maß der Hoffnungslosigkeit aus. Hoffnungslosigkeit wird häufig als Charakteristikum für die depressive, gedrückte Stimmung, welche ein Hauptsymptom der depressiven Episode nach ICD-10 ist, beschrieben (9). Eine Verbesserung der Hoffnungslosigkeit, als Einzelsymptom der Depression, zählt insbesondere auf das Therapieziel der Verbesserung der depressiven Einzelsymptomatik gemäß S2K-Leitlinie ein.

Hoffnungslosigkeit und Depression fallen unter die am Häufigsten aufgeführten Risikofaktoren für Suizidgedanken und -verhalten (67). So wird die Hoffnungslosigkeit in der Nationalen Versorgungsleitlinie bei den Risikofaktoren für Suizidalität als erstes Symptom der aktuellen klinischen Symptomatik aufgeführt (9). Die Fachliteratur bestätigt durchgängig die Bedeutung der Hoffnungslosigkeit als einen eigenständigen Risikofaktor für mögliche zukünftige suizidalen Handlungen bei Patienten der betrachteten Zielpopulation (68). Die Reduktion der Hoffnungslosigkeit, als ein zentraler Risikofaktor für mögliche spätere Suizidversuche eines Patienten mit depressiven Symptomen, die einen psychiatrischen Notfall darstellen, stellt ein eigenständiges Therapieziel zur Reduktion der Suizidgefahr von Patienten der Zielpopulation (5, 15, 56, 68-70).

Diese Korrelation wird auch im Bewertungsbericht des CHMP aufgegriffen, in dem beschrieben wird, dass die BHS als Option zur Identifizierung von Patienten mit einem hohen Suizidrisiko herangezogen werden kann, da das Instrument bzw. ein hoher BHS-Gesamtscore enger mit einem Suizidversuch als mit der Schwere der Depression korreliert (4)(71).

So haben Minkoff et al. gezeigt, dass die Schwere der Suizidgedanken eine stärkere Korrelation mit negativen Erwartungen als mit Depression hat. Die Verknüpfung von Suizidalität - insbesondere über suizidale Gedanken - und Depression resultiert somit zum Teil aus der gemeinsamen Verbindung zur Hoffnungslosigkeit (64). Eine weitere Studie hat im Rahmen eines 5 bis 10-jährigem Follow-Up von 165 Patienten mit psychiatrischen Grunderkrankungen, die mit Suizidgedanken hospitalisiert worden sind, die BHS als einen besonders aussagekräftigen Indikator für einen späteren Suizid evaluiert. Von 11 Patienten, die einen Suizid vollendet haben, hatten 10 Patienten (90,9%) einen BHS-Gesamtscore von 9 oder höher. Der mittlere BHS-Gesamtscore war signifikant höher in der Gruppe der Patienten mit Suizid verglichen mit den Patienten ohne vollendeten Suizid (8,94; $p > 0,05$) (65). Es konnte ein Nutzen der Hoffnungslosigkeit als indirekter Indikator für das Suizidrisiko bei depressiven Probanden oder Personen, die Selbstmordversuche durchgeführt haben, bestätigt werden (62).

Das Prinzip der Messung von Hoffnungslosigkeit ist bereits weit etabliert. Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass Leitlinien empfehlen, den aktuellen Grad der Hoffnungslosigkeit im Rahmen der psychiatrischen Evaluierung der Patienten zu erheben (72, 73). Auch die Leitlinie der Notfallpsychiatrie in Deutschland benennt in diesem Zusammenhang die Beck Hopelessness Scale als ein in deutscher Sprache validiertes komplementäres Element der fachärztlichen Untersuchung der Suizidalität eines Patienten im psychiatrischen Notfall (1).

Ein Beitrag für eine schnelle Reduktion der depressiven Symptomatik, ebenso wie auch der Hoffnungslosigkeit, ist erstrebenswert, um das Suizidrisiko zu minimieren. Eine Reduzierung der Zeit, in welcher sich der Patient in einer durch Hoffnungslosigkeit geprägten Situation befindet, kann sich - wie durch die dynamische Netzwerkanalyse bestätigt (58) - im Umkehrschluss aufgrund des Symptomkomplexes der Depression, auf die depressive Episode auswirken, wodurch auch ein präventiver Beitrag zur Verhinderung suizidaler Gedanken und damit Verhaltens erreicht werden kann (56). Dementsprechend hat die Analyse über die Zeit bis zur Verbesserung um 4 Punkte in der vorliegenden Indikation eine hohe Relevanz.

Insgesamt ist die Hoffnungslosigkeit daher sowohl ein Symptom der Depression als auch ein relevanter Indikator für das Suizidrisiko und damit unmittelbar patientenrelevant.

Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT)

Das Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT) ist ein validiertes patientenberichtetes und arztbewertetes Instrument, das im Rahmen klinischer Studien systematisch protektive- und Risikofaktoren, suizidale Ideationen und suizidales Verhalten strukturiert, nachvollziehbar und umfassend abbildet (74). Die Entwicklung baut auf den Erfahrungen des International Suicide Prevention Trail (InterSePT) auf (75), der untersucht, ob und wie das Suizidrisiko von Hochrisiko-Schizophrenie Patienten gesenkt werden kann.

Während der Entwicklung lag ein besonderer Fokus darauf, klinisch relevante Endpunkte zu etablieren und zu validieren und darüber hinaus kurzzeitige Veränderungen (< 4h) abbilden zu können („Responsiveness“). Zudem war es für die Entwicklung wichtig, dass sich die mit dem SIBAT erhobenen Daten auf den von der Food and Drug Administration (FDA), der Zulassungsbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika, geforderten Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA) übertragen („Mapping“) lassen (74).

Die hier vorgestellte valide und reliable (finale) Version des SIBAT wurde in drei Iterationsschritten in einem mehrjährigen Prozess entwickelt (74). Bis auf den Endpunkt „Clinical Global Judgment of Suicide Risk“ (CGJ-SR), dem sekundären Endpunkt der SUI2001, werden in diesem Dossier ausschließlich Daten dargestellt, die mit der finalen Version des SIBAT erhoben wurden. Die Entwicklung, inklusive Item-Generation, sprachlicher und kultureller Anpassungen der länderspezifischen Versionen und Vorversionen des Instruments werden hier nicht dargestellt. Die Anzahl Items innerhalb dieses modular aufgebauten Erhebungsinstrument, die Formulierung der Items und deren Antwortkategorien (Anker) wurden kontinuierlich vom ersten Iterationsschritt, bis zur finalen, hier dargestellten Version, weiterentwickelt.

Das SIBAT setzt sich aus insgesamt acht Modulen, fünf patientenberichteten (Module 1 bis 5) (Tabelle 4-6) und drei arztbewerteten (klinischen) Endpunkten (Module 6 bis 8) (Tabelle 4-7) zusammen (74).

Tabelle 4-6: Übersicht über die patientenberichteten Module des SIBAT (74, 76)

Modul	Ziel	Anzahl Items	Zeithorizont
Zu meiner Person (Modul 1)	Information zur Patientendemographie und relevante Faktoren des Lebenszeitriskos für Suizid, inklusive des persönlichen Hintergrunds sowie der Familiengeschichte	29 Items	Lebenszeit
Meine Risiko-/Schutzfaktoren (Modul 2)	Risiko und Schutzfaktoren des Patienten in den letzten 7 Tagen	25 Items	Letzte 7 Tage
Meine Gedanken zurzeit (Modul 3)	Derzeitige suizidalen Gedanken, relevante Risiken und Schutzfaktoren des Patienten	48 Items	Derzeit
Meine Handlungsschritte (Modul 4)	Patientenberichteter Bericht über Selbstmordhandlungen seit dem letzten Beantworten dieser Frage. Beinhaltet Charakterisierung der Suizidhandlungen inklusive Methode, Plan und Absicht	14 Items	Seit dem letzten Besuch
Mein Risiko (Modul 5)	Selbst-Bewertung des Suizidrisikos durch den Patienten Items: Wunsch zu sterben, Absichten sich das Leben zu nehmen, Häufigkeit derzeitiger Suizidgedanken, Suizidrisiko in naher Zukunft, Veränderung der Suizidgedanken durch Bewertungsaufgabe	5 Items	Letzte 7 Tage; derzeit

Tabelle 4-7: Übersicht über die arztbewerteten (klinischen) Module des SIBAT (74, 76)

Modul	Ziel	Anzahl Items	Zeithorizont
Klinisches teilstrukturiertes Interview (Modul 6)	Befragung, um die patientenberichteten Informationen (Module 1-5) zu ergänzen und unklare Punkte zu klären, beinhaltet auch die Zielsetzung tieferer Einsichten in das Leiden und das Suizidrisiko zu erhalten und Inkonsistenzen aufzuklären	ca. 19 Items	Derzeit
Klinischer Gesamteindruck (Modul 7)	Basierend auf den patientenberichteten Informationen (Modul 1-5, dem teilstrukturierten Interview (Modul 6) sowie jegliche weitere Information, die dem Kliniker vorliegen, soll das bestmögliche Verständnis der Suizidalität und des Suizidrisikos des Patienten ermittelt werden Skalen: CGI-SS-R; CGI-SR-I; CGI-SR-LT; FoST	4 Items	Derzeit, nächste 7 Tage, über 7 Tage hinaus
Klinische Beurteilung des optimalen Suizidmanagements (Modul 8)	Basierend auf den patientenberichteten Informationen (Modul 1-5, dem teilstrukturierten Interview (Modul 6) sowie jeglicher weiterer Information, die dem Kliniker vorliegen, soll das bestmögliche Verständnis des optimalen Suizidmanagements für den Patienten in einem idealen Setting ermittelt werden	1 Item	Derzeit

Von den patientenberichteten Modulen wird das Modul 1 einmalig vor Beginn der Behandlung, das Modul 2 einmal pro Woche, die Module 3 bis 5 zweimal pro Woche und das Modul 4, ab der zweiten Woche ebenfalls zweimal wöchentlich (49, 50) vom Patienten an einem Tabletcomputer ausgefüllt.

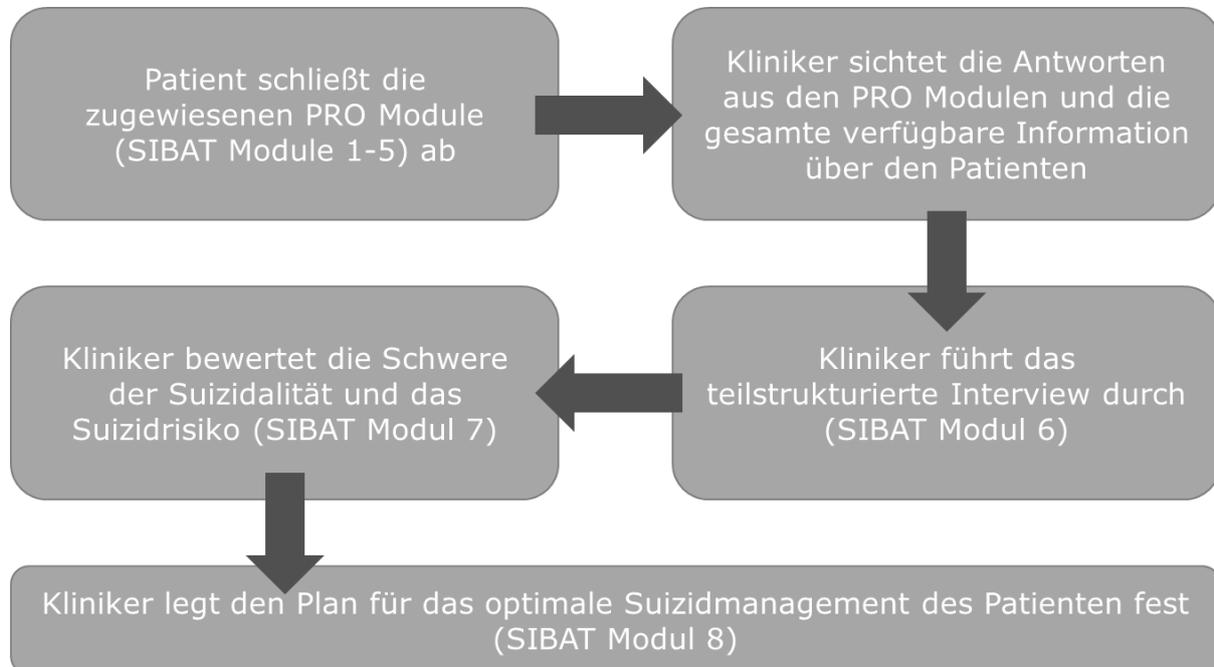


Abbildung 4-3: Strukturlogik des SIBAT (74)

Auf Basis dieser Informationen schließt sich zu jedem Erhebungszeitpunkt ein halbstrukturiertes Interview an (Modul 6), auf dessen Grundlage die arztbewerteten (klinischen) Endpunkte in Modul 7, d.h. CGI-SS-R, CGI-SR-I, CGI-SR-LT und FoST, ausgefüllt werden. Darüber hinaus wird auf der Grundlage all dieser Informationen einmal wöchentlich das (optimale) Suizidmanagement in Modul 8 dokumentiert und reflektiert. Die übergeordnete Strukturlogik des SIBAT ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

Validierung

Alle Module des SIBAT wurden sowohl unabhängig voneinander aber auch, wenn sinnvoll, untereinander psychometrisch untersucht. Unter anderem wurde die Intra- und Inter-Rater-Reliabilität als auch die Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität bestimmt (74). Insgesamt wurden 130 Personen mit unterschiedlicher Suizidalität, nicht suizidal (not suicidal) bis zu äußerst suizidal (extremely suicidal), untersucht (74). Die Änderungssensitivität wurde im Rahmen des klinischen Studienprogramms (SUI3001 & SUI3002) untersucht (77).

Dargestellte Endpunkte aus dem SIBAT

Zunächst werden die psychometrischen Eigenschaften der arztbewerteten, klinischen Endpunkte des SIBAT dargestellt. Diesen Endpunkten werden zwei komplementäre Endpunkte aus Patientensicht (PROs) gegenübergestellt.

Endpunkte aus klinischer Perspektive

Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R

(Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version)

Validierung/Operationalisierung

Der CGI-SS-R (Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version) misst die derzeitige („zurzeit“) Schwere der Suizidalität aus klinischer Perspektive (Einschätzung durch einen Arzt) auf Basis einer sieben-stufigen Likert-Skala mit den Ankern „Normal, gar nicht suizidgefährdet“ (0 Punkte) bis hin zu „Gehört zu den extremsten suizidgefährdeten Patienten“ (6 Punkte).

Die Instruktion für den Arzt und die zugehörigen Anker des CGI-SS-R sind spezifisch so gewählt, dass schnelle Veränderungen der Suizidalität untersucht werden können: „In Anbetracht Ihrer gesamten klinischen Erfahrung mit suizidalen Patienten und all den Ihnen vorliegenden Informationen, wie suizidal ist dieser Patient/diese Patientin zurzeit?“

Die Augenscheinvalidität, d.h. die unmittelbare Plausibilität dieses Endpunkts ist gegeben. Die Kriteriumsvalidität des CGI-SS-R zeigt sich in moderaten Korrelationen mit dem Modul 2 ($r = 0,46$) und Modul 3 ($r = 0,49$) (74). Die Intra-Rater Reliabilität liegt im Bereich von 0,73 bis 0,75 (gewichtetes Kappa) und ist damit substantiell. Auch die Inter-Rater-Reliabilität, die im Bereich von 0,70 bis 0,81 (IKK) liegt, zeigt, an, dass das CGI-SS-R ein valides Erhebungsinstrument darstellt (78).

Die auf Basis des CGI-SS-R gemessene aktuelle Suizidalität wurde regelmäßig über den Verlauf der Studien erhoben. Die Veränderung des CGI-SS-R gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt, mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen. Als Baseline-Wert gehen die Daten von Tag 1 vor erster Dosisgabe („Pre-Dose“) der Doppelblind-Phase, in die Analyse ein (79, 80). Behandlungsunterschiede zwischen Esketamin und Placebo werden auf Basis der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD) berechnet und mit 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Darüber hinaus wird auf Basis des CGI-SS-R die Zeit bis zum Ende der Suizidalität ermittelt. Ein Patient gilt als nicht mehr suizidal, wenn der Arzt zu einem Untersuchungszeitpunkt 0 Punkte („normal, gar nicht suizidgefährdet“) oder 1 Punkt („zweifelhaft suizidgefährdet“) vergibt. Studienteilnehmer, die dieses Kriterium nicht erfüllen oder vor dem spezifischen Zeitpunkt aus jeglichen Gründen die Studie abbrechen, werden zensiert (79, 80). Die Zeit bis zum Ende der Suizidalität (Erreichen eines CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) wird mittels Cox Proportional Hazard-Modell ausgewertet. Hazard Ratio sowie 95%-KI und p-Werte werden angegeben und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Der Anteil der Studienteilnehmer, die einen CGI-SS-R Gesamtscore von 0 oder 1 erreicht haben („Responder Analyse“), werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test stratifiziert nach Zentrum und SOC AD Behandlung zwischen den Behandlungsarmen verglichen.

Patientenrelevanz

Suizidalität kann ein wesentlicher Bestandteil einer depressiven Episode sein und ist das Resultat suizidaler Gedanken, die sich kontinuierlich manifestieren (9, 68, 81). Sie kann zu einem psychiatrischen Notfall führen, dessen Eintritt nach ärztlichem Ermessen festzustellen ist und dann die Begründung für eine stationäre Aufnahme, ggf. auch gegen den Willen des Patienten, darstellt. Gemäß aktueller DGPPN Leitlinie Notfallpsychiatrie von 2019 wird der Zustand dieser Patienten daher auch als sogenannte absolute Notfallindikation beschrieben (1). Suizidale Gedanken und Suizidalität können für Patienten äußerst belastend sein, als zutiefst quälend erlebt werden, zu einem sich aufdrängenden Handlungsdruck und in letzter Konsequenz zu einem Suizidversuch führen (5, 8, 13). Darum ist es von großer Bedeutung die Schwere der aktuellen Suizidalität verlässlich einzuschätzen.

Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I (Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk)

Validierung/Operationalisierung

Der CGI-SR-I (Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk) misst das unmittelbare Suizidrisiko mit einem 7-Tages Zeithorizont aus klinischer Perspektive (Einschätzung durch einen Arzt) auf Basis einer sieben-stufigen Likert-Skala mit den Anker „Kein akutes Suizidrisiko“ (0 Punkte) bis hin zu „Extremes akutes Suizidrisiko“ (6 Punkte).

Die Instruktion für den Arzt und die zugehörigen Anker der CGI-SR-I sind spezifisch so gewählt, dass damit schnelle Veränderungen des unmittelbaren Suizidrisikos untersucht werden können: „In Anbetracht aller Aspekte der Suizidgedanken, des Suizidverhaltens und der verbundenen beitragenden/protektiven Faktoren dieses Patienten/dieser Patientin, was ist Ihr bestes klinisches Urteil hinsichtlich des akuten Suizidrisikos bei diesem Patient/dieser Patientin in den nächsten 7 Tagen?“.

Die Augenscheinvalidität, d.h. die unmittelbare Plausibilität dieses Endpunkts ist gegeben. Die Intra-Rater Reliabilität liegt im Bereich von 0,74 bis 0,76 (gewichtetes Kappa) und ist damit substantiell. Auch die Inter-Rater-Reliabilität, die im Bereich von 0,65 bis 0,79 (IKK) liegt, zeigt an, dass der CGI-SR-I ein valides Erhebungsinstrument darstellt (78).

Das auf Basis des CGI-SR-I gemessene unmittelbare Suizidrisiko wurde regelmäßig über den Verlauf der Studien erhoben. Die Veränderung des CGI-SR-I gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt, mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.

Als Baseline-Wert gehen die Daten von Tag 1 vor erster Dosisgabe („Pre-Dose“) der Doppelblind-Phase, in die Analyse ein (79, 80). Behandlungsunterschiede zwischen Esketamin und Placebo werden auf Basis der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD) berechnet und mit 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Patientenrelevanz

Suizidalität kann ein wesentlicher Bestandteil einer depressiven Episode sein und ist das Resultat suizidaler Gedanken, die sich kontinuierlich manifestieren (9, 68, 81). Sie kann zu einem psychiatrischen Notfall führen, dessen Eintritt nach ärztlichem Ermessen festzustellen ist und dann die Begründung für eine stationäre Aufnahme, ggf. auch gegen den Willen des Patienten, darstellt (1). Suizidale Gedanken und Suizidalität können für Patienten äußerst belastend sein, als zutiefst quälend erlebt werden, zu einem sich kontinuierlich stärker aufdrängenden Handlungsdruck und in letzter Konsequenz zu einem Suizidversuch führen (5, 8, 13).

In der Behandlungsrealität kommt es bei der betrachteten Patientenpopulation während ihres stationären Aufenthalts, bzw. gehäuft sogar gerade in der ersten Woche nach Aufnahme auf Station, überproportional häufig zu einem ersten oder wiederholten Suizidversuch (53). Daher wird eine fachspezifische Beurteilung der Suizidalität mit dem Ziel der Einschätzung der Eigengefährdung des Patienten in Leitlinien als wesentlicher Bestandteil des psychiatrischen Assessments bei Aufnahme eines Patienten auf die Station beschrieben (1, 8, 82). Aufgrund des Potentials zur Eigengefährdung beschreibt die DGPPN-Leitlinie das weitere einschlägige Behandlungskonzept für diese Patienten mit dem Vorgehen der stationären Akutintervention (1).

Darum ist es von großer Bedeutung das unmittelbare Suizidrisiko verlässlich einzuschätzen. Der CGI-SR-I ist somit patientenrelevant.

Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT (Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term)

Validierung/Operationalisierung

Der CGI-SR-LT (Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term) misst, über den 7-Tages Zeithorizont des CGI-SR-I hinaus, das Suizidrisiko aus klinischer Perspektive (Einschätzung durch einen Arzt) auf Basis einer sieben-stufigen Likert-Skala mit den Ankeren "Kein langfristiges Suizidrisiko" (0 Punkte) bis hin zu "Extremes langfristiges Suizidrisiko" (6 Punkte).

Die Instruktion für den Arzt und die zugehörigen Anker der CGI-SR-LT sind spezifisch so gewählt, dass damit zeitlich längerfristige Veränderungen des Suizidrisikos untersucht werden können: „In Anbetracht aller Aspekte der Suizidgedanken, des Suizidverhaltens und der verbundenen beitragenden/ protektiven Faktoren des Patienten/ der Patientin, was ist Ihr bestes klinisches Urteil hinsichtlich des langfristigen Risikos für einen Suizid bei diesem Patient/ dieser Patientin (d. h., dass er irgendwann in der Zukunft sein Leben beenden wird)?“.

Die Augenscheinvalidität, d.h. die unmittelbare Plausibilität dieses Endpunkts ist gegeben. Die Intra-Rater Reliabilität liegt im Bereich von 0,63 bis 0,70 (gewichtetes Kappa) und ist damit substantiell. Auch die Inter-Rater-Reliabilität, die im Bereich von 0,67 bis 0,80 (IKK) liegt, zeigt, an, dass das CGI-SR-LT ein valides Erhebungsinstrument darstellt (78).

Das auf Basis des CGI-SR-LT gemessene langfristige Suizidrisiko wurde regelmäßig über den Verlauf der Studien erhoben. Die Veränderung des CGI-SR-LT gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt, mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen. Als Baseline-Wert gehen die Daten von Tag 1 vor erster Dosisgabe („Pre-Dose“) der Doppelblind-Phase, in die Analyse ein. Behandlungsunterschiede zwischen Esketamin und Placebo werden auf Basis der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD) berechnet und mit 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Patientenrelevanz

Suizidalität kann ein wesentlicher Bestandteil einer depressiven Episode sein und ist das Resultat suizidaler Gedanken, die sich kontinuierlich manifestieren (9, 68, 81). Sie kann zu einem psychiatrischen Notfall führen (1). Suizidale Gedanken und Suizidalität können für Patienten äußerst belastend sein, als zutiefst quälend erlebt werden, zu einem sich aufdrängenden Handlungsdruck und in letzter Konsequenz zu einem Suizidversuch führen (5, 8, 13). Darum ist es von großer Bedeutung das langfristige Suizidrisiko verlässlich einzuschätzen.

Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST (Frequency of Suicidal Thinking)

Validierung/Operationalisierung

Der FoST (Frequency of Suicidal Thinking) misst die Häufigkeit von Suizidgedanken aus klinischer Perspektive (Einschätzung durch einen Arzt) auf Basis einer sechs-stufigen Likert-Skala mit den Ankern „Nie“ (0 Punkte) bis hin zu „Ständig“ (5 Punkte).

Die Instruktion für den Arzt und die zugehörigen Anker der FoST sind spezifisch so gewählt, dass damit schnelle Veränderungen der Häufigkeit von Suizidgedanken untersucht werden können: „In Anbetracht all der Informationen, die Ihnen vorliegen, wie häufig hat der Patient/die Patientin zurzeit Suizidgedanken?“.

Die Augenscheinvalidität, d.h. die unmittelbare Plausibilität dieses Endpunkts ist gegeben. Die Intra-Rater Reliabilität liegt im Bereich von 0,57 bis 0,64 (gewichtetes Kappa) und ist damit moderat. Die Inter-Rater-Reliabilität, die im Bereich von 0,66 bis 0,68 (IKK) liegt, zeigt, an, dass das FoST CRO ein valides Erhebungsinstrument darstellt (78).

Die auf Basis des FoST gemessene Häufigkeit von Suizidgedanken wurde regelmäßig über den Verlauf der Studien erhoben. Die Veränderung des FoST gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt, mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen. Als Baseline-Wert gehen die Daten von Tag 1 vor erster Dosisgabe („Pre-Dose“) der Doppelblind-Phase, in die Analyse ein. Behandlungsunterschiede zwischen Esketamin und Placebo werden auf Basis der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD) berechnet und mit 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Patientenrelevanz

Suizidalität kann ein wesentlicher Bestandteil einer depressiven Episode sein und ist das Resultat suizidaler Gedanken, die sich kontinuierlich manifestieren (9, 68, 81). Sie kann zu einem psychiatrischen Notfall führen (1). Suizidale Gedanken und Suizidalität können für Patienten äußerst belastend sein, als zutiefst quälend erlebt werden, zu einem sich kontinuierlich stärker aufdrängenden Handlungsdruck und in letzter Konsequenz zu einem Suizidversuch führen (5, 8, 13). Darum ist es von großer Bedeutung die Häufigkeit von Suizidgedanken verlässlich einzuschätzen.

Suizidrisiko gemäß CGJ-SR (Clinical Global Judgment of Suicide Risk)

Dieser Endpunkt ist ausschließlich in der Studie SUI2001 (als sekundärer Endpunkt) erhoben worden. Die Erhebung wurde mit einer früheren als der hier dargestellten Version des SIBAT durchgeführt (83). Grundsätzlich sind der Aufbau und die Datenerhebung beider SIBAT Versionen übertragbar.

Validierung/Operationalisierung

Der CGJ-SR (Clinical Global Judgment of Suicide Risk) ist der Vorgänger des CGI-SS-R (83) und misst das aktuelle Suizidrisiko auf einer sieben-stufigen Skala, die von „nicht suizidal“ (0 Punkte), „gelegentlich Suizidgedanken, aber keine spezifische Intervention erforderlich“ (1 Punkt), „spezifischen Suizidgedanken, der Patient wird aufgefordert bei Bedarf professionelle Hilfe wahrzunehmen“ (2 Punkte), „Suizidrisiko erfordert ambulante Nachsorge (Terminvereinbarung), jedoch keine weitere sofortige Intervention“ (3 Punkte), „Suizidrisiko erfordert sofortiges Eingreifen, jedoch keinen Krankenhausaufenthalt (z.B. Medikamente, dringende ambulante Nachsorge) (4 Punkte), „Suizidrisiko erfordert einen sofortigen Krankenhausaufenthalt, jedoch keine Suizidmaßnahmen“ (5 Punkte) bis zu „Suizidrisiko erfordert einen sofortigen Krankenhausaufenthalt inklusive Suizidmaßnahmen“ (6 Punkte) reicht.

Die Augenscheinvalidität, d.h. die unmittelbare Plausibilität dieses Endpunkts ist gegeben. Der CGJ-SR ist nicht formal validiert, da im Verlauf des Entwicklungsprozesses des SIBAT und in Absprache mit der EMA über das Phase III Studienprogramm, statt des CGJ-SR der CGI-SS-R (siehe erster klinischer Endpunkt) eingesetzt und validiert wurde (83).

Die auf Basis des CGJ-SR gemessene Suizidrisiko wurde regelmäßig über den Verlauf der Studien erhoben. Die Veränderung des CGJ-SR gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt, mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung und Baseline CGJ-SR (nicht als Rangfolge) als Kovariablen. Als Baseline-Wert gehen die Daten von Tag 1 vor erster Dosisgabe („Pre-Dose“) der Doppelblind-Phase, in die Analyse ein. Behandlungsunterschiede zwischen Esketamin und Placebo werden auf Basis der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD) berechnet und mit 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Patientenrelevanz

Suizidalität kann ein wesentlicher Bestandteil einer depressiven Episode sein und ist das Resultat suizidaler Gedanken, die sich kontinuierlich manifestieren (9, 68, 81). Sie kann zu einem psychiatrischen Notfall führen (1). Suizidale Gedanken und Suizidalität können für Patienten äußerst belastend sein, als zutiefst quälend erlebt werden, zu einem sich aufdrängenden Handlungsdruck und in letzter Konsequenz zu einem Suizidversuch führen (5, 8, 13). Darum ist es von großer Bedeutung die Häufigkeit von Suizidgedanken verlässlich einzuschätzen.

Endpunkte aus Patientenperspektive (PROs)

Neben den arztbewerteten, klinischen Endpunkten, die auf den im SIBAT erhobenen Daten der Module 1-6 basieren, werden in diesem Dossier ergänzend zwei patientenberichtete Endpunkte, sogenannte PROs („patient reported outcomes“), aus Modul 5 des SIBAT dargestellt. Die beiden patientenberichteten Endpunkte sind ein Teil der Grundlage, die in die Arztbewertung eingeht (Abbildung 4-3). Im Ergebnis stehen damit zwei klinischen Endpunkten komplementär zwei patientenberichtete Endpunkte gegenüber, d.h. vergleichbare Fragen werden aus Arzt- und Patientenperspektive beantwortet.

Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell

Der Häufigkeit von Suizidgedanken aus Perspektive des Patienten steht komplementär der FoST (Frequency of Suicidal Thinking) aus Perspektive des Arztes gegenüber.

Validierung/Operationalisierung

Das Selbsteinschätzungsitem (Modul 5; Item 3) misst die Häufigkeit von Suizidgedanken aus Perspektive des Patienten auf Basis einer fünf-stufigen Likert-Skala mit den Anker „Ich habe keine Selbstmordgedanken“ (0 Punkte) bis hin zu „Ich habe die ganze Zeit Selbstmordgedanken“ (4 Punkte).

Die Instruktion für den Patienten und die zugehörigen Anker sind spezifisch so gewählt, dass damit schnelle Veränderungen der Häufigkeit von Suizidgedanken untersucht werden können: „Welche der folgenden Bewertungen beschreibt Ihre derzeitigen Selbstmordgedanken am besten? Es sind Ihre persönlichen Erfahrungen; Sie sollten die Antwort geben, die am besten Ihrer Situation entspricht.“

Die Augenscheinvalidität, d.h. die unmittelbare Plausibilität dieses Endpunkts ist gegeben. Die Konvergente Validität mit der PROMIS „Global Mental Health“ Lebensqualitätsdimension liegt bei 0,62 wohingegen die Diskriminante Validität mit der PROMIS „Global Physical Health“ Lebensqualitätsdimension bei 0,48 liegt (84). Dies zeigt an, dass dieses Selbsteinschätzungsitem (Modul 5; Item 3) ein valides Erhebungsmaß ist.

Die auf Basis dieses Items gemessene Häufigkeit von Suizidgedanken wurde regelmäßig über den Verlauf der Studien erhoben. Die Veränderung des Items gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt, mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung und Baseline des Items (nicht als Rangfolge) als Kovariablen. Als Baseline-Wert gehen die Daten von Tag 1 vor erster Dosisgabe („Pre-Dose“) der Doppelblind-Phase, in die Analyse eine. Behandlungsunterschiede zwischen Esketamin und Placebo werden auf Basis der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD) berechnet und mit 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Patientenrelevanz

Suizidalität kann ein wesentlicher Bestandteil einer depressiven Episode sein und ist das Resultat suizidaler Gedanken, die sich kontinuierlich manifestieren (9, 68, 81). Die Akute Suizidalität kann zu einem psychiatrischen Notfall führen (1).

Suizidale Gedanken und Suizidalität können für Patienten äußerst belastend sein, als zutiefst quälend erlebt werden, zu einem sich kontinuierlich stärker aufdrängenden Handlungsdruck und in letzter Konsequenz zu einem Suizidversuch führen (5, 8, 13). Darum ist es von großer Bedeutung die Häufigkeit von Suizidgedanken verlässlich einzuschätzen.

Selbsteinschätzung des Suizidrisikos – nahe Zukunft

Das Suizidrisiko in naher Zukunft aus Perspektive des Patienten steht komplementär der CGI-SR-I (Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk) gegenüber, dass das unmittelbare Suizidrisiko aus klinischer Perspektive mit einem 7-Tages Zeithorizont misst.

Validierung/Operationalisierung

Das Selbsteinschätzungsitem (Modul 5; Item 4) misst das Suizidrisiko in der unmittelbaren Zukunft aus Perspektive des Patienten auf Basis einer fünf-stufigen Likert-Skala mit den Anker „Ich werde mir in naher Zukunft nicht das Leben nehmen“ (0 Punkte) bis hin zu „Ich werde mir in naher Zukunft das Leben nehmen“ (4 Punkte).

Die Instruktion für den Patienten und die zugehörigen Anker sind spezifisch so gewählt, dass damit Veränderungen des Suizidrisikos in unmittelbarer Zukunft untersucht werden können: „In Anbetracht Ihrer derzeitigen Gedanken und bisherigen Erfahrungen: Welche der Folgenden Bewertungen beschreibt am besten die Wahrscheinlichkeit, dass Sie in naher Zukunft versuchen, sich das Leben zu nehmen? Es sind Ihre persönlichen Erfahrungen; Sie sollten die Antwort geben, die am besten Ihrer Situation entspricht.“

Die Augenscheinvalidität, d.h. die unmittelbare Plausibilität dieses Endpunkts ist gegeben. Die Konvergente Validität mit der PROMIS „Global Mental Health“ Lebensqualitätsdimension liegt bei 0,64 wohingegen die Diskriminante Validität mit der PROMIS „Global Physical Health“ Lebensqualitätsdimension bei 0,42 liegt (84). Dies zeigt an, dass dieses Selbsteinschätzungsitem (Modul 5; Item 4) ein valides Erhebungsmaß ist.

Die auf Basis dieses Items gemessene Häufigkeit von Suizidgedanken wurde regelmäßig über den Verlauf der Studien erhoben. Die Veränderung des Items gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt, mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung und Baseline des Items (nicht als Rangfolge) als Kovariablen. Als Baseline-Wert gehen die Daten von Tag 1 vor erster Dosisgabe („Pre-Dose“) der Doppelblind-Phase, in die Analyse ein. Behandlungsunterschiede zwischen Esketamin und Placebo werden auf Basis der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD) berechnet und mit 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Patientenrelevanz

Suizidalität kann ein wesentlicher Bestandteil einer depressiven Episode sein und ist das Resultat suizidaler Gedanken, die sich kontinuierlich manifestieren (9, 68, 81). Die akute Suizidalität kann zu einem psychiatrischen Notfall führen (1). Suizidale Gedanken und Suizidalität können für Patienten äußerst belastend sein, als zutiefst quälend erlebt werden, zu einem sich kontinuierlich stärker aufdrängenden Handlungsdruck und in letzter Konsequenz zu einem Suizidversuch führen (5, 8, 13). Darum ist es von großer Bedeutung die Häufigkeit von Suizidgedanken verlässlich einzuschätzen.

BSS

Validierung/Operationalisierung

Die Beck Scale for Suicide Ideation (BSS) ist ein patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur Untersuchung der suizidalen Absicht von Patienten. Die BSS definiert suizidale Gedanken als das Vorhandensein von Gedanken, Plänen und Wünschen einen Suizid zu begehen.

Die BSS besteht aus 21 Items, welche verschiedene Aspekte in Bezug auf suizidale Gedanken bewerten. Die ersten 19 Items der Skala messen die Abstufungen der Schwere von suizidalen Wünschen, Einstellungen und Plänen. Jedes Item beinhaltet drei Sätze, welche die Intensität suizidaler Gedanken beschreiben, dies repräsentiert eine drei-Punkte Skala (0 bis 2). Der Studienteilnehmer wählt den Satz, welcher seine derzeitige Situation am besten beschreibt. Die letzten beiden Items erfragen die Anzahl erfolgter Suizidversuche und die Ernsthaftigkeit der Absicht beim letzten Suizidversuch zu sterben.

Der BSS Gesamtscore berechnet sich aus der Summe der Punkte der ersten 19 Items und ergibt eine Range vom 0 bis 38 Punkten; ein höherer Wert beschreibt ein höheres Suizidrisiko (85).

Der Zeithorizont der BSS beinhaltet in der Studie SUI2001 die vergangene Woche (inklusive des aktuellen Tages) oder den Zeitraum seit der letzten Erhebung, je nachdem welches kürzer ist. Der Fragebogen wurde papier-basiert ausgefüllt.

Im Rahmen der Studie SUI2001 wurde die BSS neben dem SIBAT verwendet, da der SIBAT sich zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch in der Entwicklung und Validierung befand.

Die BSS ist eine patientenberichtete Version der originalen Becks Skala, einem arztbewerteten Erhebungsinstrument für suizidale Gedanken (SSI). Die patientenberichtete Version wurde auf Basis der Annahme entwickelt, dass Patienten sich eher einem Computer bzw. einem selbstberichteten Fragebogen als einem Arzt anvertrauen (86, 87).

Während der Entwicklung der patientenberichteten Version wurden die Items durch Kliniker begutachtet und bei 50 psychiatrisch stationären sowie ambulanten Patienten getestet. Die BSS zeigt eine hohe interne Reliabilität mit einem Cronbach alpha zwischen 0,90 and 0,97 sowie eine moderate Test-Retest Reliabilität ($r=0,54$) bei psychiatrischen, stationären Patienten über einen einwöchigen Zeitraum (88). Ein Schwellenwert für eine minimale klinische Veränderung (MCID) wurde nicht bestimmt.

Patientenrelevanz

Suizidale Gedanken und Suizidalität können für Patienten äußerst belastend sein, als zutiefst quälend erlebt werden, zu einem sich aufdrängenden Handlungsdruck und in letzter Konsequenz zu einem Suizidversuch führen (5, 8, 13). Die Bewertung von suizidalen Gedanken ist bedeutend, da der Inhalt der Gedanken kann die Schwere und Letalität der Intention bedingen kann.

EQ-5D VAS

Validierung/Operationalisierung

Die EQ-5D VAS ist eine Komponente des Instruments EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt.

Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je drei oder fünf Antwortmöglichkeiten (EuroQoL 5 Dimensions 3 or 5 Levels; EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente bildet die visuelle Analogskala, die wie ein Thermometer gestaltet ist und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser 20 cm langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (89), unter anderem für Deutschland (90).

Der EQ-5D wird in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben. Die erhobenen Daten für den Endpunkt EQ-5D VAS werden im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Modell Repeated Measures, MMRM) ausgewertet. Es werden Differenzen der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD), 95%-KI und p-Wert berechnet. Außerdem wird die Effektgröße mittels Hedges' g basierend auf den Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen für die mittlere Veränderung gegenüber Baseline angegeben.

Zur Auswertung wird neben einer Mittelwertdifferenz aus der Auswertung über ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen auch eine Responderanalyse durchgeführt. Für eine klinisch bedeutsame Veränderung wird dabei eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte sowie ≥ 15 Punkte verwendet. Die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung wird im vorliegenden Dossier als Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (91). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (92). Im Folgenden wird nur die EQ-5D VAS als patientenrelevanter Endpunkt berichtet.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS gilt als patientenrelevant, da diese die Auswirkungen einer Intervention auf den Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegelt. Der Gesundheitszustand der Patienten wird anhand der EQ-5D VAS adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (28).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Quality of Life in Depression Scale (QLDS)

Validierung/Operationalisierung

Die Quality of Life in Depression Scale (QLDS) ist ein krankheitsspezifisches patientenberichtetes Instrument, das entwickelt wurde, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Depressionen zu messen. Die QLDS umfasst 34 Items, die mit ja/nein oder wahr/nicht wahr beantwortet werden. Der Gesamtscore der QLDS kann zwischen 0 (gute Lebensqualität) und 34 (sehr schlechte Lebensqualität) liegen. Höhere Werte spiegeln dementsprechend eine niedrigere Lebensqualität wider (93).

Die QLDS wurde im Rahmen eines britisch-niederländischen Forschungsprojektes entwickelt. Parallel wurden zwei Sprachversionen (englisch und niederländisch) entwickelt. Das machte es möglich, die QLDS bereits während der Entwicklung sprachlich und kulturell zu adaptieren (94). Zu Beginn der Entwicklung der QLDS wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es folgten qualitative Interviews mit depressiven und vormals depressiven Personen. Aus den Interviews wurden 426 Aussagen aufgenommen, von denen 41 als geeignete Aussagen (sowohl im Vereinigten Königreich (UK) als auch in den Niederlanden (NL)) bewertet wurden. Die Aussagen wurden (soweit möglich) im originalen Wortlaut des Befragten beibehalten. Die verbliebenen Items wurden an einer Kohorte von 35 Patienten bei 5 Fachärzten untersucht. Daraufhin wurden 6 Aussagen entfernt und die restlichen 35 Aussagen wurden wiederum an 20 Patienten getestet. Eine weitere Aussage wurde entfernt, da diese nicht adaptierbar in andere europäische Sprachen war (93).

Die psychometrischen Eigenschaften der finalen Version der QLDS mit 34 Items wurde umfassend untersucht. Dabei zeigte die QLDS eine hohe Test-Retest Reliabilität bei Patienten mit einer stabilen Depression mit einer Korrelation von 0,94 in UK (n=37) und 0,87 in den NL (n=33). Die interne Konsistenz ist ebenfalls hoch mit einem Cronbachs Alpha von 0,95 in UK und 0,92 in NL. Da der Fragebogen in Zusammenarbeit mit Patienten entwickelt wurde und während der Entwicklung immer wieder Validierungen an Patienten vorgenommen wurden, kann davon ausgegangen werden, dass der Inhalt des Instruments relevant für die Befragten und entsprechend einfach auszufüllen war (94, 95).

Zur Überprüfung der Konstruktvalidität wurde in UK die Korrelation mit dem General Well-Being Index (GWBI), einem Messinstrument für subjektives und psychologisches Wohlbefinden, getestet, welches auch bereits bei depressiven Patienten angewandt wurde. In NL wurde die Konstruktvalidität zwischen dem QLDS und dem psychologischen Abschnitt des Sickness Impact Profiles (PS-SIP) gemessen, da in NL weniger validierte Instrumente verfügbar waren. Es wurde eine hohe Korrelation zwischen dem QLDS und dem GWBI von 0,79 in UK (n=65) und von 0,71 zwischen dem QLDS und dem PS-SIP in NL festgestellt (94, 95). Die QLDS ist in diversen Sprachen validiert und verfügbar, so auch in deutscher Version (95).

In den Studien SUI3001 und SUI3002 wurde die QLDS mit einem Erinnerungszeitraum, der sich auf die „aktuelle Situation“ bezieht, angewendet. In der Studie SUI2001 wurde die QLDS nicht erhoben.

Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) der QLDS wurde ein Wert von 8 Punkten evaluiert (96).

Die MCID wurde bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode mit Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, sowohl auf Basis der anker- als auch verteilungs-basierten Methoden untersucht. Verblindete Daten der Studien SUI3001 und SUI3002 wurden herangezogen. Für den anker-basierten Ansatz wurde die MADRS als primärer Anker herangezogen. Darüber hinaus wurden der CGI-SS-R, der CGI-SR-I und die EQ-5D VAS als Anker untersucht. Die MADRS und die EQ-5D-VAS stellen sich unter allen anker- und verteilungs-basierten Ansätzen, die berechnet wurden, als dominierende Anker heraus. Der Spearman Korrelationskoeffizient wurde zwischen der Veränderung der QLDS und der Veränderung der Ankervariablen berechnet. Aufgrund der im Vergleich zu den anderen untersuchten Ankern höchsten Korrelationen zum QLDS zu Tag 25 wurden die MADRS und der EQ-5D-VAS als maßgebliche Anker betrachtet und werden im Folgenden beschrieben.

In der Studie SUI3001 liegt die Korrelation einer Veränderung im QLDS-Gesamtscore und einer Veränderung im MADRS-Gesamtscore zu Tag 25 bei 0,662 ($p < 0,0001$). Die mittlere Verbesserung der QLDS von Baseline bis zu Tag 25 liegt bei -8,22 (SD=8,87) Punkten bei Patienten, die sich um einen Schweregrad im MADRS verbessert haben (keine Depression (<13), milde (13 bis 21), mittelgradige (22 bis 28), schwere (>28) Depression), bei -14,70 (SD=10,85) Punkten bei Patienten, die sich um zwei Schweregrade verbessert haben und -18,6 (SD=10,15) Punkten bei Patienten, die sich um drei Schweregrade verbessert haben.

Die Korrelation einer Veränderung im EQ-VAS-Score und einer Veränderung im QLDS-Gesamtscore zu Tag 25 liegt bei -0,525 ($p < 0,0001$) in der Studie SUI3001. Eine Verbesserung um 7 Punkte auf der EQ-5D-VAS (MCID der EQ-5D-VAS) ist verknüpft mit einer Verbesserung der QLDS um 9,69 Punkte.

In der Studie SUI3002 liegt die Korrelation einer Veränderung im QLDS-Gesamtscore und einer Veränderung im MADRS-Gesamtscore zu Tag 25 bei 0,702 ($p < 0,0001$). Die mittlere Verbesserung der QLDS von Baseline bis zu Tag 25 liegt bei -6,71 (SD=8,33) Punkten bei Patienten, die sich um einen Schweregrad im MADRS verbessert haben (keine Depression (<13), milde (13 bis 21), mittelgradige (22 bis 28), schwere (>28) Depression), bei -12,04 (SD=9,26) Punkten bei Patienten, die sich um zwei Schweregrade verbessert haben und -20,31 (SD=8,92) Punkten bei Patienten, die sich um drei Schweregrade verbessert haben.

Die Korrelation einer Veränderung im EQ-5D-VAS-Score und einer Veränderung im QLDS-Gesamtscore zu Tag 25 liegt bei -0,62 ($p < 0,0001$) in der Studie SUI3001. Eine Verbesserung um 7 Punkte auf der EQ-5D-VAS (MCID der EQ-5D-VAS) ist verknüpft mit einer Verbesserung der QLDS um 9,66 Punkte.

Auf Basis der Untersuchungen, insbesondere der ankerbasierten Ansätze mit MADRS und EQ-5D-VAS als Anker, wird für die MCID der QLDS bei Patienten mit Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, eine MCID von 8 Punkten als klinisch relevant und validiert angesehen (96).

Die Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 8 Punkte werden mittels CMH Test, stratifiziert nach Studie, Analysezentrum und SOC AD Behandlung zu Randomisierung, ausgewertet. Es werden OR, RR, RD sowie die zugehörigen 95%-KI und p-Werte angegeben. Die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 4 Punkte wird mittels Cox Proportional Hazard-Modell berechnet. Hazard Ratio sowie 95%-KI und p-Werte werden angegeben. Kaplan-Meier-Kurven werden dargestellt.

Des Weiteren werden die erhobenen Daten für den QLDS im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (Mixed Modell Repeated Measures, MMRM) basierend auf beobachteten Daten ausgewertet. Es werden Differenzen der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD), 95%-KI und p-Wert berechnet.

Patientenrelevanz

Der QLDS bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ab. Die Inhalte der QLDS wurden aus Interviews mit Patienten hergeleitet und die Aussagen drücken dementsprechend ihre Interessen aus und sind weitestgehend den Ausdrucksweisen der Patienten angepasst (95). Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der QLDS ist per se patientenrelevant. Auch das IQWiG hat bereits in seinem Bericht zu SNRI bei Patienten mit Depressionen die QLDS zur Ableitung eines Nutzens herangezogen und diese als reliabel und valide bewertet, da die QLDS ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Depression darstellt (35).

Sicherheit

Validierung/Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse (UE) werden in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 definiert als jegliches schädliche Vorkommnis, das einem Studienteilnehmer widerfährt, dem ein medizinisches (Prüf- oder Nicht-Prüf-) Präparat verabreicht wurde. Ein unerwünschtes Ereignis muss nicht zwingend einen Kausalzusammenhang mit der Behandlung haben.

UE wurden in den Studien SUI3001 und SUI3002 in einem elektronischen Case Report Form (eCRF) sowie in der Studie SUI2001 in einem CRF erfasst. Die Erfassung der UE erfolgt nach den internationalen Standards und ist somit validiert. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (Version 21.1 in SUI3001 und SUI3002 & Version 18.0 in SUI2001).

Alle UE werden ab dem Zeitpunkt erfasst, ab dem eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt, bis zur Beendigung der letzten Studien-bezogenen Prozedur des Studienteilnehmers (dies beinhaltet auch einen Kontakt für ein Sicherheits-Follow-Up). (39, 40).

UE werden gemäß klinischer Bewertung in Schweregrade (mild, moderat und schwer) eingeordnet (49, 50, 97). Da für die Einordnung keine etablierte Klassifikation, sondern

lediglich die klinische Bewertung herangezogen wird, wird auf eine Darstellung anhand der genannten Schweregrade verzichtet.

Die unerwünschten Ereignisse, die während der doppelblinden Phase auftreten, werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Dies bedeutet, das Datum des Auftretens des UE ist \geq Beginn der doppelblinden Phase und \leq Enddatum der doppelblinden Phase. Außerdem werden UE, die bereits zu Beginn der doppelblinden Phase vorlagen und sich nach der ersten Dosis der Studienmedikation verschlechterten, als TEAE eingestuft. UE, die während der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90 bzw. Tag 81) aufgetreten sind, wurden nicht als TEAE definiert (79, 80, 98). Im vorliegenden Dossier werden die Unerwünschten Ereignisse während der Behandlungsphase (bis zu Tag 25), während des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90 bzw. Tag 81), sowie während der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90 bzw. Tag 81) dargestellt.

Die UE werden differenziert nach Jegliche UE, Schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch (der intranasalen Studienmedikation) führen und UE, die zum Tod führen berichtet. Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen, verwendet:

- Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert

Die UE, die zum Tod führen, werden deskriptiv beschrieben, da insgesamt nur 1 Ereignis auftritt.

Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend des MedDRA von englischer Sprache in deutsche Sprache übersetzt. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Relative Risiko signifikant ist (p-Wert < 0,05).

UE von besonderem Interesse wurden in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 präspezifiziert. Die UE von besonderem Interesse beruhen auf einer Zusammenstellung an PTs, welche das durch das UE von besonderem Interesse definierte Ereignis widerspiegeln und sind präspezifiziert in den SAPs der Studien aufzufinden (39-41, 79, 80, 98). Die Zuordnung der jeweiligen PTs zu den UE von speziellem Interesse findet sich in Anhang 4-G.

- vermutetes Missbrauchspotential (SUI3001 und SUI3002) bzw. Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) (SUI2001)

- erhöhter Blutdruck (nur SUI3001 und SUI3002)
- erhöhte Herzfrequenz (nur SUI3001 und SUI3002)
- kardiovaskuläre Sicherheit (nur SUI3001 und SUI3002)
- vorübergehender Schwindel und Vertigo
- Beeinträchtigung der Kognition
- Zystitis
- Angst
- zu erwartende dosisbezogene UE (nur SUI3001 und SUI3002)
- Sedierung (nur SUI2001)
- möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität

In der Studie SUI2001 wurde das SMQ Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug verwendet, welches im Studienprogramm der SUI3001 und SUI3002 durch die Zusammenstellung vermutetes Missbrauchspotential ersetzt wurde. Die UE von speziellem Interesse erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz und kardiovaskuläre Sicherheit wurden in den Phase 3 Studien SUI3001 und SUI3002 neu aufgenommen (79, 80, 98).

Das UE von besonderem Interesse kardiovaskuläre Sicherheit war nicht präspezifiziert, wurde aber für die Studien SUI3001 und SUI3002 im klinischen Studienbericht zusätzlich ausgewertet (39, 40).

Die UE von besonderem Interesse werden ebenfalls hinsichtlich der Hauptgruppen Jegliche UE, Schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, analysiert und tabellarisch dargestellt.

Zur Auswertung des Anteils an Studienteilnehmern mit Ereignis wird die Cochran-Mantel-Haenszel-Methode verwendet. Hierbei werden das OR, RR, die RD sowie 95%-KI und p-Wert angegeben. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Sicherheitsendpunkte auf Basis des Relativen Risikos.

Patientenrelevanz

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung der UE ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Die UE können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (28) patientenrelevant.

4.2.5.2.4 Analysepopulation

Für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an der folgenden Analyse-Populationen durchgeführt:

- Intention to treat-Population:
definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die randomisiert wurden.
- Safety-Population:
definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens einmal eine Komponente der Studienmedikation erhalten haben.

Die Angabe der zugrunde gelegten Analyse-Population ist bei dem jeweiligen Endpunkt angegeben. In Tabelle 4-8 ist die Größe der jeweiligen Analyse-Population für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 aufgeführt.

Tabelle 4-8: Analyse-Populationen in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001

Studienpopulation	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
SUI3001				
Intention to treat-Population	114	112	226	Remission gemäß MADRS, Ansprechen gemäß MADRS, Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS, CGI-SS-R, CGI-SR-I; CGI-SR-LT; EQ-5D VAS; BHS; QLDS
Safety-Population	113	112	225	Sicherheit und Verträglichkeit
SUI3002				
Intention to treat-Population	115	115	230	Remission gemäß MADRS, Ansprechen gemäß MADRS, Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS, CGI-SS-R, CGI-SR-I; CGI-SR-LT; EQ-5D VAS; BHS; QLDS
Safety-Population	113	114	227	Sicherheit und Verträglichkeit
SUI2001				
Intention to treat-Population	32	36	68	Remission gemäß MADRS, Ansprechen gemäß MADRS, Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS, BHS, BSS
Safety-Population	31	35	66	Sicherheit und Verträglichkeit
Abkürzungen: ESK: Esketamin; PCB: Placebo; TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, VAS: visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)				
Quelle: Studienbericht SUI3001, Tabelle 5 (39); Studienbericht SUI3002, Tabelle 5 (40); Studienbericht SUI2001, Tabelle 4 (41)				

4.2.5.2.5 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der analysierten Endpunkte finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls. Die zugrunde gelegten Analysepopulationen sind in Tabelle 4-8 detailliert beschrieben und bei dem jeweiligen Endpunkt aufgeführt.

Es werden die Ergebnisse der gepoolten Analyse basierend auf Individualdaten der Studien SUI3001&SUI3002, sowie der Analysen der einzelnen Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 berichtet.

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden für die Studien SUI3001&SUI3002, SUI3001, SUI3002 sowie SUI2001.

Sofern eine frequentistische Analyseverfahren verwendet wird, werden die statistischen Analysetests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Punktschätzer für die Behandlungsunterschiede, 95%-KI und p-Werte werden für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte angegeben.

Bei stratifizierter Auswertung sind die verwendeten Stratifizierungsfaktoren die in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren (Studienzentrum und nach AD Behandlung bei Randomisierung gemäß Beurteilung des Prüfarztes entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers, d.h. AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie). Für Subgruppenanalysen wird für die Subgruppe Region der Faktor Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

Für die Veränderung von patientenberichteten Endpunkten gegenüber Baseline (MADRS, BHS, EQ-5D VAS, QLDS) wird die Mittelwertdifferenz aus der Auswertung über ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Modell Repeated Measures, MMRM) dargestellt. Es werden Differenzen der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (LSMD), 95%-KI und p-Wert berechnet. Außerdem wird die Effektgröße mittels Hedges' g basierend auf den Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen für die mittlere Veränderung gegenüber Baseline angegeben.

Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte werden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) durchgeführt. Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR), Risikodifferenz (RD) sowie 95%-KI und p-Werte werden angegeben. Analysen über die Zeit bis zum Ereignis/Verbesserung/Verschlechterung werden mittels Cox Proportional Hazard-Modell berechnet. Hazard Ratio sowie 95%-KI und p-Werte werden angegeben. Kaplan-Meier-Kurven inklusive der Patienten unter Risiko werden dargestellt.

Die Veränderung der CGI-Skalen (CGI-SS-R, CGI-SR-I; CGI-SR-LT, FoST) und der Selbsteinschätzungsitems (Modul 5, Item 3 und Item 4) gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt, mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, SOC AD Behandlung, wie randomisiert, und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.

Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels nicht-stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren, um Ergebnisse mehrerer Studien, welche die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen. Eine quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse ist im Fall klinischer sowie statistischer Homogenität der Einzelstudien vorgesehen. Die klinische Homogenität beschreibt hierbei eine qualitativ zu beurteilende hinreichende Ähnlichkeit hinsichtlich Fragestellung, Studienpopulation, Intervention und Endpunkten. Die statistische Homogenität bezieht sich auf die quantitativ ermittelte hinreichende Homogenität der Studienergebnisse, die kombiniert werden sollen. Entsprechend des *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* erhöht eine sinnvolle statistische Zusammenfassung der betrachteten Studien die Ergebnissicherheit, unter der Voraussetzung, dass die Studien ausreichend homogen sind (99, 100).

Werden im vorliegenden Dossier Ergebnisse der SUI3001 und SUI3002 sowie SUI2001 für denselben Endpunkt dargestellt, wird jeweils die Möglichkeit einer meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien zu einem Gesamtschätzer geprüft. Zunächst erfolgt die Beurteilung der klinischen Homogenität der Einzelstudien. Herangezogen werden hierfür die Kriterien Studiendesign, Studienpopulation, Intervention sowie Studiendauer und Nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte. Die Gegenüberstellung der Studien zu TMA+ESK gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TMA+PCB erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1. Darüber hinaus wird auf Endpunktebene festgestellt, inwiefern Operationalisierung sowie Ergebnisdarstellung hinreichend homogen ist.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Sofern die Prüfung der klinischen Homogenität auf Studieneben und Endpunktebene abschließend zu dem Ergebnis kommt, dass die Voraussetzung einer sinnvollen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien für den jeweiligen Endpunkt erfüllt ist, wird eine Metaanalyse durchgeführt.

Die Metaanalyse kann basierend auf einem Modell mit festen oder zufälligen Effekten erfolgen. Im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) ist die Aussagekraft eines Modells mit zufälligen Effekten limitiert, da die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist (99). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung sollen jeweils drei Studien meta-analytisch zusammengefasst werden, somit ist die Anwendung eines Modells mit festen Effekten adäquat.

Die Metaanalyse erfolgt basierend auf einem Modell mit festen Effekten mit Gewichtung durch die Inverse der Varianz.

Für die dichotomen Endpunkte werden für die dargestellten Effektschätzer RR, OR und HR unter Berücksichtigung der Fallzahl und der Varianzen, Gesamteffekte berechnet. Dabei werden RR, OR und HR auf der logarithmischen Skala aggregiert und zurücktransformiert. Sofern auf Einzelstudienebene in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, erfolgt die Berechnung der Effektschätzer RR und OR mittels Nullzellenkorrektur, wenn diese für eine Metaanalyse herangezogen werden. Für kontinuierliche Endpunkte wurde die Differenz der LS-MW und die SMD nach Hedges' g gewichtet und zusammengefasst.

Im Rahmen der Metaanalysen wird zusätzlich untersucht, ob die oben beschriebene Voraussetzung der statistischen Homogenität der zu kombinierenden Studienergebnisse erfüllt ist. Beim Vorliegen einer großen Heterogenität können die Studienergebnisse nicht zusammengefasst werden. Liegt ein Beleg (p -Wert des Heterogenitätstest $< 0,05$) für unterschiedliche Effekte in den jeweiligen Ergebnissen der Einzelstudien vor, so werden die Effekte nicht zusammengefasst (99). Zur Prüfung auf statistische Heterogenität wird ein Cochran's Q-Test herangezogen. Außerdem wird zur Quantifizierung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse das I^2 -Maß angegeben. Ein I^2 von 0% bis 40% wird dabei als unbedeutend, 30% bis 60% als mittelmäßig, 50% bis 90% als substantiell und 75% bis 100% als erheblich heterogen interpretiert (99).

Die Heterogenität der meta-analytisch zusammengefassten Studien wird unter Verwendung von Forest Plots visualisiert, wobei die Effektschätzer der Ergebnisse der Einzelstudien mit den entsprechenden Konfidenzintervallen und der auf Basis des Modells mit festen Effekten berechnete Gesamteffekt dargestellt werden. Sofern die Prüfung der statistischen Homogenität anhand benannter Kriterien zu dem Ergebnis kommt, dass die Voraussetzung einer sinnvollen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien für den jeweiligen Endpunkt erfüllt ist, wird im Folgenden der in der entsprechenden Metaanalyse errechnete Gesamteffekt herangezogen.

Zur Berechnung der Metaanalysen inklusive benannter Heterogenitätsmaße wird die Software R (Version 3.5.3) und das Paket meta (Version 4.11-0) verwendet.

Die Metaanalyse wird unterstützend dargestellt, um die Konsistenz und Robustheit der Ergebnisse zu belegen, wird aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für den primären Endpunkt der Studien SUI3001 und SUI3002 (Veränderung des MADRS-Gesamtscores gegenüber Baseline), welcher mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert wurde, sind Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Um die Sensitivität der ANCOVA-Analyse zum Ende der doppelblinden Phase und zum Ende der Follow-Up Phase zu bewerten, wird die Mittelwertdifferenz aus der Auswertung über ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) dargestellt. Diese Analysen sind im Rahmen der Auswertungen der MADRS abgedeckt (s. Kapitel 4.3.1.3.1.4).

Für den Fall, dass zu Stunde 24 mehr als 5% der Daten fehlen (missing data) ist in den Studien SUI3001 und SUI3002 eine weitere Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der primären Analyse und der MMRM Ergebnisse eine Jump to Reference sowie eine delta-adjustierte multiple Imputationsmethode (einschließlich einer Tipping Point Analyse) geplant (79, 80). Diese wurde nicht durchgeführt, da zum Zeitpunkt 24 Stunden in beiden Studien weniger als 5% fehlende Daten vorliegen und der Schwellenwert daher nicht erreicht wird (39, 40).

Analog ist auch in der Studie SUI2001 zur Überprüfung der Sensitivität der Ergebnisse der ANCOVA Analyse des primären Endpunktes ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) präspezifiziert. Auch diese Analysen sind im Rahmen der Auswertungen der MADRS abgedeckt (s. Kapitel 4.3.1.3.1.4).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studien SUI3001 und SUI3002 wurden die folgenden Subgruppen im statistischen Analyseplan präspezifiziert:

- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß, schwarz, asiatisch (nur SUI3001), andere)

- Altersgruppe (18-34 Jahre, 35-54 Jahre, 55-64 Jahre)
- Geographische Region (Nordamerika, Europa, Asien (nur SUI3001), Südamerika (nur SUI3002))
- (Land)
- Baseline MADRS-Gesamtscore (\leq Median, \geq Median)
- AD Behandlung bei Randomisierung (AD Monotherapie; AD plus Augmentationstherapie)
- Vorausgegangener Suizidversuch gemäß SIBAT (ja, nein)
- Suizidversuch innerhalb des letzten Monats vor Baseline (ja, nein)

Die Subgruppe (SG) Land wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da nicht alle resultierenden Subgruppenkategorien mindestens 10 Patienten umfassen. Die SG Abstammung wird aufgrund der SG-Größen lediglich für die gepoolte Analyse dargestellt.

In der Studie SUI3001 ist bei einem Patienten der ITT-Population in der Subgruppe Baseline MADRS-Gesamtscore der MADRS-Gesamtscore zu Baseline unbekannt. Daher ist die Summe der beiden Kategorien kleiner als die Gesamtzahl. Außerdem ist in der Studie SUI3001 bei einem Patienten keine Information über den vorausgegangenen Suizidversuch vorhanden, daher ist auch hier die Summe der beiden Kategorien kleiner als die Gesamtzahl der Studienteilnehmer.

Für die Studie SUI2001 sind nur die Subgruppen SOC AD Behandlung bei Randomisierung und SOC AD Behandlung wie tatsächlich erhalten im SAP präspezifiziert. Dennoch werden die folgenden Subgruppen analog (soweit möglich) zu den Subgruppen der SUI3001 und SUI3002 ausgewertet:

- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit (weiß, schwarz, asiatisch, andere)
- Altersgruppe (18-34 Jahre, 35-54 Jahre, 55-64 Jahre)
- Baseline MADRS-Gesamtscore (\leq Median, \geq Median)
- MADRS-Schweregrad (mittelgradig, schwer)
- AD Behandlung bei Randomisierung (AD Monotherapie; AD plus Augmentationstherapie)
- AD Behandlung wie tatsächlich erhalten (AD Monotherapie; AD plus Augmentationstherapie; initial AD Monotherapie gefolgt von einer Augmentationstherapie)
- Vorausgegangener Suizidversuch gemäß SIBAT (ja, nein)

Die Studie SUI2001 wurde nur in den USA durchgeführt, daher ist keine Subgruppenauswertung für die Subgruppe Region möglich.

Die Subgruppen Abstammung und Alter werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da nicht alle resultierenden Subgruppen mindestens 10 Patienten umfassen.

Die Subgruppenanalysen wurden mittels etablierter Methodik und den für den jeweiligen Endpunkt spezifizierten Modellen unter Berücksichtigung des Subgruppen-Terms sowie der Interaktion von Behandlungsgruppe*Subgruppe (z.B. für Ereigniszeitanalysen) bzw. basierend auf dem CMH Test (z.B. für binäre Endpunkte) durchgeführt und ausgewertet. Entsprechend der IQWiG-Methoden 6.0 (99) wurde ein Niveau von $\alpha=0,05$ des Interaktionstests als Beleg auf eine Interaktion gewertet. Tritt dieses Niveau für eine Subgruppe auf, so werden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und entsprechend bewertet. Der Stratifizierungsfaktor Zentrum wird nicht inkludiert, wenn die Subgruppen Region oder Land im statistischen Modell inkludiert sind. Zusätzlich wird der MADRS-Gesamtscore zu Baseline (als kontinuierliche Variable) nicht im statistischen Modell inkludiert, wenn der dichotome MADRS-Gesamtscore zu Baseline im Modell inkludiert ist.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenn AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SUI3001	Ja	Ja	abgeschlossen	90 Tage <ul style="list-style-type: none"> • <i>Screeningphase:</i> 48 Stunden vor Tag 1 der i. n. Dosis • <i>doppelblinde Behandlungsphase:</i> 4 Wochen (Tag 1 bis Tag 25) • <i>Follow-up Phase:</i> 65 Tage (Tag 26 bis Tag 90) 	TMA ^a + Esketamin i.n. 84 mg; TMA ^a + Placebo i.n.
SUI3002	Ja	Ja	abgeschlossen	90 Tage <ul style="list-style-type: none"> • <i>Screeningphase:</i> 48 Stunden vor Tag 1 der i. n. Dosis • <i>doppelblinde Behandlungsphase:</i> 4 Wochen (Tag 1 bis Tag 25) • <i>Follow-up Phase:</i> 65 Tage (Tag 26 bis Tag 90) 	TMA ^a + Esketamin i.n. 84 mg; TMA ^a + Placebo i.n.
SUI2001	Ja	Ja	abgeschlossen	81 Tage <ul style="list-style-type: none"> • <i>Screeningphase:</i> 24 Stunden vor Tag 1 der i. n. Dosis • <i>doppelblinde Behandlungsphase:</i> 4 Wochen (Tag 1 bis Tag 25) • <i>Follow-up Phase:</i> Tag 26 bis Tag 81 	TMA ^{aa} + Esketamin i.n. 84 mg; TMA ^a + Placebo i.n.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<p>a: Die Gabe der Prüf- bzw. Vergleichsintervention erfolgte im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) (SOC AD) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.</p> <p>b: Midazolam orale Lösung (2 mg/ml), als psychoaktives Placebo mit einer Dosis von 0,125 mg/kg</p> <p>AD: Antidepressivum, bzw.: beziehungsweise, ca: circa, ggf.: gegebenenfalls, i. n.: intranasal, kg: Kilogramm, mg: Milligramm, ml: Milliliter, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SOC: Standard of Care</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06.01.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

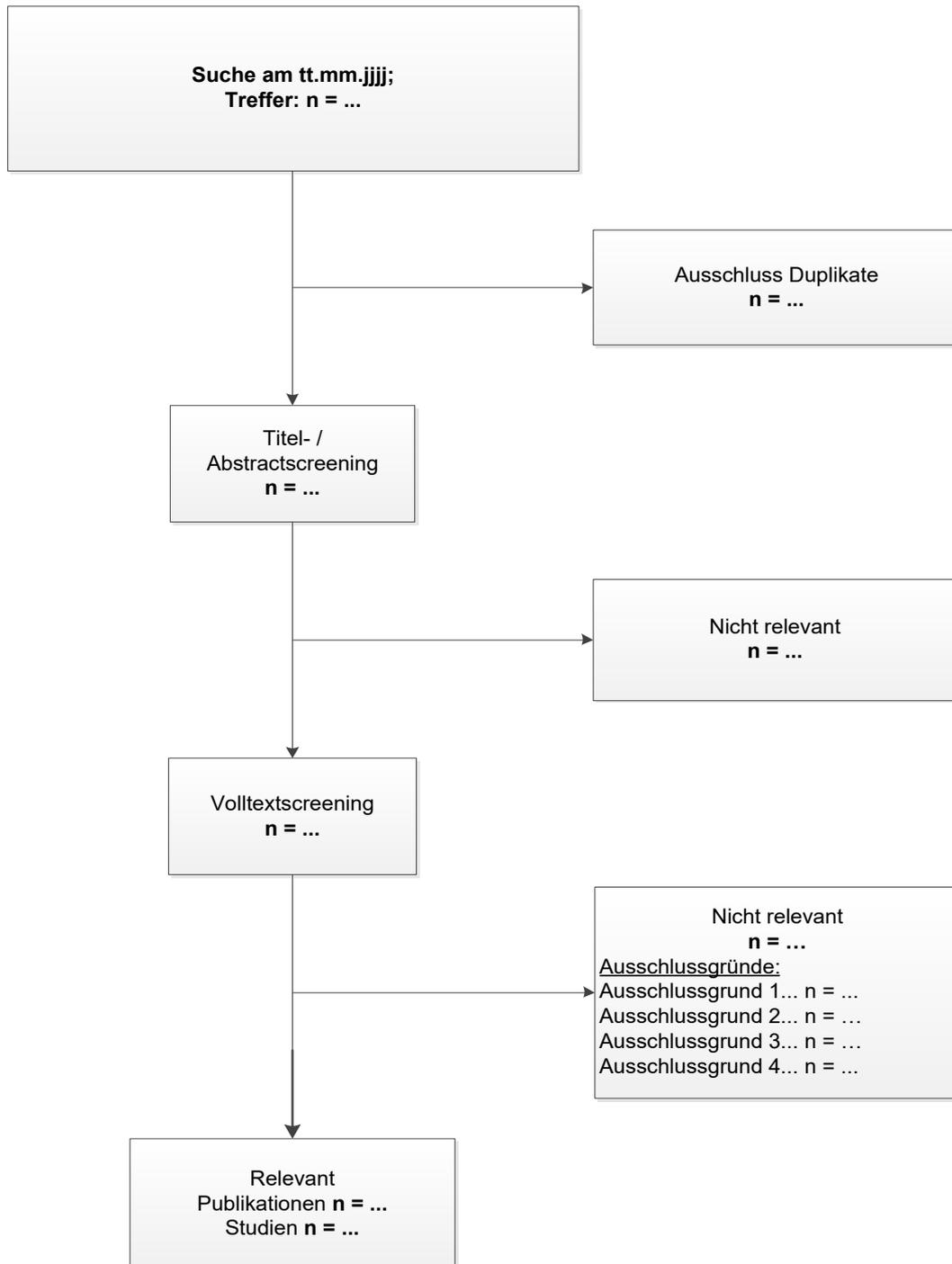


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

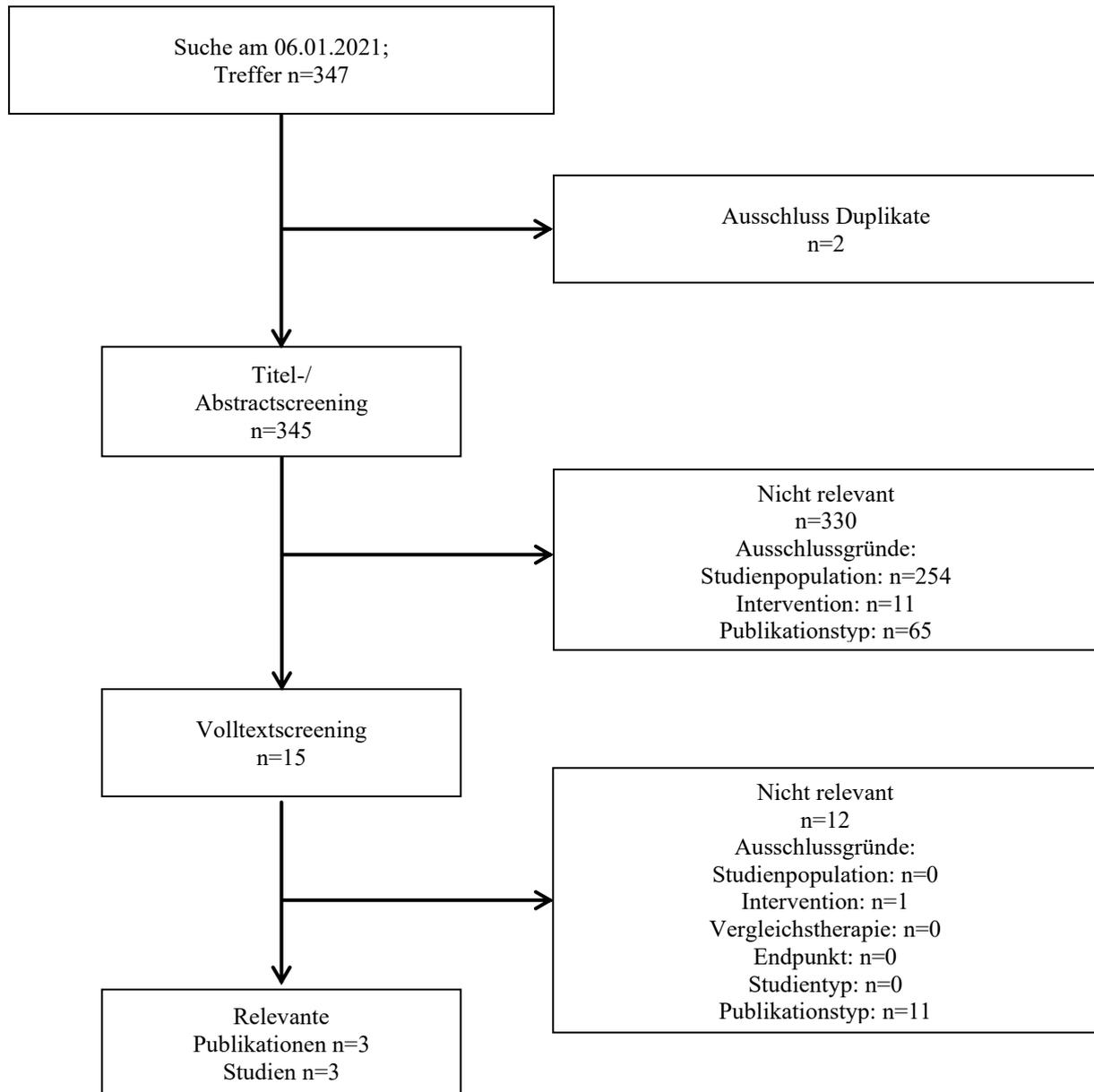


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

n: Anzahl an Treffern

Die bibliografische Literaturrecherche findet am 06.01.2021 statt und erzielt insgesamt 347 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=2) werden Titel und Abstract der verbleibenden 345 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es werden drei identifizierte Studien als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SUI3001	clinicaltrials.gov: NCT03039192 (101) EU-CTR: 2016-003990-17 (102) ICTRP: NCT03039192 (103) 2016-003990-17 HU (104) 2016-003990-17 ES (105)	ja	ja	abgeschlossen
SUI3002	clinicaltrials.gov: NCT03097133 (106) EU-CTR: 2016-003992-23 (107) ICTRP: NCT03097133 (108)	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SUI2001	clinicaltrials.gov: NCT02133001 (109) ICTRP: NCT02133001 (110)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, NCT: National Clinical Trial, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.01.2021

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienresultatdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 22.01.2021

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SUI3001	ja	ja	nein	ja (39)	ja (101-103)	ja (18)
SUI3002	ja	ja	nein	ja (40)	ja (106-108)	ja (17)
SUI2001	ja	ja	nein	ja (41)	ja (109, 110)	ja (111)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, ggf.: gegebenenfalls, RCT: Randomisierte klinische Studie, z. B.: zum Beispiel</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patienten- relevante sekundäre Endpunkte
SUI3001	RCT, doppelblind und Verblindung der Endpunkterheber, parallel	Erwachsene (≤ 64 Jahre) mit einer Major Depression (MDD), einschließlich Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden	TMA + ESK (n=114) TMA + PCB (n=112)	Screeningphase (innerhalb von 48 Stunden vor Tag 1 der intranasalen Dosis der Studienmedikation) doppelblinde Behandlungsphase (25 Tage) Follow-up Phase (65 Tage)	Bulgarien, Estland, Deutschland, Ungarn, Malaysia, Südafrika, Republik Korea, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten (US) 06/2017 – 12/2018	Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline (Tag 1, vor Dosisgabe) 24 Stunden nach erster Dosisgabe in der doppelblinden Behandlungsphase; Remission; Ansprechen; Veränderung der depressiven Symptomatik, suizidale Symptomatik, Hoffnungslosigkeit, allgemeiner Gesundheitszustand, Lebensqualität, Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenr elevante sekundäre Endpunkte
SUI3002	RCT, doppelblind und Verblindung der Endpunkterheber, parallel	Erwachsene (≤ 64 Jahre) mit einer Major Depression (MDD), einschließlich Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden	TMA + ESK (n=115) TMA+ PCB (n=115)	Screeningphase (innerhalb von 48 Stunden vor Tag 1 der intranasalen Dosis der Studienmedikation) doppelblinde Behandlungsphase (25 Tage) Follow-up Phase (65 Tage)	Argentinien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Litauen, Polen, Spanien, Türkei, US 06/2017 – 04/2019	Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline (Tag 1, vor Dosisgabe) 24 Stunden nach erster Dosisgabe in der doppelblinden Behandlungsphase; Remission; Ansprechen; Veränderung der depressiven Symptomatik, suizidale Symptomatik, Hoffnungslosigkeit, allgemeiner Gesundheitszustand, Lebensqualität, Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenr elevante sekundäre Endpunkte
SUI2001	RCT, doppelblind und Verblindung der Endpunkterheber, parallel	Erwachsene (≤ 64 Jahre) mit einer Major Depression (MDD), einschließlich Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden	TMA + ESK (n=36) TMA + PCB (n=32)	Screeningphase (innerhalb von 24 Stunden vor Tag 1 der intranasalen Dosis der Studienmedikation; kann nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors auf bis zu 48 Stunden verlängert werden) doppelblinde Behandlungsphase (25 Tage) Follow-up Phase (56 Tage)	US 06/2014 – 02/2016	Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline (Tag 1, vor Dosisgabe) 4 Stunden nach erster Dosisgabe in der doppelblinden Behandlungsphase; Ansprechen; Veränderung der depressiven Symptomatik, suizidale Symptomatik, Hoffnungslosigkeit, Sicherheit
ggf.: gegebenenfalls, ESK: Esketamin, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depression, PCB: Placebo, n: Anzahl Studienteilnehmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, US: United States, z.B.: zum Beispiel						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
SUI3001	Esketamin 84 mg im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (min. psychiatrische Hospitalisierung und Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien)	Placebo im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (min. Hospitalisierung und Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien)	akute psychiatrische Hospitalisierung aufgrund des unmittelbaren Suizidrisikos des Studienteilnehmers <i>erlaubte Begleittherapien während der Studie^a</i> z.B. <ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine^b • Antipsychotika^c • Anxiolytika^c • Hypnotika^c <i>Verbotene Begleittherapien während der Studie</i> z.B. <ul style="list-style-type: none"> • EKT • MAOI
SUI3002	Esketamin 84 mg im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (min. Hospitalisierung und Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien)	Placebo im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (min. Hospitalisierung und Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien)	akute psychiatrische Hospitalisierung aufgrund des unmittelbaren Suizidrisikos des Studienteilnehmers <i>erlaubte Begleittherapien während der Studie^a</i> z.B. <ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine^b • Antipsychotika^c • Anxiolytika^c • Hypnotika^c <i>Verbotene Begleittherapien während der Studie</i> z.B. <ul style="list-style-type: none"> • EKT • MAOI

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
SUI2001	Esketamin 84 mg im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (min. Hospitalisierung und Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien)	Placebo im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (min. Hospitalisierung und Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien)	eine initiale Hospitalisierung war erforderlich <i>erlaubte Begleittherapien während der Studie^a</i> z.B. <ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine^d • Antipsychotika <i>Verbotene Begleittherapien während der Studie</i> z.B. <ul style="list-style-type: none"> • MAOI
<p>a: Alle Therapien (verschreibungspflichtige oder freiverkäufliche Medikationen, inkl. Impfstoffe, Vitamine, pflanzliche Präparate; nicht-pharmakologische Therapien wie Psychotherapie, elektrische Stimulation, Akkupunktur, Besondere Diäten und physische Übungen), die von der Studienmedikation abweichen, werden in der electronic Case Report form dokumentiert.</p> <p>b: Benzodiazepine sind erlaubt, sofern die Dosis von 6 mg Lorazepamäquivalent/Tag nicht überschritten wird. 8 Stunden vor jeder intranasalen Verabreichung der Studienmedikation dürfen Benzodiazepine nicht eingenommen werden. Zusätzlich dürfen Benzodiazepine nicht innerhalb 4 Stunden nach der ersten intranasalen Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 und innerhalb von 8 Stunden des Assessments zu Tag 2 eingenommen werden.</p> <p>c: dürfen 8 Stunden vor jeder intranasalen Verabreichung der Studienmedikation nicht eingenommen werden</p> <p>d: 8 Stunden vor jeder intranasalen Verabreichung der Studienmedikation dürfen Benzodiazepine nicht eingenommen werden.</p> <p>AD: Antidepressivum, ggf.: gegebenenfalls, MAOI: Monoamin Oxidase Inhibitoren, mg: Milligramm, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), z.B.: zum Beispiel</p>			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie SUI3001

SUI3001			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Demographische Charakteristika			
Alter			
N	114	112	226
Jahre MW (SD)	41,0 (13,15)	37,9 (12,54)	39,4 (12,92)
Median	39,0	38,0	39,0
Spannweite	(19; 62)	(18; 64)	(18; 64)
18 – 34 Jahre	44 (38,6%)	47 (42,0%)	91 (40,3%)
35 – 54 Jahre	45 (39,5%)	53 (47,3%)	98 (43,4%)
55 – 64 Jahre	25 (21,9%)	12 (10,7%)	37 (16,4%)
Geschlecht			
N	114	112	226
Männlich	66 (57,9%)	73 (65,2%)	139 (61,5%)
Weiblich	48 (42,1%)	39 (34,8%)	87 (38,5%)
Abstammung			
N	114	112	226
Asiatisch	28 (24,6%)	28 (25,0%)	56 (24,8%)
Schwarz oder afroamerikanisch	5 (4,4%)	7 (6,3%)	12 (5,3%)
Hawaiianisch oder pazifische Insulaner	1 (0,9%)	0	1 (0,4%)
Weiß	78 (68,4%)	74 (66,1%)	152 (67,3%)
Andere	1 (0,9%)	2 (1,8%)	3 (1,3%)
Mehrere	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)
Ethnizität			
N	114	111	225
Hispanisch oder lateinamerikanisch	10 (8,8%)	7 (6,3%)	17 (7,6%)
Nicht hispanisch- oder lateinamerikanisch	104 (91,2%)	104 (93,7%)	208 (92,4%)
Gewicht			
N	114	111	225
Gewicht MW kg (SD)	76,2 (22,62)	74,5 (20,66)	75,4 (21,64)
Median kg	75,0	69,9	72,0
Spannweite kg	(47; 207)	(41; 143)	(41; 207)

SUI3001			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Größe			
N	114	111	225
Größe MW cm (SD)	168,4 (10,32)	168,0 (9,80)	168,2 (10,04)
Median cm	167,1	168,0	167,6
Spannweite cm	(146; 193)	(143; 195)	(143; 195)
Body Mass Index (BMI)			
N	114	111	225
MW (SD)	26,7 (6,23)	26,4 (7,13)	26,5 (6,68)
Median	25,8	24,8	25,1
Spannweite	(18; 56)	(17; 61)	(17; 61)
Untergewicht < 18,5	1 (0,9%)	4 (3,6%)	5 (2,2%)
Normal 18,5 - < 25	50 (43,9%)	55 (49,5%)	105 (46,7%)
Übergewicht 25 - < 30	35 (30,7%)	27 (24,3%)	62 (27,6%)
Adipös >30	28 (24,6%)	25 (22,5%)	53 (23,6%)
Land			
N	114	112	226
Bulgarien	9 (7,9%)	10 (8,9%)	19 (8,4%)
Estland	3 (2,6%)	1 (0,9%)	4 (1,8%)
Deutschland	8 (7,0%)	10 (8,9%)	18 (8,0%)
Ungarn	7 (6,1%)	8 (7,1%)	15 (6,6%)
Malaysia	7 (6,1%)	9 (8,0%)	16 (7,1%)
Republik Korea	10 (8,8%)	10 (8,9%)	20 (8,8%)
Südafrika	7 (6,1%)	8 (7,1%)	15 (6,6%)
Spanien	25 (21,9%)	20 (17,9%)	45 (19,9%)
Taiwan	9 (7,9%)	8 (7,1%)	17 (7,5%)
Vereinigte Staaten	29 (25,4%)	28 (25,0%)	57 (25,2%)
SOC AD Behandlung bei Randomisierung			
N	114	112	226
AD Monotherapie	61 (53,5%)	65 (58,0%)	126 (55,8%)
AD + Augmentationstherapie	53 (46,5%)	47 (42,0%)	100 (44,2%)
SOC AD Behandlung wie tatsächlich erhalten			
N	113	111	224
AD Monotherapie	53 (46,9%)	51 (45,9%)	104 (46,4%)
AD + Augmentationstherapie	56 (49,6%)	50 (45,0%)	106 (47,3%)
Initial AD Monotherapie gefolgt von einer Augmentationstherapie	4 (3,5%)	10 (9,0%)	14 (6,3%)

SUI3001			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Krankheitsbezogene Charakteristika			
MADRS Gesamtscore			
N	112	112	224
MW (SD)	41,2 (5,87)	41,0 (6,29)	41,1 (6,07)
Median	41,0	42,0	42,0
Spannweite	(29; 56)	(29; 58)	(29; 58)
MADRS Item 10			
N	112	112	224
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	1 (0,9%)	1 (0,4%)
3	4 (3,6%)	8 (7,1%)	12 (5,4%)
4	31 (27,7%)	27 (24,1%)	58 (25,9%)
5	50 (44,6%)	43 (38,4%)	93 (41,5%)
6	27 (24,1%)	33 (29,5%)	60 (26,8%)
Dauer der aktuellen depressiven Episode (Monat)			
N	100	106	206
MW (SD)	39,3 (58,59)	33,8 (54,43)	36,4 (56,41)
Median	16,0	13,3	13,8
Spannweite	(1; 356)	(2; 339)	(1; 356)
BHS Gesamtscore			
N	113	112	225
MW (SD)	15,2 (4,28)	15,9 (4,60)	15,6 (4,45)
Median	17,0	18,0	17,0
Spannweite	(1; 20)	(1; 20)	(1; 20)
Schwere der Suizidalität (CGI-SS-R)			
N	112	112	224
Normal, gar nicht suizidal	0	0	0
Zweifelhaft suizidgefährdet	5 (4,5%)	3 (2,7%)	8 (3,6%)
Leicht suizidgefährdet	6 (5,4%)	11 (9,8%)	17 (7,6%)
Mäßig suizidgefährdet	29 (25,9%)	28 (25,0%)	57 (25,4%)
Deutlich suizidgefährdet	39 (34,8%)	42 (37,5%)	81 (36,2%)
Massiv suizidgefährdet	29 (25,9%)	27 (24,1%)	56 (25,0%)
Gehört zu den extremsten suizidgefährdeten Patienten	4 (3,6%)	1 (0,9%)	5 (2,2%)

SUI3001			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Klinischer Gesamteindruck des Suizidrisikos – unmittelbar bevorstehend: (CGI-SR-I)			
N	112	112	224
Kein akutes Suizidrisiko	3 (2,7%)	2 (1,8%)	5 (2,2%)
Minimales akutes Suizidrisiko	5 (4,5%)	7 (6,3%)	12 (5,4%)
Leichtes akutes Suizidrisiko	9 (8,0%)	8 (7,1%)	17 (7,6%)
Mäßiges akutes Suizidrisiko	26 (23,2%)	31 (27,7%)	57 (25,4%)
Deutliches akutes Suizidrisiko	39 (34,8%)	37 (33,0%)	76 (33,9%)
Massives akutes Suizidrisiko	27 (24,1%)	26 (23,2%)	53 (23,7%)
Extremes akutes Suizidrisiko	3 (2,7%)	1 (0,9%)	4 (1,8%)
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation			
N	114	112	226
ja	114 (100,0%)	112 (100,0%)	226 (100,0%)
nein	0	0	0
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation - Häufigkeit			
N	114	112	226
gelegentlich	18 (15,8%)	14 (12,5%)	32 (14,2%)
häufig	49 (43,0%)	54 (48,2%)	103 (45,6%)
sehr häufig	47 (41,2%)	44 (39,3%)	91 (40,3%)
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation - Intensität			
N	114	112	226
leicht	8 (7,0%)	8 (7,1%)	16 (7,1%)
mittelgradig	42 (36,8%)	43 (38,4%)	85 (37,6%)
schwer	64 (56,1%)	61 (54,5%)	125 (55,3%)
MINI „Beabsichtigen Sie, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen“			
N	114	112	226
ja	114 (100,0%)	112 (100,0%)	226 (100,0%)
nein	0	0	0
MINI Auftreten eines Suizidversuchs im Laufe des gesamten Lebens			
N	114	112	226
ja	71 (62,3%)	67 (59,8%)	138 (61,1%)
nein	43 (37,7%)	45 (40,2%)	88 (38,9%)

SUI3001			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
MINI Anzahl depressiver Episoden im Laufe des gesamten Lebens			
N	114	112	226
1	23 (20,2%)	22 (19,6%)	45 (19,9%)
2-5	72 (63,2%)	74 (66,1%)	146 (64,6%)
6-10	13 (11,4%)	12 (10,7%)	25 (11,1%)
> 10	6 (5,3%)	4 (3,6%)	10 (4,4%)
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund einer Depression oder Suizidalität in den letzten 12 Monaten			
N	114	112	226
MW (SD)	0,6 (1,03)	0,5 (1,07)	0,5 (1,05)
Median	0,0	0,0	0,0
Spannweite	(0; 7)	(0; 8)	(0; 8)
0	72 (63,2%)	81 (72,3%)	153 (67,7%)
1	28 (24,6%)	21 (18,8%)	49 (21,7%)
2	10 (8,8%)	4 (3,6%)	14 (6,2%)
3	1 (0,9%)	4 (3,6%)	5 (2,2%)
4	2 (1,8%)	1 (0,9%)	3 (1,3%)
5	0	0	0
> 5	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)
Zeit seit der letzten Entlassung aus dem Krankenhaus (einer Hospitalisierung, die aufgrund einer Depression oder Suizidalität in den letzten 12 Monaten aufgetreten ist) (Monate)			
N	42	31	73
MW (SD)	4,4 (4,04)	4,2 (3,59)	4,3 (3,83)
Median	4,0	2,7	3,2
Spannweite	(0; 12)	(0; 11)	(0; 12)
0 - < 2	18 (42,9%)	14 (45,2%)	32 (43,8%)
2 - < 4	3 (7,1%)	3 (9,7%)	6 (8,2%)
4 - < 7	10 (23,8%)	5 (16,1%)	15 (20,5%)
7 - 12	11 (26,2%)	9 (29,0%)	20 (27,4%)

SUI3001			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Patientenberichtete Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT			
N	112	112	224
keine Selbstmordgedanken	8 (7,1%)	4 (3,6%)	12 (5,4%)
nur selten Selbstmordgedanken	12 (10,7%)	15 (13,4%)	27 (12,1%)
manchmal Selbstmordgedanken	35 (31,3%)	34 (30,4%)	69 (30,8%)
meistens Selbstmordgedanken	44 (39,3%)	41 (36,6%)	85 (37,9%)
die ganze Zeit Selbstmordgedanken	13 (11,6%)	18 (16,1%)	31 (13,8%)
Vorheriger Suizidversuch gemäß SIBAT			
N	112	112	224
ja	67 (59,8%)	68 (60,7%)	135 (60,3%)
nein	45 (40,2%)	44 (39,3%)	89 (39,7%)
Suizidversuch innerhalb des letzten Monats			
N	114	112	226
ja	32 (28,1%)	31 (27,7%)	63 (27,9%)
nein	82 (71,9%)	81 (72,3%)	163 (72,1%)
AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, BMI: Body Mass Index, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, cm: Zentimeter, ESK: Esketamin, MINI: Mini International Psychiatric Interview, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung, SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SOC: Standard of Care, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie SUI3002

SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Demographische Charakteristika			
Alter			
N	115	115	230
Jahre MW (SD)	40,4 (12,75)	41,3 (13,38)	40,8 (13,05)
Median	41,0	44,0	42,0
Spannweite	(18; 61)	(18; 64)	(18; 64)
18 – 34 Jahre	37 (32,2%)	41 (35,7%)	78 (33,9%)
35 – 54 Jahre	59 (51,3%)	52 (45,2%)	111 (48,3%)
55 – 64 Jahre	19 (16,5%)	22 (19,1%)	41 (17,8%)
Geschlecht			
N	115	115	230
Männlich	70 (60,9%)	68 (59,1%)	138 (60,0%)
Weiblich	45 (39,1%)	47 (40,9%)	92 (40,0%)
Abstammung			
N	115	115	230
Alaskanische Ureinwohner oder Indianer	0	1 (0,9%)	1 (0,4%)
Asiatisch	1 (0,9%)	2 (1,7%)	3 (1,3%)
Schwarz oder afroamerikanisch	7 (6,1%)	8 (7,0%)	15 (6,5%)
Hawaiianisch oder pazifische Insulaner	0	1 (0,9%)	1 (0,4%)
Weiß	93 (80,9%)	89 (77,4%)	182 (79,1%)
Andere	6 (5,2%)	6 (5,2%)	12 (5,2%)
Mehrere	2 (1,7%)	0	2 (0,9%)
Nicht berichtet	6 (5,2%)	8 (7,0%)	14 (6,1%)
Ethnizität			
N	109	108	217
Hispanisch oder lateinamerikanisch	28 (25,7%)	30 (27,8%)	58 (26,7%)
Nicht hispanisch- oder lateinamerikanisch	80 (73,4%)	77 (71,3%)	157 (72,4%)
Unbekannt	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)
Gewicht			
N	115	113	228
Gewicht MW kg (SD)	78,7 (19,61)	80,2 (22,10)	79,4 (20,85)
Median kg	75,5	78,0	77,0
Spannweite kg	(48; 133)	(45; 144)	(45; 144)

SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Größe			
N	115	113	228
Größe MW cm (SD)	168,6 (9,12)	168,7 (9,28)	168,6 (9,18)
Median cm	170,0	168,0	169,0
Spannweite cm	(147; 188)	(149; 197)	(147; 197)
Body Mass Index (BMI)			
N	115	113	228
MW (SD)	27,6 (6,39)	28,2 (7,57)	27,9 (6,99)
Median	27,0	26,3	26,8
Spannweite	(17; 49)	(18; 50)	(17; 50)
Untergewicht < 18,5	6 (5,2%)	2 (1,8%)	8 (3,5%)
Normal 18,5 - < 25	36 (31,3%)	44 (38,9%)	80 (35,1%)
Übergewicht 25 - < 30	36 (31,3%)	28 (24,8%)	64 (28,1%)
Adipös > 30	37 (32,2%)	39 (34,5%)	76 (33,3%)
Land			
N	115	115	230
Argentinien	7 (6,1%)	10 (8,7%)	17 (7,4%)
Österreich	4 (3,5%)	5 (4,3%)	9 (3,9%)
Belgien	1 (0,9%)	2 (1,7%)	3 (1,3%)
Brasilien	18 (15,7%)	18 (15,7%)	36 (15,7%)
Kanada	0	1 (0,9%)	1 (0,4%)
Tschechische Republik	1 (0,9%)	2 (1,7%)	3 (1,3%)
Frankreich	15 (13,0%)	10 (8,7%)	25 (10,9%)
Litauen	3 (2,6%)	1 (0,9%)	4 (1,7%)
Polen	18 (15,7%)	15 (13,0%)	33 (14,3%)
Spanien	5 (4,3%)	5 (4,3%)	10 (4,3%)
Türkei	13 (11,3%)	10 (8,7%)	23 (10,0%)
Vereinigte Staaten	30 (26,1%)	36 (31,3%)	66 (28,7%)
SOC AD Behandlung bei Randomisierung			
N	115	115	230
AD Monotherapie	45 (39,1%)	44 (38,3%)	89 (38,7%)
AD + Augmentationstherapie	70 (60,9%)	71 (61,7%)	141 (61,3%)

SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
SOC AD Behandlung wie tatsächlich erhalten			
N	114	113	227
AD Monotherapie	43 (37,7%)	36 (31,9%)	79 (34,8%)
AD + Augmentationstherapie	67 (58,8%)	68 (60,2%)	135 (59,5%)
Initial AD Monotherapie gefolgt von einer Augmentationstherapie	4 (3,5%)	9 (8,0%)	13 (5,7%)
Krankheitsbezogene Charakteristika			
MADRS Gesamtscore			
N	114	113	227
MW (SD)	39,5 (5,19)	39,9 (5,76)	39,7 (5,48)
Median	39,0	40,0	39,0
Spannweite	(29; 54)	(29; 54)	(29; 54)
MADRS Item 10			
N	114	113	227
0	0	0	0
1	0	0	0
2	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)
3	12 (10,5%)	6 (5,3%)	18 (7,9%)
4	30 (26,3%)	25 (22,1%)	55 (24,2%)
5	53 (46,5%)	56 (49,6%)	109 (48,0%)
6	18 (15,8%)	25 (22,1%)	43 (18,9%)
Dauer der aktuellen depressiven Episode (Monat)			
N	100	106	206
MW (SD)	45,4 (71,07)	49,9 (79,36)	47,7 (75,30)
Median	16, Mai	21, Feb	17, Jan
Spannweite	(2; 341)	(2; 445)	(2; 445)
BHS Gesamtscore			
N	112	112	224
MW (SD)	15,5 (4,22)	15,6 (3,95)	15,5 (4,08)
Median	16, Mai	16,0	16,0
Spannweite	(1; 20)	(0; 20)	(0; 20)

SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Schwere der Suizidalität (CGI-SS-R)			
N	114	113	227
Normal, gar nicht suizidal	0	0	0
Zweifelhaft suizidgefährdet	1 (0,9%)	3 (2,7%)	4 (1,8%)
Leicht suizidgefährdet	10 (8,8%)	6 (5,3%)	16 (7,0%)
Mäßig suizidgefährdet	35 (30,7%)	33 (29,2%)	68 (30,0%)
Deutlich suizidgefährdet	48 (42,1%)	42 (37,2%)	90 (39,6%)
Massiv suizidgefährdet	17 (14,9%)	28 (24,8%)	45 (19,8%)
Gehört zu den extremsten suizidgefährdeten Patienten	3 (2,6%)	1 (0,9%)	4 (1,8%)
Klinischer Gesamteindruck des Suizidrisikos – unmittelbar bevorstehend: (CGI-SR-I)			
N	114	113	227
Kein akutes Suizidrisiko	3 (2,6%)	0	3 (1,3%)
Minimales akutes Suizidrisiko	4 (3,5%)	4 (3,5%)	8 (3,5%)
Leichtes akutes Suizidrisiko	8 (7,0%)	10 (8,8%)	18 (7,9%)
Mäßiges akutes Suizidrisiko	30 (26,3%)	33 (29,2%)	63 (27,8%)
Deutliches akutes Suizidrisiko	37 (32,5%)	43 (38,1%)	80 (35,2%)
Massives akutes Suizidrisiko	28 (24,6%)	21 (18,6%)	49 (21,6%)
Extremes akutes Suizidrisiko	4 (3,5%)	2 (1,8%)	6 (2,6%)
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation			
N	115	115	230
ja	115 (100,0%)	115 (100,0%)	230 (100,0%)
nein	0	0	0
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation - Häufigkeit			
N	115	115	230
gelegentlich	14 (12,2%)	13 (11,3%)	27 (11,7%)
häufig	58 (50,4%)	54 (47,0%)	112 (48,7%)
sehr häufig	43 (37,4%)	48 (41,7%)	91 (39,6%)
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation - Intensität			
N	115	115	230
leicht	5 (4,3%)	5 (4,3%)	10 (4,3%)
mittelgradig	52 (45,2%)	57 (49,6%)	109 (47,4%)
schwer	58 (50,4%)	53 (46,1%)	111 (48,3%)

SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
MINI „Beabsichtigen Sie, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen“			
N	115	115	230
ja	115 (100,0%)	115 (100,0%)	230 (100,0%)
nein	0	0	0
MINI Auftreten eines Suizidversuchs im Laufe des gesamten Lebens			
N	115	115	230
ja	76 (66,1%)	75 (65,2%)	151 (65,7%)
nein	39 (33,9%)	40 (34,8%)	79 (34,3%)
MINI Anzahl depressiver Episoden im Laufe des gesamten Lebens			
N	115	115	230
1	32 (27,8%)	27 (23,5%)	59 (25,7%)
2-5	59 (51,3%)	68 (59,1%)	127 (55,2%)
6-10	18 (15,7%)	10 (8,7%)	28 (12,2%)
>10	6 (5,2%)	10 (8,7%)	16 (7,0%)
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund einer Depression oder Suizidalität in den letzten 12 Monaten			
N	115	115	230
MW (SD)	0,6 (1,34)	0,4 (0,85)	0,5 (1,12)
Median	0,0	0,0	0,0
Spannweite	(0; 12)	(0; 5)	(0; 12)
0	76 (66,1%)	83 (72,2%)	159 (69,1%)
1	27 (23,5%)	22 (19,1%)	49 (21,3%)
2	9 (7,8%)	5 (4,3%)	14 (6,1%)
3	1 (0,9%)	4 (3,5%)	5 (2,2%)
4	0	0	0
5	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (0,9%)
> 5	1 (0,9%)	0	1 (0,4%)

SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Zeit seit der letzten Entlassung aus dem Krankenhaus (einer Hospitalisierung, die aufgrund einer Depression oder Suizidalität in den letzten 12 Monaten aufgetreten ist) (Monate)			
N	39	32	71
MW (SD)	3,5 (3,29)	3,8 (3,69)	3,7 (3,45)
Median	2,7	2,5	2,7
Spannweite	(0; 10)	(0; 12)	(0; 12)
0 - < 2	16 (41,0%)	14 (43,8%)	30 (42,3%)
2 - < 4	7 (17,9%)	6 (18,8%)	13 (18,3%)
4 - < 7	10 (25,6%)	5 (15,6%)	15 (21,1%)
7 - 12	6 (15,4%)	7 (21,9%)	13 (18,3%)
Patientenberichtete Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT			
N	114	112	226
keine Selbstmordgedanken	10 (8,8%)	7 (6,3%)	17 (7,5%)
nur selten Selbstmordgedanken	14 (12,3%)	15 (13,4%)	29 (12,8%)
manchmal Selbstmordgedanken	35 (30,7%)	33 (29,5%)	68 (30,1%)
meistens Selbstmordgedanken	42 (36,8%)	42 (37,5%)	84 (37,2%)
die ganze Zeit Selbstmordgedanken	13 (11,4%)	15 (13,4%)	28 (12,4%)
Vorheriger Suizidversuch gemäß SIBAT			
N	114	113	227
ja	78 (68,4%)	72 (63,7%)	150 (66,1%)
nein	36 (31,6%)	41 (36,3%)	77 (33,9%)
Suizidversuch innerhalb des letzten Monats			
N	115	115	230
ja	36 (31,3%)	25 (21,7%)	61 (26,5%)
nein	79 (68,7%)	90 (78,3%)	169 (73,5%)
AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, BMI: Body Mass Index, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, cm: Zentimeter, ESK: Esketamin, MINI: Mini International Psychiatric Interview, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung, SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SOC: Standard of Care, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepoolte Daten aus den Studien SUI3001 & SUI3002

SUI3001 + SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Demographische Charakteristika			
Alter			
N	229	227	456
Jahre MW (SD)	40,7 (12,93)	39,6 (13,06)	40,1 (12,99)
Median	40,0	40,0	40,0
Spannweite	(18; 62)	(18; 64)	(18; 64)
18 – 34 Jahre	81 (35,4%)	88 (38,8%)	169 (37,1%)
35 – 54 Jahre	104 (45,4%)	105 (46,3%)	209 (45,8%)
55 – 64 Jahre	44 (19,2%)	34 (15,0%)	78 (17,1%)
Geschlecht			
N	229	227	456
Männlich	136 (59,4%)	141 (62,1%)	277 (60,7%)
Weiblich	93 (40,6%)	86 (37,9%)	179 (39,3%)
Abstammung			
N	223	219	442
Alaskanische Ureinwohner oder Indianer	0	1 (0,5%)	1 (0,2%)
Asiatisch	29 (13,0%)	30 (13,7%)	59 (13,3%)
Schwarz oder afroamerikanisch	12 (5,4%)	15 (6,8%)	27 (6,1%)
Hawaiianisch oder pazifische Insulaner	1 (0,4%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Weiß	171 (76,7%)	163 (74,4%)	334 (75,6%)
Andere	7 (3,1%)	8 (3,7%)	15 (3,4%)
Mehrere	3 (1,3%)	1 (0,5%)	4 (0,9%)
Ethnizität			
N	223	219	442
Hispanisch oder lateinamerikanisch	38 (17,0%)	37 (16,9%)	75 (17,0%)
Nicht hispanisch- oder lateinamerikanisch	184 (82,5%)	181 (82,6%)	365 (82,6%)
Unbekannt	1 (0,4%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Gewicht			
N	229	224	453
Gewicht MW kg (SD)	77,5 (21,15)	77,3 (21,54)	77,4 (21,32)
Median kg	75,0	73,0	74,4
Spannweite kg	(47; 207)	(41; 144)	(41; 207)

SUI3001 + SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Größe			
N	229	224	453
Größe MW cm (SD)	168,5 (9,71)	168,3 (9,52)	168,4 (9,61)
Median cm	167,6	168,0	168,0
Spannweite cm	(146; 193)	(143; 197)	(143; 197)
Body Mass Index (BMI)			
N	229	224	453
MW (SD)	27,2 (6,32)	27,3 (7,39)	27,2 (6,86)
Median	26,2	25,4	25,9
Spannweite	(17; 56)	(17; 61)	(17; 61)
Untergewicht < 18,5	7 (3,1%)	6 (2,7%)	13 (2,9%)
Normal 18,5 - < 25	86 (37,6%)	99 (44,2%)	185 (40,8%)
Übergewicht 25 - < 30	71 (31,0%)	55 (24,6%)	126 (27,8%)
Adipös > 30	65 (28,4%)	64 (28,6%)	129 (28,5%)
Land			
N	229	227	456
Argentinien	7 (3,1%)	10 (4,4%)	17 (3,7%)
Österreich	4 (1,7%)	5 (2,2%)	9 (2,0%)
Belgien	1 (0,4%)	2 (0,9%)	3 (0,7%)
Brasilien	18 (7,9%)	18 (7,9%)	36 (7,9%)
Bulgarien	9 (3,9%)	10 (4,4%)	19 (4,2%)
Kanada	0	1 (0,4%)	1 (0,2%)
Tschechische Republik	1 (0,4%)	2 (0,9%)	3 (0,7%)
Estland	3 (1,3%)	1 (0,4%)	4 (0,9%)
Frankreich	15 (6,6%)	10 (4,4%)	25 (5,5%)
Deutschland	8 (3,5%)	10 (4,4%)	18 (3,9%)
Ungarn	7 (3,1%)	8 (3,5%)	15 (3,3%)
Litauen	3 (1,3%)	1 (0,4%)	4 (0,9%)
Malaysia	7 (3,1%)	9 (4,0%)	16 (3,5%)
Republik Korea	10 (4,4%)	10 (4,4%)	20 (4,4%)
Polen	18 (7,9%)	15 (6,6%)	33 (7,2%)
Südafrika	7 (3,1%)	8 (3,5%)	15 (3,3%)
Spanien	30 (13,1%)	25 (11,0%)	55 (12,1%)
Taiwan	9 (3,9%)	8 (3,5%)	17 (3,7%)
Türkei	13 (5,7%)	10 (4,4%)	23 (5,0%)
Vereinigte Staaten	59 (25,8%)	64 (28,2%)	123 (27,0%)

SUI3001 + SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
SOC AD Behandlung bei Randomisierung			
N	229	227	456
AD Monotherapie	106 (46,3%)	109 (48,0%)	215 (47,1%)
AD + Augmentationstherapie	123 (53,7%)	118 (52,0%)	241 (52,9%)
SOC AD Behandlung wie tatsächlich erhalten			
N	227	224	451
AD Monotherapie	96 (42,3%)	87 (38,8%)	183 (40,6%)
AD + Augmentationstherapie	123 (54,2%)	118 (52,7%)	241 (53,4%)
Initial AD Monotherapie gefolgt von einer Augmentationstherapie	8 (3,5%)	19 (8,5%)	27 (6,0%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
MADRS Gesamtscore			
N	226	225	451
MW (SD)	40,3 (5,60)	40,4 (6,04)	40,4 (5,82)
Median	40,0	41,0	41,0
Spannweite	(29; 56)	(29; 58)	(29; 58)
MADRS Item 10			
N	226	225	451
0	0	0	0
1	0	0	0
2	1 (0,4%)	2 (0,9%)	3 (0,7%)
3	16 (7,1%)	14 (6,2%)	30 (6,7%)
4	61 (27,0%)	52 (23,1%)	113 (25,1%)
5	103 (45,6%)	99 (44,0%)	202 (44,8%)
6	45 (19,9%)	58 (25,8%)	103 (22,8%)
Dauer der aktuellen depressiven Episode (Monat)			
N	200	212	412
MW (SD)	42,3 (65,04)	41,8 (68,37)	42,1 (66,69)
Median	16,4	15,2	15,9
Spannweite	(1; 356)	(2; 445)	(1; 445)
BHS Gesamtscore			
N	225	224	449
MW (SD)	15,3 (4,24)	15,8 (4,28)	15,6 (4,26)
Median	17,0	17,0	17,0
Spannweite	(1; 20)	(0; 20)	(0; 20)

SUI3001 + SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Schwere der Suizidalität (CGI-SS-R)			
N	226	225	451
Normal, gar nicht suizidal	0	0	0
Zweifelhaft suizidgefährdet	6 (2,7%)	6 (2,7%)	12 (2,7%)
Leicht suizidgefährdet	16 (7,1%)	17 (7,6%)	33 (7,3%)
Mäßig suizidgefährdet	64 (28,3%)	61 (27,1%)	125 (27,7%)
Deutlich suizidgefährdet	87 (38,5%)	84 (37,3%)	171 (37,9%)
Massiv suizidgefährdet	46 (20,4%)	55 (24,4%)	101 (22,4%)
Gehört zu den extremsten suizidgefährdeten Patienten	7 (3,1%)	2 (0,9%)	9 (2,0%)
Klinischer Gesamteindruck des Suizidrisikos – unmittelbar bevorstehend: (CGI-SR-I)			
N	226	225	451
Kein akutes Suizidrisiko	6 (2,7%)	2 (0,9%)	8 (1,8%)
Minimales akutes Suizidrisiko	9 (4,0%)	11 (4,9%)	20 (4,4%)
Leichtes akutes Suizidrisiko	17 (7,5%)	18 (8,0%)	35 (7,8%)
Mäßiges akutes Suizidrisiko	56 (24,8%)	64 (28,4%)	120 (26,6%)
Deutliches akutes Suizidrisiko	76 (33,6%)	80 (35,6%)	156 (34,6%)
Massives akutes Suizidrisiko	55 (24,3%)	47 (20,9%)	102 (22,6%)
Extremes akutes Suizidrisiko	7 (3,1%)	3 (1,3%)	10 (2,2%)
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation			
N	229	227	456
ja	229 (100,0%)	227 (100,0%)	456 (100,0%)
nein	0	0	0
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation - Häufigkeit			
N	229	227	456
gelegentlich	32 (14,0%)	27 (11,9%)	59 (12,9%)
häufig	107 (46,7%)	108 (47,6%)	215 (47,1%)
sehr häufig	90 (39,3%)	92 (40,5%)	182 (39,9%)
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation - Intensität			
N	229	227	456
leicht	13 (5,7%)	13 (5,7%)	26 (5,7%)
mittelgradig	94 (41,0%)	100 (44,1%)	194 (42,5%)
schwer	122 (53,3%)	114 (50,2%)	236 (51,8%)

SUI3001 + SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
MINI „Beabsichtigen Sie, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen“			
N	229	227	456
ja	229 (100,0%)	227 (100,0%)	456 (100,0%)
nein	0	0	0
MINI Auftreten eines Suizidversuchs im Laufe des gesamten Lebens			
N	229	227	456
ja	147 (64,2%)	142 (62,6%)	289 (63,4%)
nein	82 (35,8%)	85 (37,4%)	167 (36,6%)
MINI Anzahl depressiver Episoden im Laufe des gesamten Lebens			
N	229	227	456
1	55 (24,0%)	49 (21,6%)	104 (22,8%)
2-5	131 (57,2%)	142 (62,6%)	273 (59,9%)
6-10	31 (13,5%)	22 (9,7%)	53 (11,6%)
> 10	12 (5,2%)	14 (6,2%)	26 (5,7%)
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund einer Depression oder Suizidalität in den letzten 12 Monaten			
N	229	227	456
MW (SD)	0,6 (1,19)	0,4 (0,96)	0,5 (1,09)
Median	0,0	0,0	0,0
Spannweite	(0; 12)	(0; 8)	(0; 12)
0	148 (64,6%)	164 (72,2%)	312 (68,4%)
1	55 (24,0%)	43 (18,9%)	98 (21,5%)
2	19 (8,3%)	9 (4,0%)	28 (6,1%)
3	2 (0,9%)	8 (3,5%)	10 (2,2%)
4	2 (0,9%)	1 (0,4%)	3 (0,7%)
5	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,4%)
> 5	2 (0,9%)	1 (0,4%)	3 (0,7%)

SUI3001 + SUI3002			
Charakteristika	TMA + ESK	TMA + PCB	Gesamt
Zeit seit der letzten Entlassung aus dem Krankenhaus (einer Hospitalisierung, die aufgrund einer Depression oder Suizidalität in den letzten 12 Monaten aufgetreten ist) (Monate)			
N	81	63	144
MW (SD)	4,0 (3,70)	4,0 (3,62)	4,0 (3,65)
Median	3,1	2,7	3,1
Spannweite	(0; 12)	(0; 12)	(0; 12)
0 - < 2	34 (42,0%)	28 (44,4%)	62 (43,1%)
2 - < 4	10 (12,3%)	9 (14,3%)	19 (13,2%)
4 - < 7	20 (24,7%)	10 (15,9%)	30 (20,8%)
7 - 12	17 (21,0%)	16 (25,4%)	33 (22,9%)
Patientenberichtete Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT			
N	226	224	450
keine Selbstmordgedanken	18 (8,0%)	11 (4,9%)	29 (6,4%)
nur selten Selbstmordgedanken	26 (11,5%)	30 (13,4%)	56 (12,4%)
manchmal Selbstmordgedanken	70 (31,0%)	67 (29,9%)	137 (30,4%)
meistens Selbstmordgedanken	86 (38,1%)	83 (37,1%)	169 (37,6%)
die ganze Zeit Selbstmordgedanken	26 (11,5%)	33 (14,7%)	59 (13,1%)
Vorheriger Suizidversuch gemäß SIBAT			
N	226	225	451
ja	145 (64,2%)	140 (62,2%)	285 (63,2%)
nein	81 (35,8%)	85 (37,8%)	166 (36,8%)
Suizidversuch innerhalb des letzten Monats			
N	229	227	456
ja	68 (29,7%)	56 (24,7%)	124 (27,2%)
nein	161 (70,3%)	171 (75,3%)	332 (72,8%)
AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, BMI: Body Mass Index, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, cm: Zentimeter, ESK: Esketamin, MINI: Mini International Psychiatric Interview, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung, SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SOC: Standard of Care, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie SUI2001

SUI2001			
Charakteristika	ESK + TMA	PCB + TMA	Gesamt
Demographische Charakteristika			
Alter			
N	36	32	68
Jahre MW (SD)	36,2 (13,52)	36,3 (12,71)	36,2 (13,05)
Median	34	32	32,5
Spannweite	(19; 64)	(19; 64)	(19; 64)
18 – 34 Jahre	18 (50,0%)	18 (56,3%)	36 (52,9%)
35 – 54 Jahre	13 (36,1%)	11 (34,4%)	24 (35,3%)
55 – 64 Jahre	5 (13,9%)	3 (9,4%)	8 (11,8%)
Geschlecht			
N	36	32	68
Männlich	13 (36,1%)	10 (31,3%)	23 (33,8%)
Weiblich	23 (63,9%)	22 (68,8%)	45 (66,2%)
Abstammung			
N	36	32	68
Weiß	21 (58,3%)	15 (46,9%)	36 (52,9%)
Schwarz oder afroamerikanisch	12 (33,3%)	14 (43,8%)	26 (38,2%)
Asiatisch	1 (2,8%)	0	1 (1,5%)
Mehrere	0	1 (3,1%)	1 (1,5%)
Andere	0	2 (6,3%)	2 (2,9%)
Nicht berichtet	2 (5,6%)	0	2 (2,9%)
Ethnizität			
N	36	32	68
Hispanisch oder lateinamerikanisch	32 (88,9%)	30 (93,8%)	62 (91,2%)
Nicht hispanisch- oder lateinamerikanisch	4 (11,1%)	1 (3,1%)	5 (7,4%)
Nicht berichtet	0	1 (3,1%)	1 (1,5%)
Gewicht			
N	35	31	66
Gewicht MW kg (SD)	83,5 (23,86)	76,1 (18,83)	80,0 (21,79)
Median kg	77,1	75	75,4
Spannweite kg	(51; 149)	(48; 110)	(48; 149)

SUI2001			
Charakteristika	ESK + TMA	PCB + TMA	Gesamt
Größe			
N	35	31	66
Größe MW cm (SD)	170,0 (11,84)	168,6 (7,15)	169,3 (9,87)
Median cm	168	167,1	167,6
Spannweite cm	(145; 203)	(156; 182)	(145; 203)
Body Mass Index (BMI)			
N	35	31	66
MW (SD)	29,0 (8,08)	26,8 (6,62)	28,0 (7,46)
Median	28	25	26,04,2020
Spannweite	(17; 48)	(18; 41)	(17; 48)
Untergewicht < 18,5	1 (2,9%)	2 (6,5%)	3 (4,5%)
Normal 18,5 - < 25	13 (37,1%)	13 (41,9%)	26 (39,4%)
Übergewicht 25 - < 30	6 (17,1%)	6 (19,4%)	12 (18,2%)
Adipös > 30	15 (42,9%)	10 (32,3%)	25 (37,9%)
SOC AD Behandlung bei Randomisierung			
N	36	32	68
AD Monotherapie	26 (72,2%)	26 (81,3%)	52 (76,5%)
AD + Augmentationstherapie	10 (27,8%)	6 (18,8%)	16 (23,5%)
SOC AD Behandlung wie tatsächlich erhalten			
N	36	31	67
AD Monotherapie	25 (69,4%)	22 (71,0%)	47 (70,1%)
AD + Augmentationstherapie	9 (25,0%)	5 (16,1%)	14 (20,9%)
Initial AD Monotherapie gefolgt von einer Augmentationstherapie	2 (5,6%)	4 (12,9%)	6 (9,0%)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
MADRS Gesamtscore			
N	35	31	66
MW (SD)	38,5 (6,17)	38,8 (7,02)	38,6 (6,53)
Median	38	40	38,5
Spannweite	(27; 49)	(20; 52)	(20; 52)
Vorheriger Suizidgedanken gemäß SIBAT* (M2)			
N	34	31	65
ja	34 (100,0%)	31 (100,0%)	65 (100,0%)
nein	0	0	0

SUI2001			
Charakteristika	ESK + TMA	PCB + TMA	Gesamt
Vorheriger Suizidversuch gemäß SIBAT* (M2)			
N	36	32	68
ja	16 (44,4%)	11 (34,4%)	27 (39,7%)
nein	20 (55,6%)	21 (65,6%)	41 (60,3%)
Letzter Suizidversuch gemäß SIBAT* (M2)			
N	20	21	41
innerhalb des letzten Monats	11 (55,0%)	13 (61,9%)	24 (58,5%)
1 – 6 Monate zuvor	2 (10,0%)	1 (4,8%)	3 (7,3%)
1 – 5 Jahre zuvor	2 (10,0%)	3 (14,3%)	5 (12,2%)
5 – 10 Jahre zuvor	2 (10,0%)	1 (4,8%)	3 (7,3%)
> 10 Jahre zuvor	3 (15,0%)	3 (14,3%)	6 (14,6%)
SIBAT – Selbstbewertung des Suizidrisikos			
N	35	31	66
kein	3 (8,6%)	3 (9,7%)	6 (9,1%)
Sehr schwach/schwach/mäßig schwach	7 (20,0%)	8 (25,8%)	15 (22,7%)
leicht	6 (17,1%)	6 (19,4%)	12 (18,2%)
mäßig/mäßig stark	10 (28,6%)	9 (29,0%)	19 (28,8%)
deutlich stark/deutlich stark und konstant	5 (14,3%)	3 (9,7%)	8 (12,1%)
extrem stark/extrem stark und konstant	4 (11,4%)	2 (6,5%)	6 (9,1%)
Klinischer Gesamteindruck des Suizidrisikos (SIBAT* M8)			
N	35	31	66
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	1 (3,2%)	1 (1,5%)
5	15 (42,9%)	16 (51,6%)	31 (47,0%)
6	20 (57,1%)	14 (45,2%)	34 (51,5%)
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation			
N	36	31	67
ja	36 (100,0%)	31 (100,0%)	67 (100,0%)
nein	0	0	0

SUI2001			
Charakteristika	ESK + TMA	PCB + TMA	Gesamt
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation - Häufigkeit			
N	36	31	67
gelegentlich	5 (13,9%)	5 (16,1%)	10 (14,9%)
häufig	12 (33,3%)	9 (29,0%)	21 (31,3%)
sehr häufig	19 (52,8%)	17 (54,8%)	36 (53,7%)
MINI Suizidgedanken in der aktuellen Situation - Intensität			
N	36	31	67
leicht	0	1 (3,2%)	1 (1,5%)
mittelgradig	13 (36,1%)	9 (29,0%)	22 (32,8%)
schwer	23 (63,9%)	21 (67,7%)	44 (65,7%)
MINI „Beabsichtigen Sie, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen“			
N	36	31	67
ja	36 (100,0%)	31 (100,0%)	67 (100,0%)
nein	0	0	0
BSS Gesamtscore			
N	34	31	65
MW (SD)	24,0 (5,45)	21,4 (8,28)	22,8 (7,01)
Median	25	23	24
Spannweite	(8; 33)	(1; 38)	(1; 38)
BSS-5			
N	35	31	66
MW (SD)	7,3 (2,11)	6,2 (2,61)	6,8 (2,41)
Median	8	7	7
Spannweite	(2; 10)	(1; 10)	(1; 10)
BHS Gesamtscore			
N	35	30	65
MW (SD)	16,5 (2,91)	15,5 (4,59)	16,0 (3,79)
Median	17	16	17
Spannweite	(9; 20)	(0; 20)	(0; 20)
AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, BMI: Body Mass Index, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, cm: Zentimeter, ESK: Esketamin, MINI: Mini International Psychiatric Interview, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung, SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SOC: Standard of Care, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 werden im Rahmen dieses Dossiers dargestellt.

SUI3001 und SUI3002

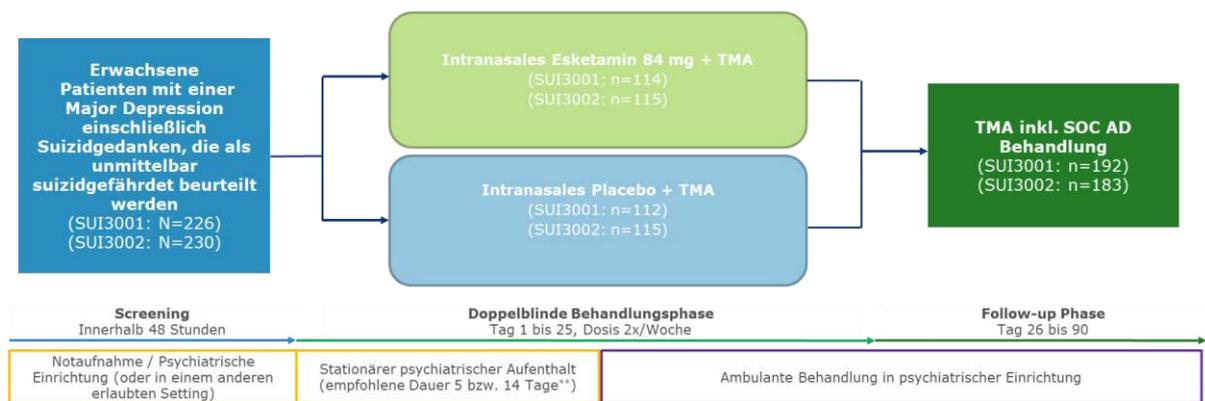
Studiendesign

Die Studien SUI3001 und SUI3002 sind randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-III Zwillingsstudien (gleiches Studiendesign) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von intranasalem Esketamin 84 mg im Vergleich zu intranasalem Placebo jeweils im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien umfasst. Die Studien werden bei Erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Major Depression, einschließlich Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, durchgeführt.

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgt an Tag 1 der doppelblinden Behandlungsphase in einem 1 : 1-Verhältnis mittels eines Interactive Web Response System (IWRS) basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung war ausgeglichen durch die Verwendung von zufällig permutierten Blöcken (Blockgröße = 4) und war nach Studienzentrum und SOC AD Behandlung stratifiziert. Die SOC AD Behandlung wurde gemäß Beurteilung des Prüfarztes entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers (d. h. AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) zugeordnet und wurde vor der Randomisierung an Tag 1 festgelegt. Das IWRS wurde verwendet, um für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuzuteilen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und das passende Medikationsset zuordnet. Außerdem wurde das IWRS verwendet, um den Bestand des Studienwirkstoffs effektiv zu verwalten, gleichzeitig gewährleistet es, dass niemand im Studienzentrum entblindet werden muss.

Studiendauer

Die Studien sind in eine Screeningphase, eine doppelblinde Phase und eine Follow-up Phase differenziert. Die Screeningphase beschreibt den Zeitraum bis maximal 48 Stunden vor der ersten intranasalen Dosis an Tag 1. Das Screening sollte, wenn möglich, innerhalb von 24 Stunden vor der ersten intranasalen Dosis an Tag 1 erfolgen. Der Screeningphase schloss sich unmittelbar die 25-tägige doppelblinde Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 25) und die 65-tägige Follow-up Phase (Tag 26 bis Tag 90) an. Die gesamte Studiendauer beläuft sich somit, abhängig von der Dauer des Screenings, das zwischen einem und zwei Tagen vor Beginn der doppelblinden Phase erfolgte, auf ungefähr 13 Wochen (siehe Abbildung 4-6).



*TMA beinhaltet einen umfassenden Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet

**Hospitalisierungsdauer abhängig vom Land der Studiendurchführung; die Hospitalisierung kann kürzer oder länger sein, wenn aus ärztlicher Sicht klinisch notwendig
TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes; SOC=standard-of-care.

Quelle: (39, 40)

Abbildung 4-6: Studiendesign der Studien SUI3001 und SUI3002

Studienteilnehmer, die die Studien während der Follow-up Phase vor Abschluss der Tag 90 Visite abbrechen, haben am Tag des Abbruchs eine „early termination“ Visite. Diese Studienteilnehmer werden zu Tag 90 telefonisch zur Erhebung der MADRS und unerwünschter Ereignisse kontaktiert, es sei denn sie haben ihre Einverständniserklärung zurückgezogen, sind verstorben oder können grundsätzlich nicht kontaktiert werden („Lost to Follow up“).

Studienpopulation

In die Studien SUI3001 und SUI3002 wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren mit einer Major Depression einschließlich Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, eingeschlossen. Es wurden auch Patienten gescreent, die kürzlich einen Suizidversuch durchgeführt haben und aktuell zur medizinischen Stabilisierung hospitalisiert sind und unmittelbar suizidgefährdet sind.

Die Studienteilnehmer mussten die DSM-5-Kriterien für eine Major Depression (ohne Psychosen) erfüllen und einen MADRS-Gesamtscore von >28 Punkten (was eine mittelgradige bis schwere depressive Episode beschreibt) haben.

Zur Bewertung der Suizidgedanken mit Handlungsabsicht wird der MINI Fragebogen verwendet. Die MINI Fragen B3 („Suizidgedanken in der aktuellen Situation?“) sowie B10 („Beabsichtigen Sie, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?“) müssen seitens des Studienteilnehmers bejaht werden. Zusätzlich muss aus ärztlicher Sicht eine akute psychiatrische Hospitalisierung des Studienteilnehmers aufgrund seines unmittelbaren Suizidrisikos klinisch notwendig sein. Der Studienteilnehmer muss zustimmen, für einen empfohlenen Zeitraum von 5 bzw. 14 Tagen (abhängig vom Land der Studiendurchführung) (kann kürzer oder länger sein, sofern nach Meinung des Prüfarztes die stationäre Entlassung klinisch gerechtfertigt ist) nach Randomisierung freiwillig hospitalisiert zu werden und die verschriebene im Rahmen dieser Studien zu untersuchende antidepressive Therapien mindestens für die Dauer der doppelblinden Phase einzunehmen.

In der Studie SUI3001 bzw. SUI3002 werden insgesamt 226 bzw. 230 Studienteilnehmer randomisiert, davon 114 bzw. 115 im Esketamin-Arm und 112 bzw. 115 im Vergleichsarm. Die jeweiligen beiden Therapiearme in der Studie SUI3001 sowie auch in der Studie SUI3002 sind bezüglich der Baseline-Charakteristika ausgeglichen.

Intervention

In der doppelblinden Phase der Studien SUI3001 und SUI3002 erhalten die Studienteilnehmer im Interventionsarm intranasales Esketamin im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet. Esketamin wird zweimal pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen durch den Studienteilnehmer selbst verabreicht (Tag 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25). Esketamin wird in einer Dosis von 84 mg verabreicht. Diese Dosis kann einmalig nach Gabe der ersten Dosis auf 56 mg für alle nachfolgenden Dosen reduziert werden, wenn ein Studienteilnehmer 84 mg nicht toleriert. Weitere Dosisanpassungen im Rahmen der doppelblinden Behandlungsphase sind nicht erlaubt.

Studienteilnehmer bleiben für eine Dauer von 5 bzw. 14 Tage in stationärer Behandlung in der psychiatrischen Einrichtung; kürzere oder längere Hospitalisierungsdauern sind erlaubt, wenn diese dem lokalen Behandlungsstandard entspricht bzw. klinisch notwendig ist. Nach Entlassung werden die darauffolgenden Visiten der doppelblinden Behandlungsphase zweimal wöchentlich ambulant in einer psychiatrischen Einrichtung bis Tag 25 durchgeführt.

An den Visiten, an denen intranasales Esketamin verabreicht wird, müssen die Studienteilnehmer in der klinischen Einrichtung bleiben bis alle Studienprozeduren abgeschlossen sind und der Studienteilnehmer nach klinischer Einschätzung entlassen werden kann; die minimale Nachbeobachtungszeit beträgt 1,5 Stunden.

Kontrolle

In der doppelblinden Phase der Studien SUI3001 und SUI3002 erhalten die Studienteilnehmer im Kontrollarm intranasales Placebo im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet. Placebo wird zweimal pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen durch den Studienteilnehmer selbst verabreicht (Tag 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25).

Studienteilnehmer bleiben für eine empfohlene Dauer von 5 bzw. 14 Tage in stationärer Behandlung in der psychiatrischen Einrichtung; kürzere oder längere Hospitalisierungsdauern sind erlaubt, wenn diese nach dem lokalen Behandlungsstandard klinisch notwendig sind. Nach Entlassung werden die darauffolgenden Visiten der doppelblinden Behandlungsphase zweimal wöchentlich ambulant in einer psychiatrischen Einrichtung bis Tag 25 durchgeführt.

An den Visiten, an denen intranasales Placebo verabreicht wird, müssen die Studienteilnehmer in der klinischen Einrichtung bleiben bis alle Studienprozeduren abgeschlossen sind und der Studienteilnehmer nach klinischer Einschätzung entlassen werden kann; die minimale Nachbeobachtungszeit beträgt 1,5 Stunden.

Umfassender Behandlungsplan inklusive SOC AD Behandlung

Alle Studienteilnehmer werden im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet. Die Behandlung mit Antidepressiva (AD) wird an Tag 1 mit Randomisierung initiiert oder optimiert. Studienteilnehmer, die zu Tag 1 bereits eine AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie erhalten, sollten diese Therapie bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) beibehalten. Dosisanpassungen der neu-initiierten oder optimierten AD Behandlung sollten innerhalb der ersten zwei Wochen der doppelblinden Behandlungsphase (bis Tag 15) erfolgen und diese Dosis sollte dann bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase stabil bleiben (Tag 25).

Die drei am häufigsten eingenommen antidepressiven Behandlungen sind in beiden Studien Venlafaxin, Escitalopram und Duloxetine, sowie als Augmentationstherapie Quetiapin (39, 40).

Während der Follow-up Phase wird die antidepressive Behandlung basierend auf der klinischen Einschätzung durchgeführt. Studienteilnehmer werden nach der interventionellen Behandlung zweimal wöchentlich in den ersten zwei Wochen monitoriert (Tag 28, 32, 35 und 39). Im Anschluss werden sie in den nächsten beiden Wochen wöchentlich (Tag 46 und 53) und dann alle zwei Wochen für die restliche Zeit der Follow-up Periode (Tag 67 und Tag 90) nachverfolgt.

Neben der Hospitalisierung und der Behandlung mit Antidepressiva konnten Patienten jegliche Begleittherapien medikamentöser und nicht-medikamentöser Art im Rahmen des umfassenden Behandlungsplans bekommen. Benzodiazepine waren erlaubt, durften aber in einer Dosis von 6mg/Tag (Lorazepam-Äquivalent) nicht innerhalb von 8 Stunden vor der intranasalen Anwendung gegeben werden. Des Weiteren waren Benzodiazepine für 4 Stunden nach der ersten intranasalen Anwendung an Tag 1 und innerhalb von 8 Stunden während der Tag 2 Bewertung verboten. Die Anwendung der elektrokonvulsiven Therapie war im Rahmen der Studien nicht möglich, auch wenn diese gemäß DGPPN Leitlinie eine relevante Therapieoption zur Behandlung insbesondere bei schweren depressiven Episoden mit z.B. einem psychiatrischen Notfall mit vital bedrohlichen oder schwer suizidalen Situationen, darstellt (9).

Die Aufnahme der Therapieoption EKT in klinische Studien ist sehr begrenzt, da eine Behandlung mit EKT unter Kurznarkose, Muskelrelaxation sowie Sauerstoffbeatmung erfolgt. Die EKT muss daher obligatorisch durch einen qualifizierten Facharzt unter Beteiligung eines Anästhesisten durchgeführt werden und setzt eine vorausgehende umfassende Anamnese, diagnostische Abklärung (z. B. im Rahmen eines kardiologischen Konsils) sowie ein ausführliches Aufklärungsgespräch inklusive schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten oder seiner Angehörigen voraus (27).

Im vorliegenden Dossier wird der Interventionsarm als TMA + ESK und der Kontrollarm als TMA + PCB angegeben.

Endpunkte

In den Studien SUI3001 und SUI3002 werden die folgenden Endpunkte erhoben:

- Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12)
- Ansprechen ($\geq 50\%$ Verbesserung im MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline)
- Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore
- Veränderung der individuellen MADRS-Itemscores
- Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS
- Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R
- Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1)
- Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I
- Veränderung des Langzeit-Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT
- Veränderung der arztbewerteten Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST
- Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3
- Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 4

- Veränderung der EQ-5D-Visuellen Analogskala (VAS)
- Veränderung der Lebensqualität gemäß QLDS
- Veränderung des TSQM-9 (Domänenscores der Wirksamkeit, der Anwenderfreundlichkeit und der Gesamtzufriedenheit)
- Pharmakokinetik
- Sicherheitsendpunkte

Analysezeitraum

Die Studien SUI3001 bzw. SUI3002 wurden am 29.06.2017 bzw. 22.06.2017 aufgenommen und am 18.12.2018 bzw. 11.04.2019 gemäß Prüfplan beendet. Die vorliegenden Analysen beziehen sich auf den gesamten Studienzeitraum, es wurden keine weiteren Datenschnitte oder Interimsanalysen durchgeführt.

Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zur Baseline sind zwischen den beiden Behandlungsgruppen in beiden Studien ausgeglichen (vgl. Tabelle 4-16, Tabelle 4-17).

In der Studie SUI3001 sind die Studienteilnehmer des TMA+ESK-Arms bzw. des TMA+PCB-Arms im Mittelwert 41,0 bzw. 37,9 Jahre alt und zu 57,9% bzw. 65,2% weiblich. Der MADRS-Gesamtscore beläuft sich auf 41,2 bzw. 41,0 Punkte und die Studienteilnehmer befinden sich bereits im Mittelwert 39,3 bzw. 33,8 Monate in ihrer aktuellen depressiven Episode. 59,8% bzw. 60,7% der Studienteilnehmer haben bereits einen Suizidversuch durchgeführt.

In der Studie SUI3002 sind die Studienteilnehmer des TMA+ESK-Arms bzw. des TMA+PCB-Arms im Mittelwert 40,4 bzw. 41,3 Jahre alt und zu 60,9% bzw. 59,1% weiblich. Der MADRS-Gesamtscore beläuft sich auf 39,5 bzw. 39,9 Punkte und die Studienteilnehmer befinden sich bereits im Mittelwert 45,4 bzw. 49,9 Monate in ihrer aktuellen depressiven Episode. 68,4% bzw. 63,7% der Studienteilnehmer haben bereits einen Suizidversuch durchgeführt.

Zwischen den Studien SUI3001 und SUI3002 ergibt sich nur ein erwähnenswerter numerischer Unterschied: Patienten in der Studie SUI3002 erhielten als SOC AD Behandlung zu Randomisierung häufiger eine Augmentationstherapie (61,3%) als Studienteilnehmer in der Studie SUI3001 (44,2%). Krankheitsbezogen ergeben sich die folgenden Unterschiede: Die Dauer der depressiven Episode liegt in der Studie SUI3001 bei 36,4 Monaten und in der Studie SUI3002 bei 47,7 Monaten. Der MADRS-Gesamtscore zu Baseline liegt in der Studie SUI3001 bei 41,1 Punkten und in der Studie SUI3002 bei 39,7 Punkten. In der SUI3001 hatten 60,3% der Patienten einen vorangegangenen Suizidversuch, in der Studie SUI3002 hatten 66,1% einen vorangegangenen Suizidversuch (vgl. Tabelle 4-18).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SUI3001 wurde in 49 Studienzentren in 10 Ländern in Nordamerika, Europa und Asien durchgeführt. Rund 45,6% (n=52) der Studienteilnehmer im Interventionsarm (TMA+ESK) und 43,8% (n=49) der Patienten im Vergleichsarm (TMA+PCB) stammen aus Europa. Dabei entfallen auf Bulgarien 8,4% (n=19), Estland 1,8% (n=4), Deutschland 8% (n=18), Ungarn 6,6% (n=15), Spanien 19,9% (n=45) der Gesamtpatientenzahl. Die Studie SUI3002 wurde in 47 Studienzentren in 12 Ländern in Nordamerika, Europa und Südamerika durchgeführt. Rund 52,2% (n=60) der Studienteilnehmer im Interventionsarm (TMA+ESK) und 43,5% (n=50) der Patienten im Vergleichsarm (TMA+PCB) stammen aus Europa. Dabei entfallen auf Österreich 3,9% (n=9), Belgien 1,3% (n=3), Tschechien 1,3% (n=3), Frankreich 10,9% (n=25), Litauen 1,7% (n=4), Polen 14,3% (n=33), Spanien 4,3% (n=10), Türkei 10,0% (n=23) der Gesamtpatientenzahl. Von den Studienteilnehmern beider Studien sind 75,6% (n=334) von weißer Abstammung, 13,3% (n=59) von asiatischer Abstammung und 6,1% (n=27) von schwarzer/afroamerikanischer Abstammung und 5% (n=22) von anderer bzw. multipler Abstammung.

Es liegen sowohl für die Studie SUI3001 als auch für die Studie SUI3002 keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder Ländern und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

SUI2001

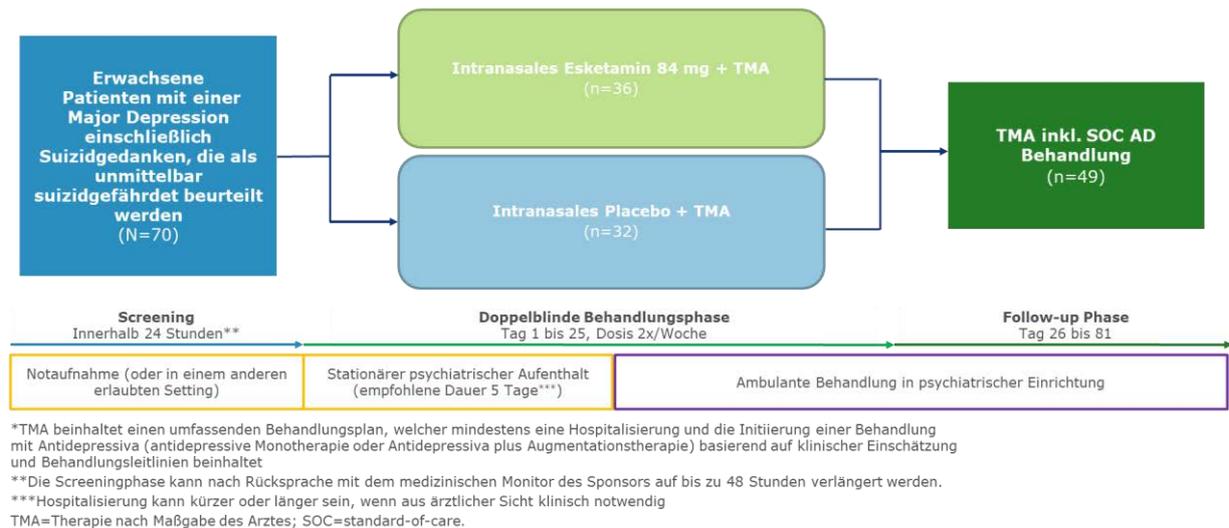
Studiendesign

Die Studie SUI2001 ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase-II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von intranasalem Esketamin 84 mg im Vergleich zu intranasalem Placebo jeweils im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet, bei Erwachsenen mit einer Major Depression, einschließlich Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden.

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgt an Tag 1 der doppelblinden Behandlungsphase in einem 1 : 1-Verhältnis mittels eines Interactive Web Response System (IWRS) basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung war ausgeglichen durch die Verwendung von zufällig permutierten Blöcken (Blockgröße=4) und war nach Studienzentrum und SOC AD Behandlung stratifiziert. Die SOC AD Behandlung wurde gemäß Beurteilung des Prüfarztes entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers (d.h. AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) zugeordnet und wurde vor der Randomisierung an Tag 1 festgelegt. Das IWRS wurde verwendet, um für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuzuteilen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und das passende Medikationsset zuordnet. Außerdem wurde das IWRS verwendet, um den Bestand des Studienwirkstoffs effektiv zu verwalten, gleichzeitig gewährleistet es, dass niemand im Studienzentrum entblindet werden muss.

Studiendauer

Die Studie besteht aus einer Screeningphase, einer doppelblinden Phase und einer Follow-up Phase. Zu Beginn der Studie wird das Screening innerhalb von 24 Stunden vor der ersten intranasalen Dosis an Tag 1 durchgeführt. Die Screeningphase kann nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors auf bis zu 48 Stunden verlängert werden. Dieser Screeningphase folgt unmittelbar danach die 25-tägige doppelblinde Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 25) und eine 56-tägige Follow-up Phase (Tag 26 bis Tag 81). Die gesamte Studiendauer beläuft sich für jeden Studienteilnehmer somit auf bis zu 11,5 Wochen (siehe Abbildung 4-7).



Quelle: (97)

Abbildung 4-7: Studiendesign der Studie SUI2001

Studienpopulation

In die Studie SUI2001 wurden Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren mit einer Major Depression einschließlich Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, eingeschlossen.

Die Studienteilnehmer müssen die DSM-4-Kriterien für eine Major Depression (ohne psychotische Symptome) erfüllen und einen MADRS-Gesamtscore von ≥ 22 Punkten (was eine mittelgradige bis schwere depressive Episode beschreibt) haben.

Zur Bewertung der Suizidgedanken mit Handlungsabsicht wird der MINI Fragebogen verwendet. (Es wurde eine Vorgängerversion des MINI verwendet, die etwas anders aufgebaut ist, als der MINI, der in den Studien SUI3001 und SUI3002 verwendet wurde.) Die MINI Fragen B5 („Suizidgedanken in der aktuellen Situation?“) sowie B9 („Beabsichtigen Sie, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?“) müssen seitens des Studienteilnehmers bejaht werden. Zusätzlich muss aus ärztlicher Sicht eine akute psychiatrische Hospitalisierung des Studienteilnehmers aufgrund seines unmittelbaren Suizidrisikos klinisch notwendig sein. Der Studienteilnehmer muss zustimmen für einen empfohlenen Zeitraum von 5 Tagen (kann kürzer oder länger sein, sofern nach Meinung des Prüfarztes die stationäre Entlassung klinisch gerechtfertigt ist) nach Randomisierung freiwillig hospitalisiert zu werden und die verschriebene im Rahmen dieser Studie zu untersuchende antidepressive Therapie mindestens für die Dauer der doppelblinden Phase einzunehmen.

In der Studie SUI2001 werden insgesamt 68 Studienteilnehmer randomisiert, davon 36 im Esketamin-Arm und 32 im Vergleichsarm. Die jeweiligen beiden Therapiearme in der Studie SUI2001 sind bezüglich der Baseline-Charakteristika ausgeglichen.

Intervention

In der doppelblinden Phase der Studie SUI2001 erhalten die Studienteilnehmer im Interventionsarm intranasales Esketamin im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet. Esketamin wird zweimal pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen durch den Studienteilnehmer selbst verabreicht (Tag 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25). Esketamin wird in einer Dosis von 84 mg verabreicht. Diese Dosis kann einmalig nach Gabe der ersten Dosis auf 56 mg für alle nachfolgenden Dosen reduziert werden, wenn ein Studienteilnehmer 84 mg nicht toleriert. Weitere Dosisanpassungen im Rahmen der doppelblinden Behandlungsphase sind nicht erlaubt. Die drei am häufigsten eingenommen antidepressiven Behandlungen sind Sertralin, Fluoxetin, Citalopram, Venlafaxin und Escitalopram (112).

Studienteilnehmer bleiben für eine empfohlene Dauer von 5 Tagen in stationärer Behandlung in der psychiatrischen Einrichtung; kürzere oder längere Hospitalisierungsdauern sind erlaubt, wenn diese nach dem lokalen Behandlungsstandard klinisch notwendig sind. Nach Entlassung werden die darauffolgenden Visiten der doppelblinden Behandlungsphase zweimal wöchentlich ambulant in einer psychiatrischen Einrichtung bis Tag 25 durchgeführt.

An den Visiten, an denen intranasales Esketamin verabreicht wird, müssen die Studienteilnehmer für ca. 4 Stunden, oder falls für Studienprozeduren notwendig auch länger, in der klinischen Einrichtung bleiben.

Kontrolle

In der doppelblinden Phase der Studie SUI2001 erhalten die Studienteilnehmer im Kontrollarm intranasales Placebo im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet. Placebo wird zweimal pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen durch den Studienteilnehmer selbst verabreicht (Tag 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25).

Studienteilnehmer bleiben für eine empfohlene Dauer von 5 Tage in stationärer Behandlung in der psychiatrischen Einrichtung; kürzere oder längere Hospitalisierungsdauern sind erlaubt, wenn diese nach dem lokalen Behandlungsstandard klinisch notwendig sind. Nach Entlassung werden die darauffolgenden Visiten der doppelblinden Behandlungsphase zweimal wöchentlich ambulant in einer psychiatrischen Einrichtung bis Tag 25 durchgeführt.

An den Visiten, an denen intranasales Placebo verabreicht wird, müssen die Studienteilnehmer für ca. 4 Stunden, oder falls für Studienprozeduren notwendig auch länger, in der klinischen Einrichtung bleiben.

SOC AD Behandlung

Alle Studienteilnehmer werden im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet. Die antidepressive SOC Behandlung (SOC AD) wird an Tag 1 mit Randomisierung implementiert. Geeignete Studienteilnehmer können bei Studieneintritt entweder bereits auf ein AD eingestellt sein oder nicht. Dosis Anpassungen der neu-initiierten oder optimierten SOC AD Behandlung sollten innerhalb der ersten zwei Wochen der doppelblinden Behandlungsphase (bis Tag 15) erfolgen und diese Dosis sollte dann bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase stabil bleiben (Tag 25). Studienteilnehmer, die eine kürzlich (vor < 2 Wochen) initiierte AD Behandlung erhalten, dürfen diese Therapie bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) beibehalten, wenn der Prüfarzt diese als klinisch angemessen beurteilt.

Während der Follow-up Phase wird die antidepressive Behandlung basierend auf der klinischen Einschätzung gehandhabt. Studienteilnehmer haben nach der interventionellen Behandlung 6 weitere Visiten während der Follow-Up Phase (Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 81).

Neben der Hospitalisierung und der Behandlung mit Antidepressiva konnten Patienten Begleittherapien medikamentöser und nicht-medikamentöser Art im Rahmen des umfassenden Behandlungsplans bekommen. Benzodiazepine waren erlaubt, durften aber nicht innerhalb von 8 Stunden vor der intranasalen Anwendung gegeben werden. Die Anwendung der elektrokonvulsiven Therapie war im Rahmen der Studien nicht möglich.

Endpunkte

In der Studie SUI2001 werden die folgenden Endpunkte erhoben:

- Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12)
- Ansprechen ($\geq 50\%$ Verbesserung im MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline)
- Anhaltendes Ansprechen gemäß MADRS-Gesamtscore (Erreichen von einer mindestens 50%-Verbesserung mit Beginn an Tag 1, die bis Tag 25 beibehalten wird)
- Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore
- Veränderung der klinischen Einschätzung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR
- Veränderung des patientenberichteten Suizidrisikos
- SIBAT-Patient-Reported Suicidal Thinking (Modul 4), Patient-Reported Suicidal Behavior (Modul 5): Häufigkeitsverteilung zu jeder Visite
- Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS
- Veränderung der Hoffnungslosigkeit BHS
- Sicherheit

Analysezeitraum

Die Studie SUI2001 wurde am 17.06.2014 aufgenommen und am 01.02.2016 gemäß Prüfplan beendet. Die vorliegenden Analysen beziehen sich auf den gesamten Studienzeitraum. Es wurden keine weiteren Datenschnitte oder Interimsanalysen durchgeführt.

Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zur Baseline sind zwischen den beiden Behandlungsgruppen in beiden Studien ausgeglichen (vgl. Tabelle 4-19).

In der Studie SUI2001 sind die Studienteilnehmer des TMA+ESK-Arms bzw. des TMA+PCB-Arms im Mittelwert 36,2 bzw. 36,3 Jahre alt und zu 63,9% bzw. 68,8% weiblich. Der MADRS-Gesamtscore beläuft sich auf 38,5 bzw. 38,8 Punkte. 55,6% bzw. 65,6% der Studienteilnehmer haben bereits einen Suizidversuch durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SUI2001 wurde in 10 Studienzentren in den USA durchgeführt. Von den Studienteilnehmern sind 52,9% (n=36) von weißer Abstammung, 1,5% (n=1) von asiatischer Abstammung und 38,2% (n=26) von schwarzer/afroamerikanischer Abstammung und 7,3% (n=5) von anderer bzw. multipler Abstammung.

Es liegen für die Studie SUI2001 keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen beteiligten Bevölkerungsgruppen oder den USA und Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Unterschiede zwischen den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001

Bei den Studien SUI3001 und SUI3002 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studien im Parallelgruppendesign, welche analog zueinander als Zwillingsstudien aufgesetzt sind. Bei der Studie SUI2001 handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie, welche als Phase II-Studie aufgesetzt wurde.

Ein Unterschied zwischen den Studien Phase III-Studien und der Phase II-Studie ist das Einschlusskriterium des MADRS-Gesamtscore. In den Studien SUI3001 und SUI3002 müssen Studienteilnehmer einen Gesamtscore von >28 Punkten haben, in der Studie SUI2001 von ≥ 22 Punkten. Dennoch liegt der MADRS-Gesamtscore zu Baseline in den Studien SUI3001 und SUI3002 bei 40,4 Punkten und in der Studie SUI2001 bei 38,6 Punkten. Daher sind die Studienpopulationen vergleichbar.

Weitere Unterschiede sind, dass die Studien SUI3001 und SUI3002 in Nordamerika, Europa und Asien (SUI3001) bzw. Südamerika (SUI3002) durchgeführt wurden und die Studie SUI2001 in den USA durchgeführt wurde. Des Weiteren hat die Studie SUI2001 eine 9 Tage kürzere Follow-Up Phase (Tag 81 vs. Tag 90).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SUI3001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien SUI3001 und SUI3002 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studien im Parallelgruppendesign, welche analog zueinander als Zwillingsstudien aufgesetzt sind. Bei der Studie SUI2001 handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie, welche als Phase II-Studie aufgesetzt wurde.

In den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird die Randomisierungssequenz mittels einer computer-generierten Randomisierungsliste erstellt, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Für die zentrale Randomisierung wird ein IWRS verwendet. Das IWRS legt für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode fest, welcher den Studienteilnehmern in einem 1 : 1-Verhältnis die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl Studienteilnehmer als auch Prüffärzte bzw. behandelnde Personen sind in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 verblindet. Um das Risiko einer Entblindung der Behandlungszuordnung während der Studie zu minimieren, haben unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt. Kliniker, die die MADRS und den SIBAT durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. In den Studien SUI3001 und SUI3002 waren die Rater der SIBAT-Bewertung nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer der Studien SUI3001 und SUI3002 wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die keine MADRS und CGI-SS-R/SIBAT Rater waren. Die Einhaltung dieses Verfahrens wurde während aller drei Studien überwacht und durchgesetzt. Somit wird die Verblindung aufrechterhalten, bis alle Studienteilnehmer die Studie beendet haben und die Datenbank finalisiert ist. Eine Entblindung aufgrund einer Notfallsituation wäre in Einzelfällen möglich gewesen. Die Verblindung wurde in den Studien SUI3001 und SUI3002 für keinen der Studienteilnehmer aufgehoben. Eine Verzerrung durch Entblindung liegt daher nicht vor.

Nach Abgleich der Studienberichte und der jeweiligen Publikationen ergibt sich für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Der Patientenfluss in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 ist transparent und nachvollziehbar. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 sind geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mor- talität	Morbidität													Lebens- qualität	Sicher- heit	
		(im Rahmen de UE)	Depressive Symptomatik gemäß MADRS	Remission/Zeit bis zur Remission	Ansprechen/Zeit bis zum Ansprechen	Hoffnungslosigkeit gemäß BHS	Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R	Ende der Suizidalität gemäß CGI-SS-R	Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I	Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST	Selbsteinschätzung Häufigkeit von Suizidgedanken	Selbsteinschätzung Suizidrisiko nahe Zukunft	Suizidrisiko gemäß CGJ-SR	Suizidgedanken gemäß BSS			Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
SUI3001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja
SUI3002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja
SUI2001	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja

BHS: Beck Hopelessness Scale; BSS: Beck Scale for Suicidal Ideation; EQ 5D 5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; SIBAT: Suicidal Ideation and Behaviour Assessment Tool; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Erfassung im Rahmen der UE – RCT

Mortalität ist in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 kein prädefinierter Endpunkt. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert wurden. In der Studie SUI3001 verstarb eine Studienteilnehmerin der TMA+ESK Gruppe während der Follow-Up Phase nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase an einem Suizid. In der Studie SUI3002 traten keine Todesfälle auf. Auch in der Studie SUI2001 traten keine Todesfälle auf.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Remission gemäß MADRS – RCT

Tabelle 4-22: Operationalisierung der Remission gemäß MADRS

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Remission bezeichnet eine vollständige Wiederherstellung psychischer Gesundheit, gemäß NVL eine vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustands oder ein weitgehend symptomfreier Zustand nach der Akuttherapie. Für die MADRS wurde ein Wert von 12 oder weniger Punkten als Cut-Off-Wert evaluiert. Eine Remission liegt somit vor, sobald ein MADRS-Gesamtscore von 12 oder weniger Punkten erreicht wird.</p> <p>In den Studien SUI3001 und SUI3002 wird Remission operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS auf einen Gesamtscore von 12 oder weniger Punkten erreicht haben.</p> <p>Die Zeit bis zur Remission wird im vorliegenden Dossier als Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für Remission gemäß MADRS die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) wird in einer Responder-Analyse mittels CMH dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1+4h und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25, Tag 25+4h^a und Tag 90. • Die Zeit bis zur Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) wird mittels COX berechnet und dargestellt.
SUI2001	<p>Remission bezeichnet eine vollständige Wiederherstellung psychischer Gesundheit, gemäß NVL eine vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustands oder ein weitgehend symptomfreier Zustand nach der Akuttherapie. Für die MADRS wurde ein Wert von 12 oder weniger Punkten als Cut-Off-Wert evaluiert. Eine Remission liegt somit vor, sobald ein MADRS-Gesamtscore von 12 oder weniger Punkten erreicht wird.</p> <p>In der Studie SUI2001 wird Remission operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS auf einen Gesamtscore von 12 oder weniger Punkten erreicht haben.</p> <p>Die Zeit bis zur Remission wird im vorliegenden Dossier als Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Studie SUI2001 werden für Remission gemäß MADRS die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) wird in einer Responder-Analyse mittels CMH dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ Tag 1+4h und Tag 2 ○ Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25, Tag 25+4h^a und Tag 81. • Die Zeit bis zur Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) wird mittels COX berechnet und dargestellt.
<p>a: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als potenziell verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COX: Cox-Proportional Hazards Modell; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SIGMA: Structured Interview Guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</p> <p>Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80, 97, 98, 112)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	Niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	Niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	Niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MADRS: Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist sowohl für die Studien SUI3001 und SUI3002 als auch für die Studie SUI2001 niedrig.

Der Endpunkt Remission wird mittels MADRS-Gesamtscore erhoben. Bei der Erhebung der MADRS wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die die MADRS durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. In den Studien SUI3001 und SUI3002 waren die Rater der MADRS-Bewertung nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer der Studien SUI3001 und SUI3002 wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die keine MADRS Rater waren.

Alle MADRS-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für MADRS-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential aller MADRS-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Um die Aussagekraft der MADRS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. Es werden die Rücklaufquoten der gepoolten Daten der Studien SUI3001&SUI3002 sowie für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 einzeln dargestellt (siehe Tabelle 4-24, Tabelle 4-25, Tabelle 4-26).

Rücklaufquoten

Tabelle 4-24: Rücklaufquote der MADRS, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002, ITT-Population

	SUI3001&SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	229	226 (98,7%)	227	225 (99,1%)
Tag 1 + 4h	229	223 (97,4%)	227	224 (98,7%)
Tag 2	229	222 (96,9%)	227	222 (97,8%)
Tag 4	229	217 (94,8%)	227	221 (97,4%)
Tag 8	229	204 (89,1%)	227	213 (93,8%)
Tag 11	229	196 (85,6%)	227	202 (89,0%)
Tag 15	229	196 (85,6%)	227	198 (87,2%)
Tag 18	229	187 (81,7%)	227	184 (81,1%)
Tag 22	229	194 (84,7%)	227	186 (81,9%)
Tag 25 (vor Dosis)	229	182 (79,5%)	227	180 (79,3%)
Tag 25 + 4h ^a	229	178 (77,7%)	227	175 (77,1%)
Tag 28	228	157 (68,9%)	227	157 (69,2%)
Tag 32	228	183 (80,3%)	227	182 (80,2%)
Tag 39	228	178 (78,1%)	227	175 (77,1%)
Tag 46	228	170 (74,6%)	227	164 (72,2%)
Tag 53	228	165 (72,4%)	227	168 (74,0%)
Tag 67	228	170 (74,6%)	227	163 (71,8%)
Tag 90	228	165 (72,4%)	227	165 (72,7%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population erwartet.

a: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.

Quelle: (113)

In der ITT-Population ist die Rücklaufquote für die Erhebung der MADRS zu Baseline in beiden Armen während der doppelblinden Phase und der Follow-up Phase oberhalb von 70% (Tabelle 4-24). Die Rücklaufquoten sinken im Zeitverlauf, von ca. 99% zu Baseline zu knapp 80% zu Tag 25 und 72% zu Tag 90. Dabei bleiben die Rücklaufquoten konstant zwischen den beiden Armen.

Tabelle 4-25: Rücklaufquote der MADRS, Studie SUI3001 und SUI3002, ITT-Population

	SUI3001				SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)						
Baseline	114	112 (98,2%)	112	112 (100%)	115	114 (99,1%)	115	113 (98,3%)
Tag 1 + 4h	114	111 (97,4%)	112	112 (100,0%)	115	112 (97,4%)	115	112 (97,4%)
Tag 2	114	112 (98,2%)	112	111 (99,1%)	115	110 (95,7%)	115	111 (96,5%)
Tag 4	114	110 (96,5%)	112	110 (98,2%)	115	107 (93,0%)	115	111 (96,5%)
Tag 8	114	105 (92,1%)	112	108 (96,4%)	115	99 (86,1%)	115	105 (91,3%)
Tag 11	114	101 (88,6%)	112	103 (92,0%)	115	95 (82,6%)	115	99 (86,1%)
Tag 15	114	105 (92,1%)	112	99 (88,4%)	115	91 (79,1%)	115	99 (86,1%)
Tag 18	114	103 (90,4%)	112	94 (83,9%)	115	84 (73,0%)	115	90 (78,3%)
Tag 22	114	104 (91,2%)	112	92 (82,1%)	115	90 (78,3%)	115	94 (81,7%)
Tag 25 (vor Dosis)	114	97 (85,1%)	112	92 (82,1%)	115	85 (73,9%)	115	88 (76,5%)
Tag 25 + 4h ^a	114	95 (83,3%)	112	88 (78,6%)	115	83 (72,2%)	115	87 (75,7%)
Tag 28	113	84 (74,3%)	112	82 (73,2%)	115	73 (63,5%)	115	75 (65,2%)
Tag 32	113	96 (85,0%)	112	90 (80,4%)	115	87 (75,7%)	115	92 (80,0%)
Tag 39	113	94 (83,2%)	112	87 (77,7%)	115	84 (73,0%)	115	88 (76,5%)
Tag 46	113	90 (79,6%)	112	79 (70,5%)	115	80 (69,6%)	115	85 (73,9%)
Tag 53	113	88 (77,9%)	112	83 (74,1%)	115	77 (67,0%)	115	85 (73,9%)

	SUI3001				SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)						
Tag 67	113	88 (77,9%)	112	78 (69,6%)	115	82 (71,3%)	115	85 (73,9%)
Tag 90	113	84 (74,3%)	112	79 (70,5%)	115	81 (70,4%)	115	86 (74,8%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population erwartet.

a: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.

Quelle: (114, 115)

In der ITT-Population ist die Rücklaufquote für die Erhebung der MADRS zu Baseline in beiden Studien und jeweils in beiden Armen am Ende der doppelblinden Phase und der Follow-up Phase oberhalb von 70% (Tabelle 4-25). Die Rücklaufquoten sinken im Zeitverlauf, von ca. 99% zu Baseline zu knapp 82 bis 85% in der Studie SUI3001 und 74 bis 77% in der Studie SUI3002 zu Tag 25 und 70 bis 75% zu Tag 90. Dabei bleiben die Rücklaufquoten relativ konstant jeweils zwischen den beiden Armen der Einzelstudien.

Tabelle 4-26: Rücklaufquote der MADRS für die ITT-Population, SUI2001

	SUI2001			
	TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartetn	Erhaltenn (%)	Erwartetn	Erhaltenn (%)
Baseline	36	35 (97,2%)	32	31 (96,9%)
Tag 1 + 4h	36	35 (97,2%)	32	31 (96,9%)
Tag 2	36	35 (97,2%)	32	31 (96,9%)
Tag 3	36	32 (88,9%)	32	31 (96,9%)
Tag 4	36	24 (66,7%)	32	25 (78,1%)
Tag 8	36	31 (86,1%)	32	29 (90,6%)
Tag 11	36	25 (69,4%)	32	26 (81,3%)
Tag 15	36	29 (80,6%)	32	25 (78,1%)
Tag 22	36	28 (77,8%)	32	25 (78,1%)
Tag 25	36	24 (66,7%)	32	22 (68,8%)
Tag 25 + 4h ^a	36	24 (66,7%)	32	24 (75,0%)
Tag 32	36	26 (72,2%)	32	22 (68,8%)
Tag 39	36	26 (72,2%)	32	21 (65,6%)
Tag 46	36	25 (69,4%)	32	20 (62,5%)
Tag 67	36	26 (72,2%)	32	19 (59,4%)
Tag 81	36	24 (66,7%)	32	20 (62,5%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population erwartet.

a: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.

Quelle: (116)

In der ITT-Population ist die Rücklaufquote für die Erhebung der MADRS zu Baseline für beide Therapiearme in der Studie SUI2001 während der doppelblinden Phase über 65% und der Follow-up Phase über 59% (Tabelle 4-26). Die Rücklaufquoten sinken im Zeitverlauf, von ca. 97% zu Baseline zu 67 bis 69% zu Tag 25 und bleiben relativ konstant bis zu Tag 81. Dabei bleiben die Rücklaufquoten konstant zwischen den beiden Armen.

Aufgrund der hohen Rücklaufquoten und niedrigen Schwankung bis Tag 25 wird die Verzerrung der MADRS auf Basis der Rücklaufquoten als gering eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Remission gemäß MADRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.2.1 Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12)

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 1+4h					
SUI3001& SUI3002	24/229 (10,5%)	13/227 (5,7%)	2,25 [1,02; 4,94] p=0,0473	2,02 [1,00; 4,06] p=0,0497	5,20% [0,20%; 10,10%] p=0,0402
SUI3001	12/114 (10,5%)	9/112 (8,0%)	1,72 [0,60; 4,96] p=0,3256	1,56 [0,65; 3,76] p=0,3233	3,70% [-3,50%; 10,90%] p=0,3099
SUI3002	12/115 (10,4%)	4/115 (3,5%)	3,09 [0,93; 10,30] p=0,0657	2,87 [0,89; 9,22] p=0,0770	6,60% [-0,20%; 13,50%] p=0,0566
SUI2001	3/36 (8,3%)	3/32 (9,4%)	1,05 [0,10; 10,62] p=0,9709	1,02 [0,31; 3,40] p=0,9693	0,20% [-10,60%; 11,00%] p=0,9686
Remission zu Tag 2					
SUI3001& SUI3002	46/229 (20,1%)	22/227 (9,7%)	3,07 [1,62; 5,82] p=0,0003	2,43 [1,45; 4,07] p=0,0007	11,80% [5,40%; 18,10%] p=0,0003
SUI3001	21/114 (18,4%)	10/112 (8,9%)	3,26 [1,14; 9,30] p=0,0244	2,31 [1,09; 4,93] p=0,0297	9,60% [1,60%; 17,50%] p=0,0183
SUI3002	25/115 (21,7%)	12/115 (10,4%)	2,95 [1,32; 6,62] p=0,0051	2,53 [1,26; 5,09] p=0,0094	13,90% [4,10%; 23,80%] p=0,0055
SUI2001	12/36 (33,3%)	5/32 (15,6%)	2,17 [0,65; 7,25] p=0,1679	1,79 [0,75; 4,30] p=0,1923	14,70% [-7,10%; 36,50%] p=0,1856

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 1+4h zeigen sich im Behandlungsarm 24 Ereignisse (10,5%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (5,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,25 [1,02; 4,94] p=0,0473), das Relative Risiko (RR=2,02 [1,00; 4,06] p=0,0497) und die Risikodifferenz (RD=5,20% [0,20%; 10,10%] p=0,0402) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 46 Ereignisse (20,1%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (9,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,07 [1,62; 5,82] p=0,0003), das Relative Risiko (RR=2,43 [1,45; 4,07] p=0,0007) und die Risikodifferenz (RD=11,80% [5,40%; 18,10%] p=0,0003) signifikante Unterschiede.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 1+4h zeigen sich im Behandlungsarm 12 Ereignisse (10,5%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (8,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 21 Ereignisse (18,4%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (8,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,26 [1,14; 9,30] p=0,0244), das Relative Risiko (RR=2,31 [1,09; 4,93] p=0,0297) und die Risikodifferenz (RD=9,60% [1,60%; 17,50%] p=0,0183) signifikante Unterschiede.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 1+4h zeigen sich im Behandlungsarm 12 Ereignisse (10,4%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 25 Ereignisse (21,7%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (10,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,95 [1,32; 6,62] p=0,0051), das Relative Risiko (RR=2,53 [1,26; 5,09] p=0,0094) und die Risikodifferenz (RD=13,90% [4,10%; 23,80%] p=0,0055) signifikante Unterschiede.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 1+4h zeigen sich im Behandlungsarm 3 Ereignisse (8,3%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (9,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 12 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (15,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 4					
SUI3001& SUI3002	54/229 (23,6%)	33/227 (14,5%)	1,83 [1,09; 3,06] p=0,0194	1,60 [1,07; 2,39] p=0,0216	8,80% [1,50%; 16,20%] p=0,0189
SUI3001	28/114 (24,6%)	13/112 (11,6%)	2,68 [1,19; 6,02] p=0,0167	2,00 [1,12; 3,56] p=0,0190	12,20% [2,60%; 21,90%] p=0,0132
SUI3002	26/115 (22,6%)	20/115 (17,4%)	1,39 [0,71; 2,72] p=0,3266	1,32 [0,75; 2,31] p=0,3350	5,50% [-5,60%; 16,60%] p=0,3348
SUI2001	8/36 (22,2%)	7/32 (21,9%)	1,14 [0,35; 3,67] p=0,8314	1,11 [0,44; 2,81] p=0,8294	2,40% [-18,90%; 23,70%] p=0,8266

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 8					
SUI3001& SUI3002	58/229 (25,3%)	46/227 (20,3%)	1,36 [0,83; 2,23] p=0,2103	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2196	4,80% [-2,80%; 12,40%] p=0,2152
SUI3001	30/114 (26,3%)	23/112 (20,5%)	1,42 [0,71; 2,86] p=0,3015	1,27 [0,79; 2,05] p=0,3243	5,50% [-5,30%; 16,20%] p=0,3185
SUI3002	28/115 (24,3%)	23/115 (20,0%)	1,31 [0,65; 2,62] p=0,4557	1,20 [0,74; 1,95] p=0,4532	4,10% [-6,60%; 14,80%] p=0,4499
SUI2001	11/36 (30,6%)	10/32 (31,3%)	0,97 [0,30; 3,08] p=0,9533	0,98 [0,51; 1,87] p=0,9528	-0,60% [-22,20%; 20,90%] p=0,9528
Remission zu Tag 11					
SUI3001& SUI3002	65/229 (28,4%)	52/227 (22,9%)	1,33 [0,84; 2,09] p=0,2200	1,21 [0,89; 1,66] p=0,2207	5,20% [-3,10%; 13,40%] p=0,2176
SUI3001	33/114 (28,9%)	26/112 (23,2%)	1,34 [0,70; 2,55] p=0,3888	1,21 [0,79; 1,86] p=0,3844	5,20% [-6,40%; 16,70%] p=0,3785
SUI3002	32/115 (27,8%)	26/115 (22,6%)	1,32 [0,70; 2,49] p=0,3828	1,22 [0,78; 1,91] p=0,3887	5,20% [-6,60%; 16,90%] p=0,3881
SUI2001	14/36 (38,9%)	7/32 (21,9%)	2,11 [0,79; 5,63] p=0,1074	1,88 [0,81; 4,36] p=0,1420	20,30% [-5,40%; 46,10%] p=0,1210
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 54 Ereignisse (23,6%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (14,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,83 [1,09; 3,06] p=0,0194), das Relative Risiko (RR=1,60 [1,07; 2,39] p=0,0216) und die Risikodifferenz (RD=8,80% [1,50%; 16,20%] p=0,0189) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 58 Ereignisse (25,3%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (20,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 65 Ereignisse (28,4%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (22,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 28 Ereignisse (24,6%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (11,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,68 [1,19; 6,02] p=0,0167), das Relative Risiko (RR=2,00 [1,12; 3,56] p=0,0190) und die Risikodifferenz (RD=12,20% [2,60%; 21,90%] p=0,0132) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 30 Ereignisse (26,3%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (20,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 33 Ereignisse (28,9%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (23,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 26 Ereignisse (22,6%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (17,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 28 Ereignisse (24,3%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (20,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 32 Ereignisse (27,8%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (22,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 8 Ereignisse (22,2%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (21,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 11 Ereignisse (30,6%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (31,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 14 Ereignisse (38,9%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (21,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25					
SUI3001& SUI3002	95/229 (41,5%)	69/227 (30,4%)	1,64 [1,08; 2,49] p=0,0174	1,36 [1,05; 1,77] p=0,0202	11,00% [1,90%; 20,00%] p=0,0173
SUI3001	46/114 (40,4%)	38/112 (33,9%)	1,38 [0,76; 2,50] p=0,2903	1,21 [0,85; 1,71] p=0,2949	6,90% [-5,70%; 19,50%] p=0,2815
SUI3002	49/115 (42,6%)	31/115 (27,0%)	1,93 [1,07; 3,48] p=0,0210	1,56 [1,05; 2,30] p=0,0267	15,00% [2,10%; 28,00%] p=0,0227
SUI2001	14/36 (38,9%)	9/32 (28,1%)	1,23 [0,44; 3,43] p=0,6794	1,16 [0,55; 2,45] p=0,6911	5,0% [-19,5%; 29,4%] p=0,6896

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25+4h^c					
SUI3001& SUI3002	114/229 (49,8%)	84/227 (37,0%)	1,76 [1,16; 2,65] p=0,0071	1,35 [1,08; 1,68] p=0,0075	12,90% [3,70%; 22,10%] p=0,0059
SUI3001	60/114 (52,6%)	42/112 (37,5%)	1,98 [1,08; 3,61] p=0,0312	1,39 [1,03; 1,87] p=0,0299	14,60% [2,10%; 27,20%] p=0,0224
SUI3002	54/115 (47,0%)	42/115 (36,5%)	1,58 [0,90; 2,77] p=0,0989	1,31 [0,95; 1,81] p=0,1054	11,10% [-2,20%; 24,50%] p=0,1022
SUI2001	16/36 (44,4%)	12/32 (37,5%)	1,13 [0,44; 2,92] p=0,7913	1,09 [0,57; 2,09] p=0,7981	3,50% [-22,90%; 29,80%] p=0,7965
Remission zu Tag 90 bzw. Tag 81*					
SUI3001& SUI3002	98/229 (42,8%)	93/227 (41,0%)	1,09 [0,73; 1,64] p=0,6659	1,05 [0,85; 1,30] p=0,6687	2,00% [-7,10%; 11,10%] p=0,6668
SUI3001	47/114 (41,2%)	45/112 (40,2%)	1,08 [0,60; 1,93] p=0,7966	1,04 [0,76; 1,43] p=0,7967	1,70% [-11,10%; 14,50%] p=0,7967
SUI3002	51/115 (44,3%)	48/115 (41,7%)	1,11 [0,63; 1,96] p=0,7248	1,05 [0,79; 1,41] p=0,7293	2,30% [-10,70%; 15,30%] p=0,7261
SUI2001	15/36 (41,7%)	10/32 (31,3%)	1,66 [0,59; 4,69] p=0,3131	1,39 [0,72; 2,67] p=0,3311	12,30% [-12,10%; 36,80%] p=0,3228
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.</p> <p>*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 95 Ereignisse (41,5%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (30,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,64 [1,08; 2,49] p=0,0174), das Relative Risiko (RR=1,36 [1,05; 1,77] p=0,0202) und die Risikodifferenz (RD=11,00% [1,90%; 20,00%] p=0,0173) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 25+4h zeigen sich im Behandlungsarm 114 Ereignisse (49,8%) und im Kontrollarm 84 Ereignisse (37,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,76 [1,16; 2,65] p=0,0071), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,08; 1,68] p=0,0075) und die Risikodifferenz (RD=12,90% [3,70%; 22,10%] p=0,0059) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 90 zeigen sich im Behandlungsarm 98 Ereignisse (42,8%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (41,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 46 Ereignisse (40,4%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (33,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 25+4h zeigen sich im Behandlungsarm 60 Ereignisse (52,6%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (37,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,98 [1,08; 3,61] p=0,0312), das Relative Risiko (RR=1,39 [1,03; 1,87] p=0,0299) und die Risikodifferenz (RD=14,60% [2,10%; 27,20%] p=0,0224) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 90 zeigen sich im Behandlungsarm 47 Ereignisse (41,2%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (40,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 49 Ereignisse (42,6%) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (27,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,93 [1,07; 3,48] p=0,0210), das Relative Risiko (RR=1,56 [1,05; 2,30] p=0,0267) und die Risikodifferenz (RD=15,00% [2,10%; 28,00%] p=0,0227) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 25+4h zeigen sich im Behandlungsarm 54 Ereignisse (47,0%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (36,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 90 zeigen sich im Behandlungsarm 51 Ereignisse (44,3%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (41,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 14 Ereignisse (38,9%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (28,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 25+4h zeigen sich im Behandlungsarm 16 Ereignisse (44,4%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (37,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

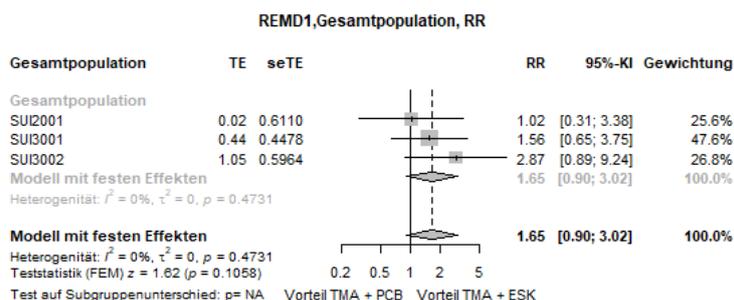
Bei der Analyse des Endpunktes Remission zu Tag 81 zeigen sich im Behandlungsarm 15 Ereignisse (41,7%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (31,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4.3.1.3.1.2.2 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt Remission, aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier, als Sensitivitätsanalyse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit zusammengefasst werden können. Der Endpunkt Remission ist in allen drei Studien identisch operationalisiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

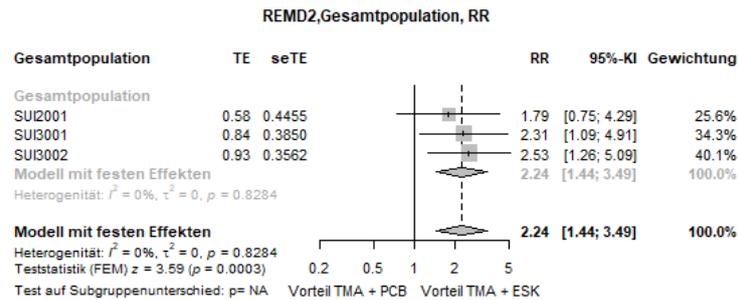
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1+4h, Tag 2)



Quelle: (117)

Abbildung 4-8: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) zu Tag 1+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) zu Tag 1+4h zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,473$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-8 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,65 [0,90; 3,02] ($p=0,106$).

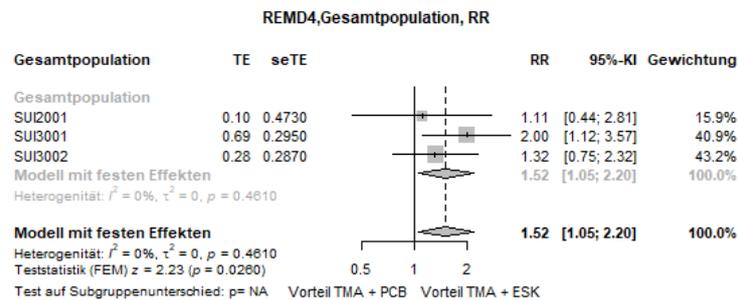


Quelle: (117)

Abbildung 4-9: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission ($\text{MADRS} \leq 12$) zu Tag 2 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Remission ($\text{MADRS} \leq 12$) zu Tag 2 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,828$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-9 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,24 [1,44; 3,49] ($p<0,001$).

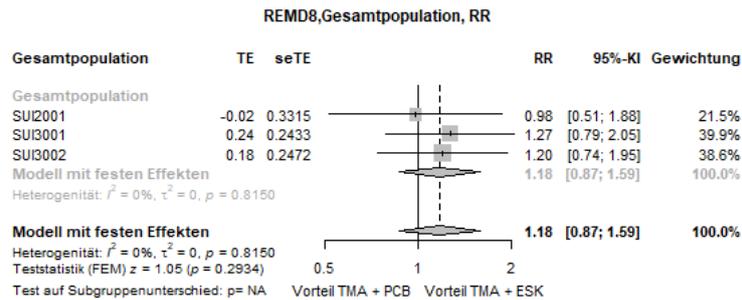
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)



Quelle: (117)

Abbildung 4-10: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission ($\text{MADRS} \leq 12$) zu Tag 4 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

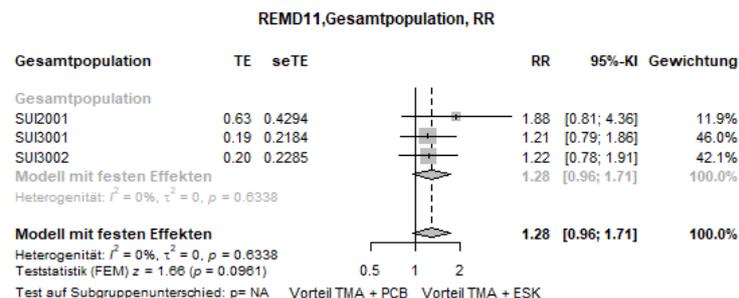
Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Remission ($\text{MADRS} \leq 12$) zu Tag 4 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,461$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-10 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,52 [1,05; 2,20] ($p=0,026$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-11: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) zu Tag 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

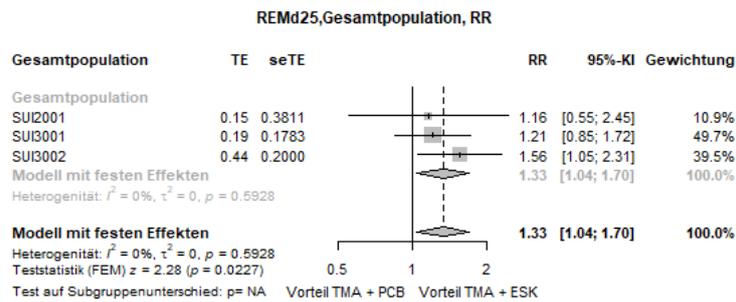
Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) zu Tag 8 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,815$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-11 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,18 [0,87; 1,59] ($p=0,293$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-12: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) zu Tag 11 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

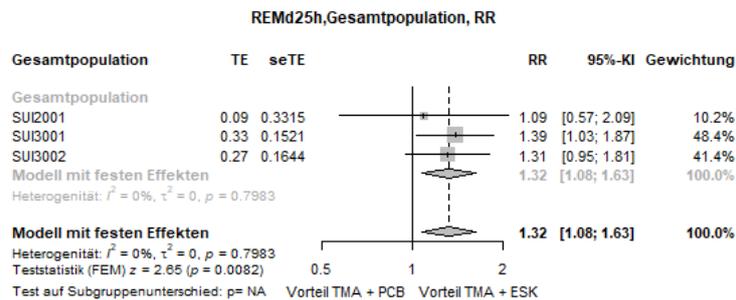
Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) zu Tag 11 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,634$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-12 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,28 [0,96; 1,71] ($p<0,096$).

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Quelle: (117)

Abbildung 4-13: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

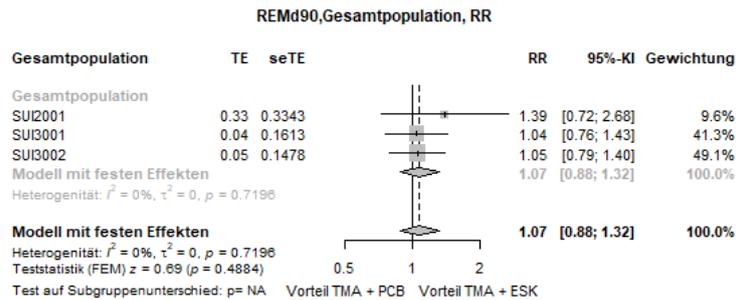
Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) zu Tag 25 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,592$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-13 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,33 [1,04; 1,70] ($p=0,023$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-14: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) zu Tag 25+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) zu Tag 25+4h zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,798$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in der Abbildung 4-14 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,32 [1,08; 1,63] ($p=0,008$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-15: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) zu Tag 90 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,720$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-15 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,07 [0,88; 1,32] ($p=0,488$).

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur Remission

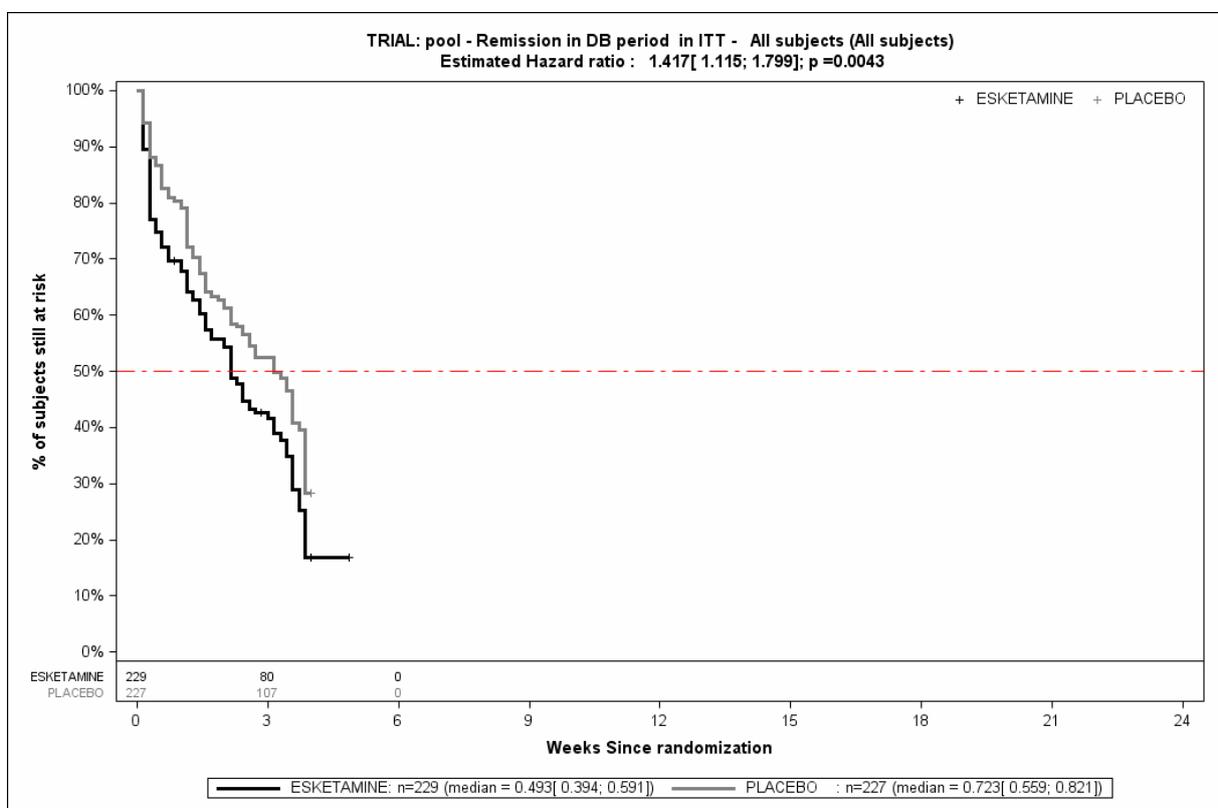
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, ITT-Population

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB)					
SUI3001& SUI3002	148/229 (64,6%)	14,91 [11,87; 17,96] ^d	124/227 (54,6%)	21,92 [17,05; 24,96] ^d	1,42 [1,11; 1,80] p=0,0043
SUI3001	76/114 (66,7%)	17,05 [11,87; 21,92] ^d	56/112 (50,0%)	24,96 [17,05; NA] ^d	1,56 [1,11; 2,21] p=0,0114
SUI3002	72/115 (62,6%)	14,91 [10,04; 21,92] ^d	68/115 (59,1%)	18,87 [18,87; 24,05] ^d	1,29 [0,92; 1,79] p=0,1354
SUI2001	24/36 (66,7%)	10,96 [2,13; 24,96] ^d	19/32 (59,4%)	14,91 [3,96; NA] ^d	1,29 [0,71; 2,37] p=0,4013
Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 bzw. Tag 81* (DB+FU)					
SUI3001& SUI3002	174/229 (76,0%)	14,91 [11,87; 17,96] ^d	158/227 (69,6%)	21,92 [14,91; 24,96] ^d	1,34 [1,08; 1,67] p=0,0072
SUI3001	90/114 (78,9%)	17,05 [11,87; 21,92] ^d	72/112 (64,3%)	24,96 [17,05; 38,96] ^d	1,48 [1,08; 2,02] p=0,0135
SUI3002	84/115 (73,0%)	14,91 [10,04; 21,00] ^d	86/115 (74,8%)	17,96 [10,96; 23,13] ^d	1,23 [0,91; 1,66] p=0,1810
SUI2001	27/36 (75,0%)	9,13 [2,13; 14,00] ^d	21/32 (65,6%)	14,91 [3,96; 41,09] ^d	1,41 [0,79; 2,49] p=0,2430
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. d: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 148 Ereignisse (64,6%) und im Kontrollarm 124 Ereignisse (54,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,91 Tage im Behandlungsarm und 21,92 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,42 [1,11; 1,80] p=0,0043).

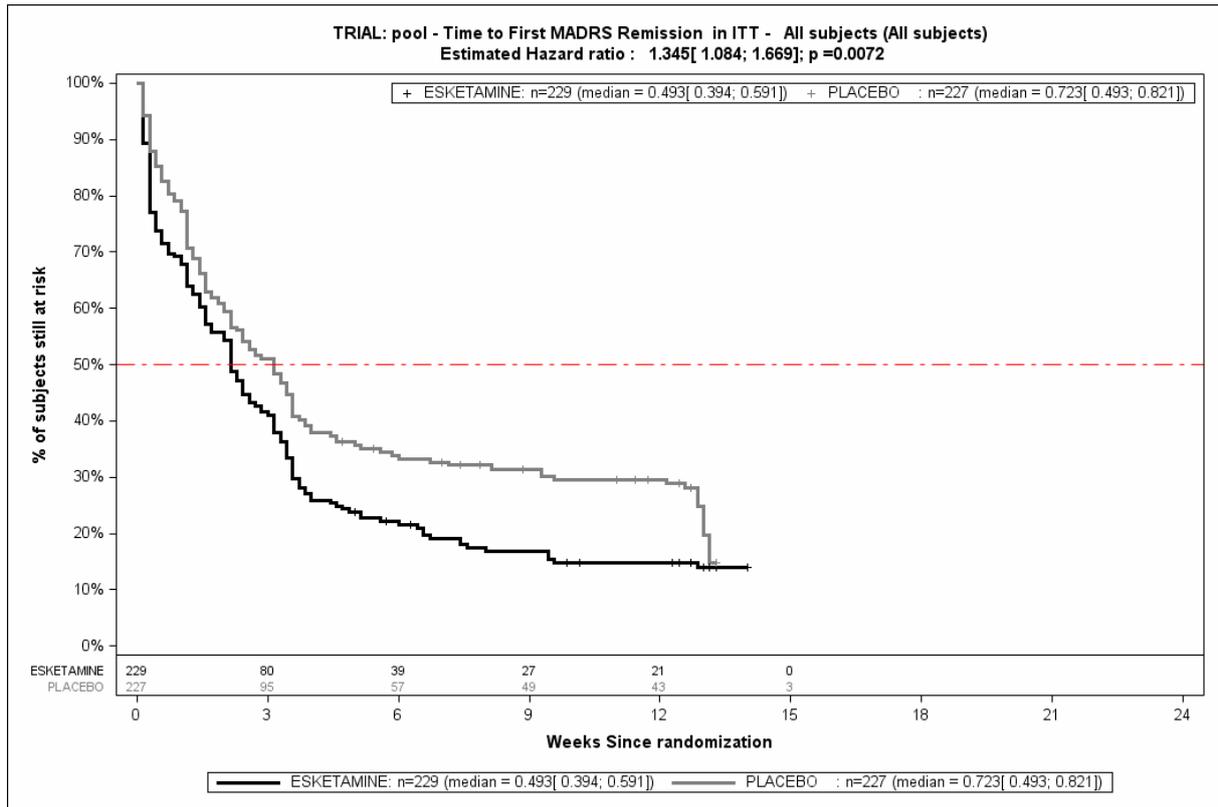
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 174 Ereignisse (76,0%) und im Kontrollarm 158 Ereignisse (69,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,91 Tage im Behandlungsarm und 21,92 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,34 [1,08; 1,67] p=0,0072).



Quelle: (113)

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population

DB: doppelblinde Behandlungsphase, ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

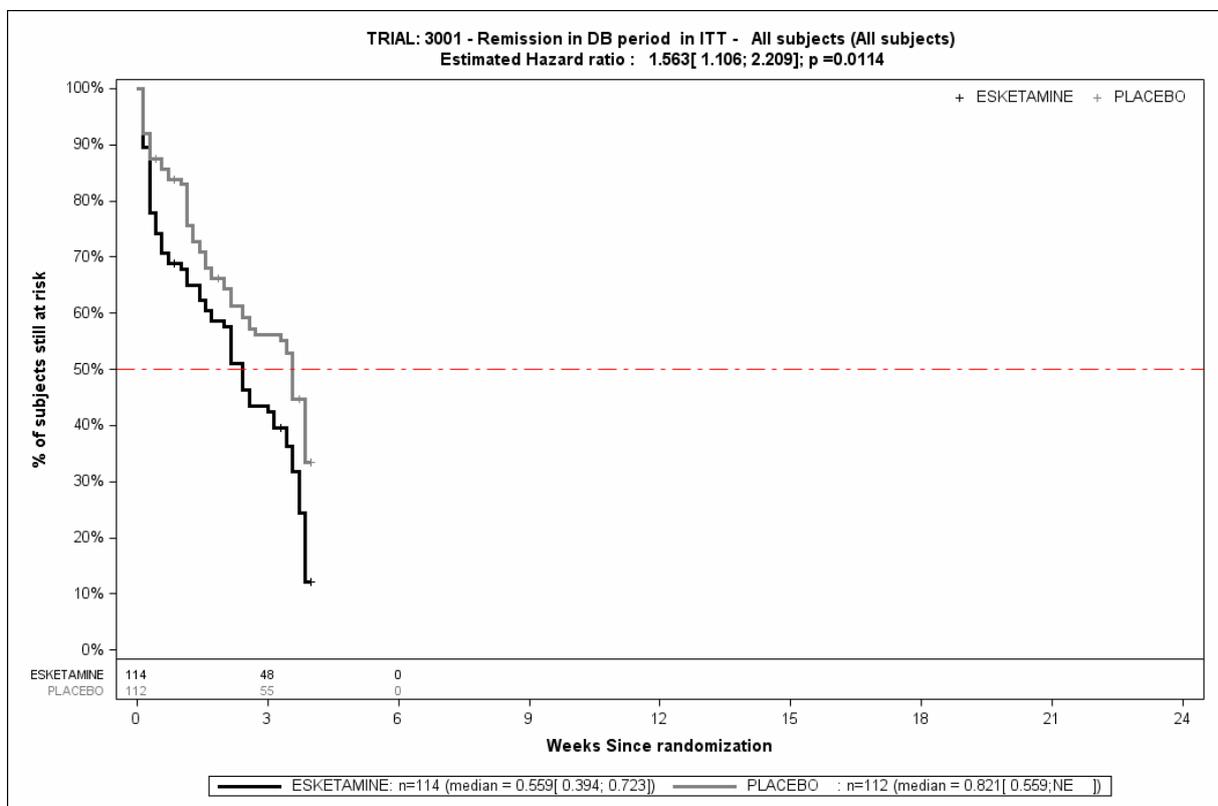
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 76 Ereignisse (66,7%) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (50,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,05 Tage im Behandlungsarm und 24,96 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,56 [1,11; 2,21] p=0,0114).

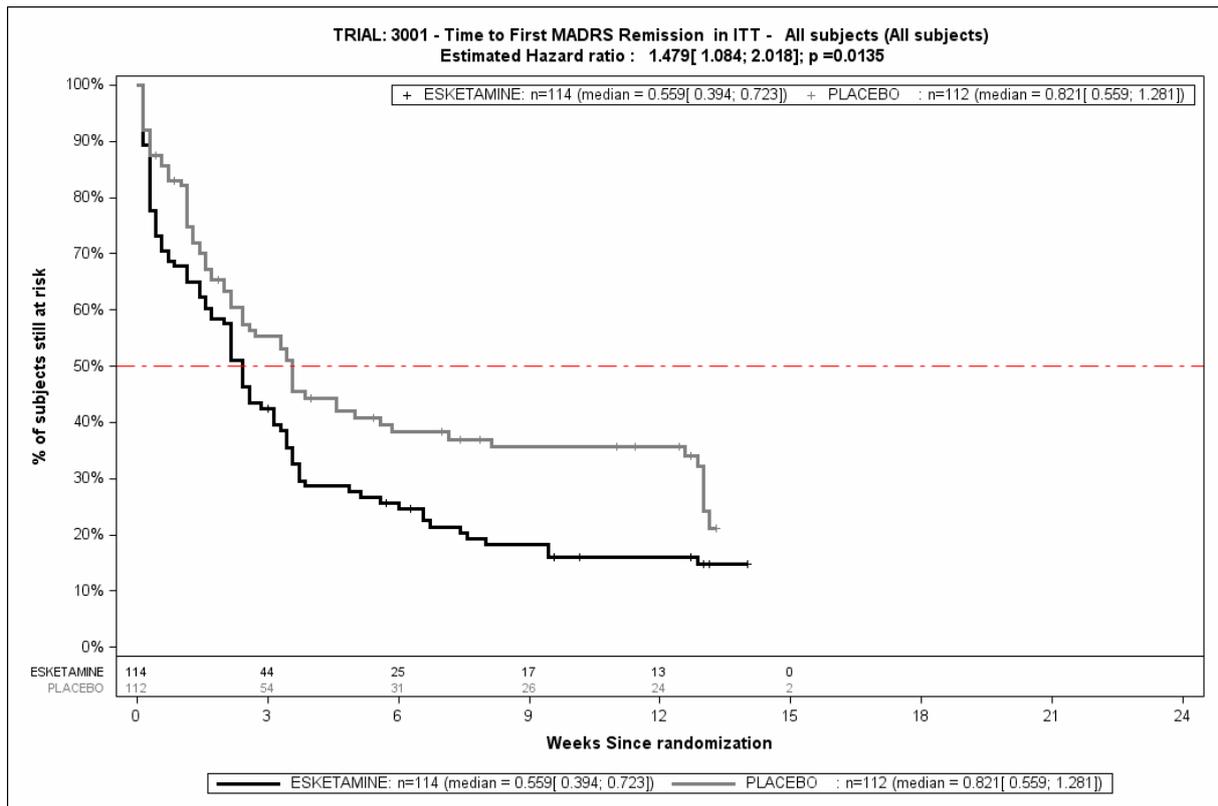
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 90 Ereignisse (78,9%) und im Kontrollarm 72 Ereignisse (64,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,05 Tage im Behandlungsarm und 24,96 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,48 [1,08; 2,02] p=0,0135).



Quelle: (114)

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB), SUI3001, ITT-Population

DB: doppelblinde Behandlungsphase, ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

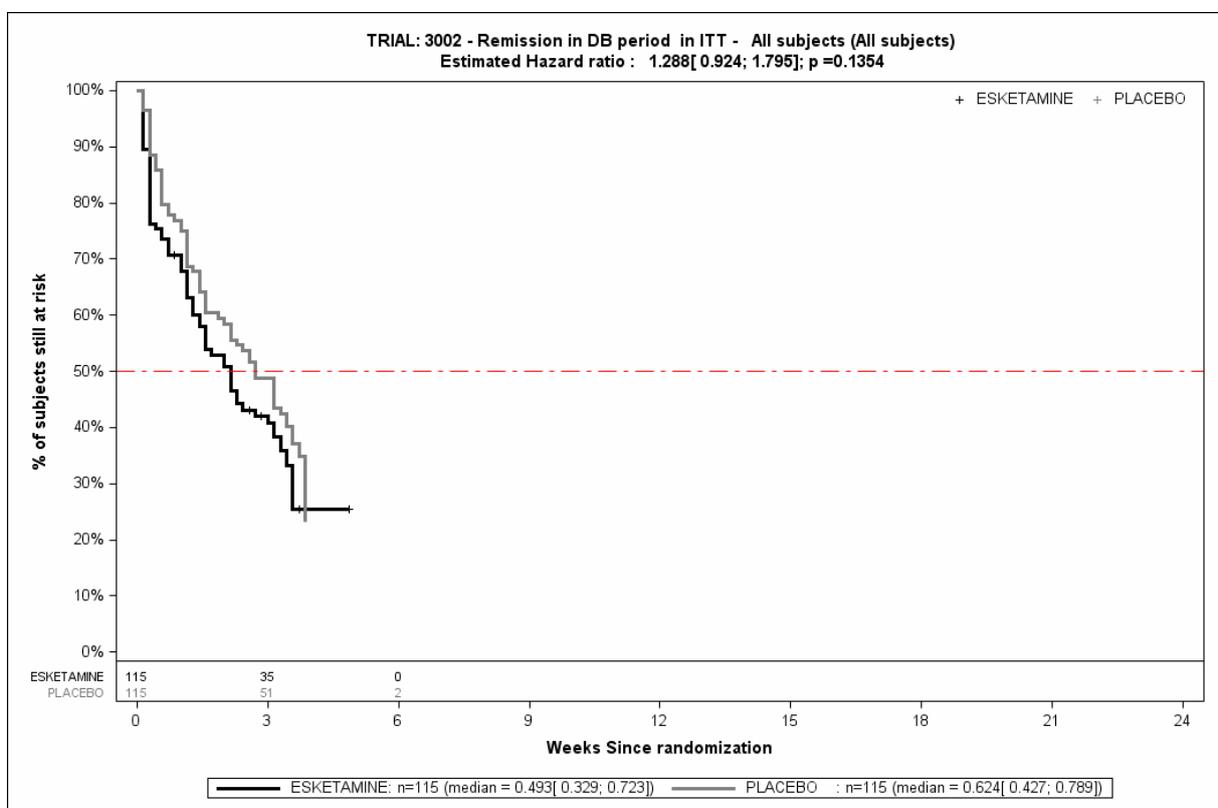
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Remission bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 72 Ereignisse (62,6%) und im Kontrollarm 68 Ereignisse (59,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,91 Tage im Behandlungsarm und 18,87 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,92; 1,79] p=0,1354).

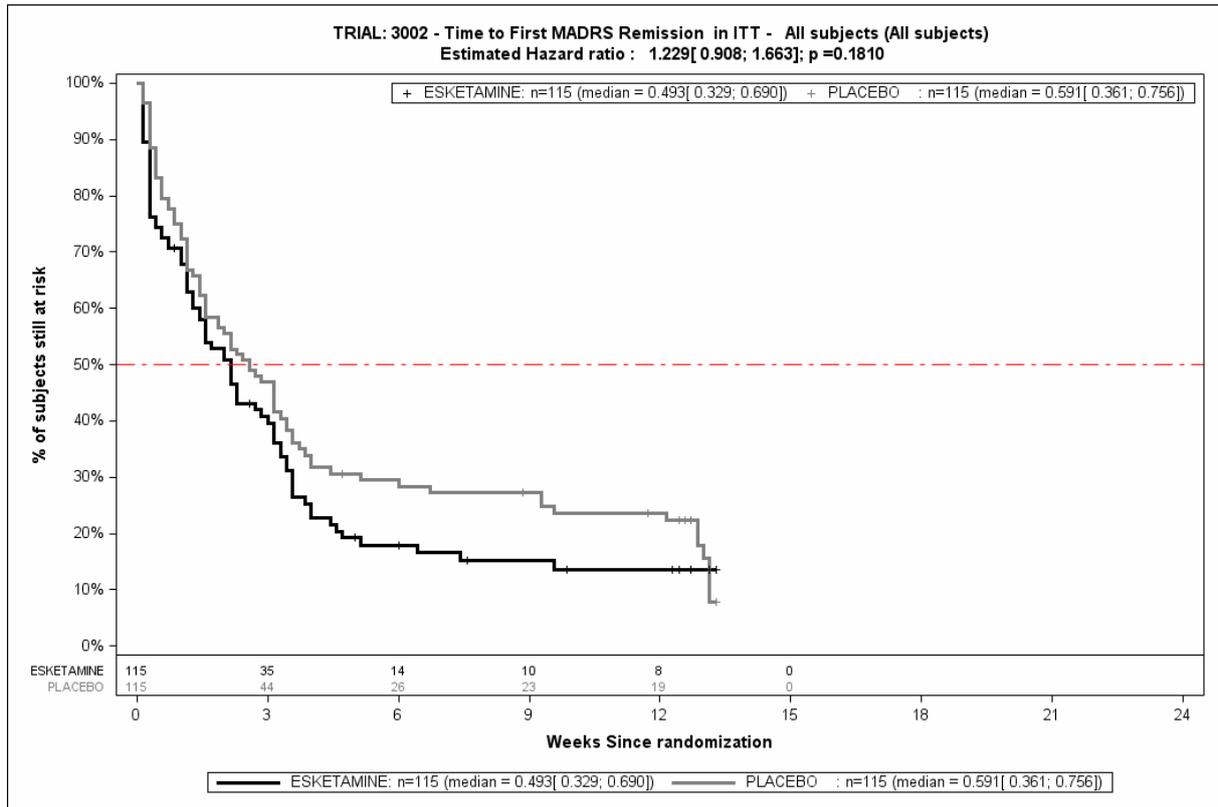
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 84 Ereignisse (73,0%) und im Kontrollarm 86 Ereignisse (74,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,91 Tage im Behandlungsarm und 18,87 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,91; 1,66] p=0,1810).



Quelle: (115)

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB), SUI3002, ITT-Population

DB: doppelblinde Behandlungsphase, ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

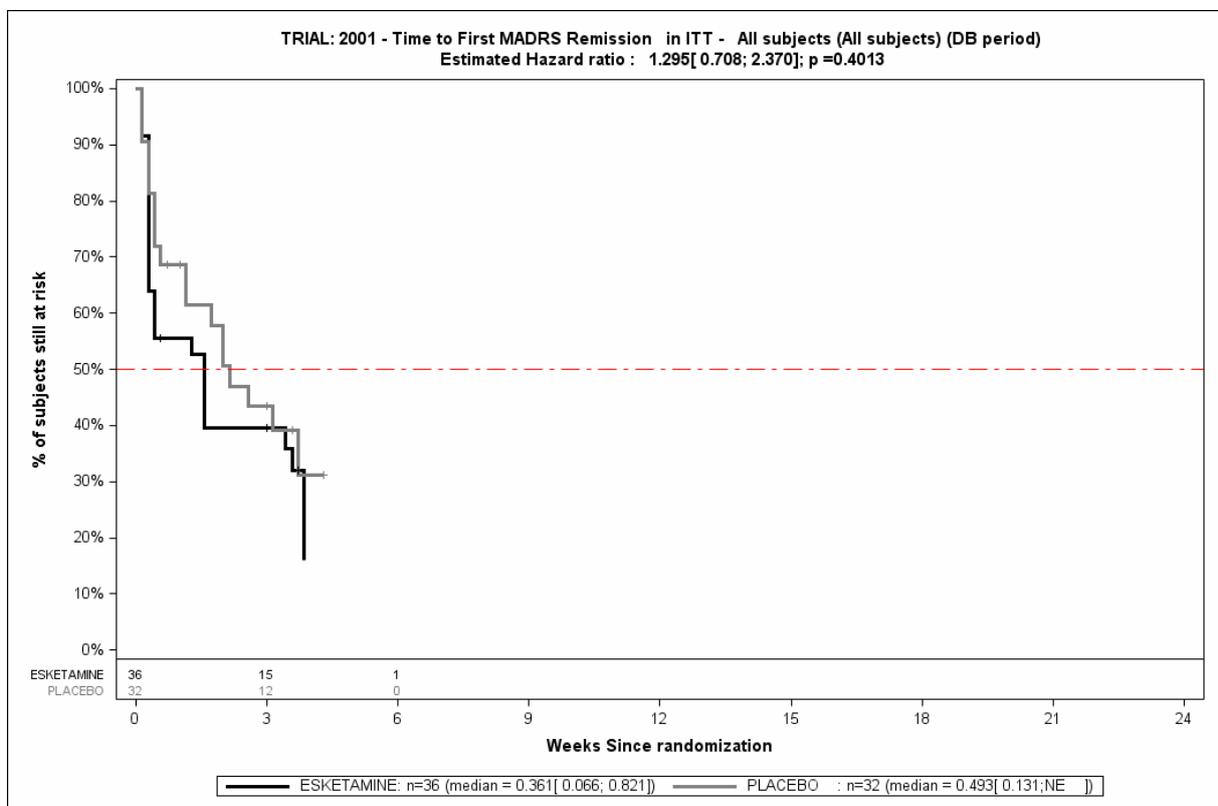
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3002, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 24 Ereignisse (66,7%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (59,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 14,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,71; 2,37] p=0,4013).

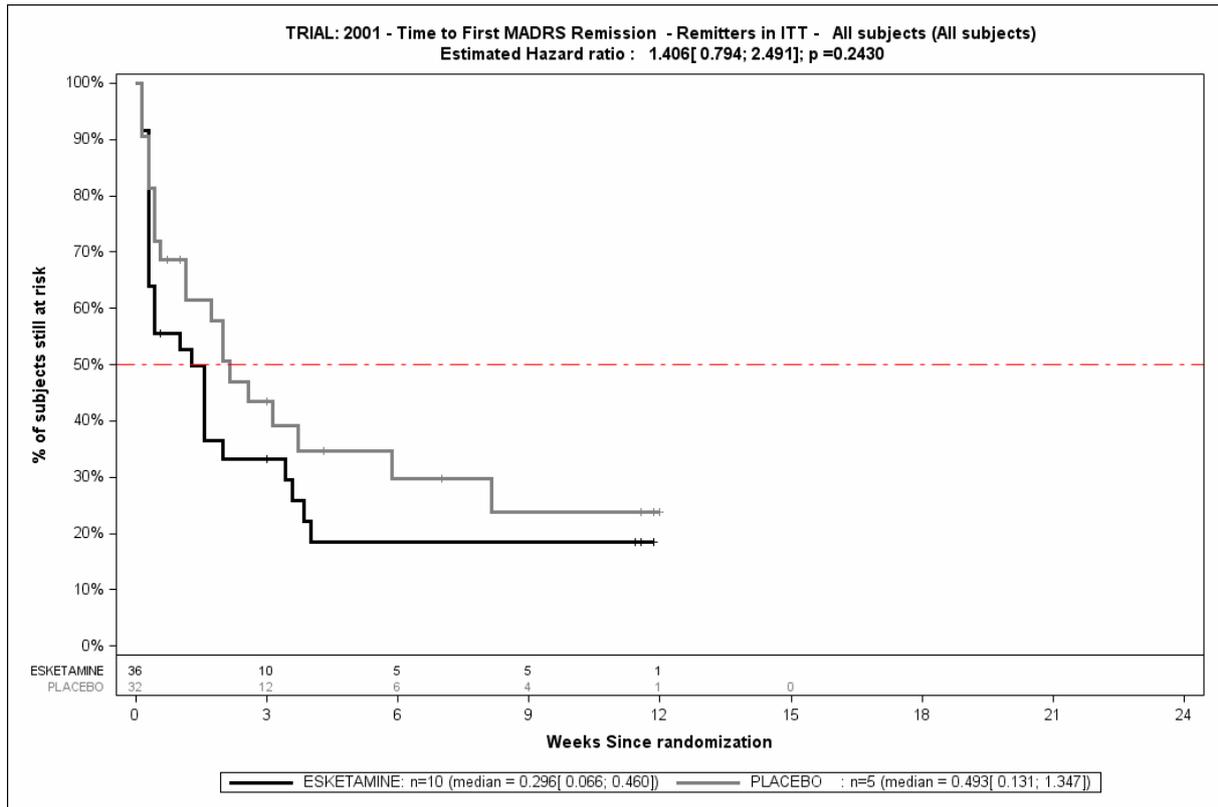
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 27 Ereignisse (75,0%) und im Kontrollarm 21 Ereignisse (65,6%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 9,13 Tage im Behandlungsarm und 14,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,41 [0,79; 2,49] p=0,2430).



Quelle: (116)

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB), SUI2001, ITT-Population

DB: doppelblinde Behandlungsphase, ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (116)

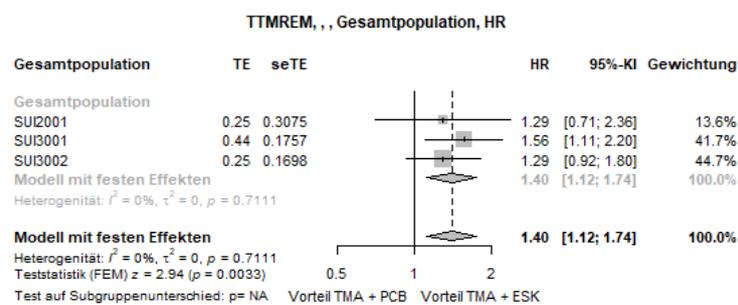
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI2001, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

4.3.1.3.1.2.4 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – Zeit bis zur Remission

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

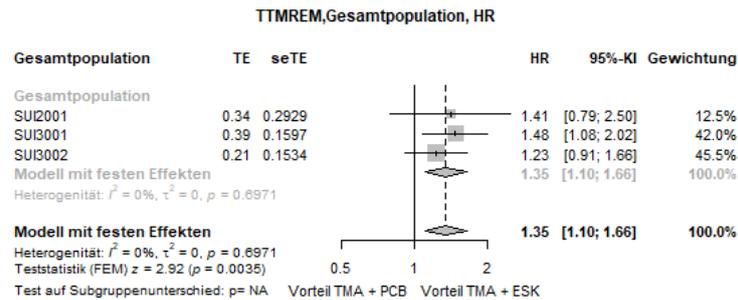
Der Endpunkt Zeit bis zu Remission, aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier, als Sensitivitätsanalyse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit zusammengefasst werden können. Der Endpunkt Zeit bis zur Remission ist in allen drei Studien identisch operationalisiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.



Quelle: (117)

Abbildung 4-24: Metaanalyse für Zeit bis zur Remission ($\text{MADRS} \leq 12$) bis zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Zeit bis zur Remission ($\text{MADRS} \leq 12$) bis zu Tag 25 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,711$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-24 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,40 [1,12; 1,74] ($p=0,0033$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-25: Metaanalyse für Zeit bis zur Remission ($\text{MADRS} \leq 12$) bis zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Zeit bis zur Remission ($\text{MADRS} \leq 12$) bis zu Tag 90 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,687$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-25 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio 1,35 [1,10; 1,66] ($p=0,004$).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS - RCT

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Ansprechens gemäß MADRS

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Als Ansprechen wird eine 50%-ige Verbesserung des MADRS gegenüber Baseline definiert</p> <p>In den Studien SUI3001 und SUI3002 wird das Ansprechen operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS von mindestens 50% erreicht haben.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen wird im vorliegenden Dossier als Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für Ansprechen gemäß MADRS die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen (Verbesserung des MADRS-Gesamtscore um min. 50%) wird in einer Responder-Analyse mittels CMH dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1+4h und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25, Tag 25+4h^a und Tag 90. • Die Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung des MADRS-Gesamtscore um min. 50%) wird mittels COX berechnet und dargestellt.
SUI2001	<p>Als Ansprechen wird eine 50%-ige Verbesserung des MADRS gegenüber Baseline definiert</p> <p>In der Studie SUI2001 wird das Ansprechen operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS von mindestens 50% erreicht haben.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen wird im vorliegenden Dossier als Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Studien SUI2001 werden für Ansprechen gemäß MADRS die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen (Verbesserung des MADRS-Gesamtscore um min. 50%) wird in einer Responder-Analyse mittels CMH dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1+4h und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25, Tag 25+4h^a und Tag 81. • Die Zeit bis zum Ansprechen (MADRS-Gesamtscore \leq 12) wird mittels COX berechnet und dargestellt.
<p>¹ Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als potenziell verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COX: Cox-Proportional Hazards-Funktion; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SIGMA: Structured Interview Guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</p> <p>Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80, 97, 98, 112)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist sowohl für die Studien SUI3001 und SUI3002 als auch für die Studie SUI2001 niedrig.

Der Endpunkt Ansprechen wird mittels MADRS-Gesamtscore erhoben. Bei der Erhebung der MADRS wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die die MADRS durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. In den Studien SUI3001 und SUI3002 waren die Rater der MADRS-Bewertung nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer der Studien SUI3001 und SUI3002 wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die keine MADRS Rater waren. Alle MADRS-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für MADRS-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential aller MADRS-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Um die Aussagekraft der MADRS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. Die Rücklaufquoten für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 einzeln, sowie die Rücklaufquoten der gepoolten Daten der Studien SUI3001&SUI3002 sind in Kapitel 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

Die Rücklaufquote für die Erhebung der MADRS liegt für beide Therapiearme in den Studien SUI3001 und SUI3002 während der doppelblinden Phase und der Follow-Up Phase über 70 Prozent (siehe Tabelle 4-24, Tabelle 4-25). Die Rücklaufquote für die Erhebung der MADRS liegt für beide Therapiearme in der Studie SUI2001 während der doppelblinden Phase und der Follow-Up Phase über 60 Prozent (siehe Tabelle 4-26).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen gemäß MADRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen ($\geq 50\%$ Verbesserung des MADRS-Gesamtscore)

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 1+4h					
SUI3001&SUI3002	59/229 (25,8%)	33/227 (14,5%)	2,31 [1,37; 3,91] p=0,0013	1,90 [1,27; 2,84] p=0,0019	12,50% [5,00%; 19,90%] p=0,0010
SUI3001	29/114 (25,4%)	25/112 (22,3%)	1,29 [0,66; 2,54] p=0,4505	1,20 [0,74; 1,94] p=0,4572	4,30% [-6,80%; 15,40%] p=0,4494
SUI3002	30/115 (26,1%)	8/115 (7,0%)	5,65 [2,24; 14,25] p<0,0001	4,19 [1,89; 9,31] p=0,0004	20,60% [10,90%; 30,30%] p<0,0001
SUI2001	9/36 (25,0%)	4/32 (12,5%)	2,23 [0,52; 9,51] p=0,2496	1,80 [0,61; 5,33] p=0,2888	10,40% [-7,70%; 28,50%] p=0,2603

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 2					
SUI3001& SUI3002	78/229 (34,1%)	57/227 (25,1%)	1,74 [1,09; 2,79] p=0,0205	1,40 [1,05; 1,85] p=0,0205	9,70% [1,60%; 17,70%] p=0,0185
SUI3001	38/114 (33,3%)	30/112 (26,8%)	1,40 [0,71; 2,73] p=0,3416	1,21 [0,82; 1,78] p=0,3335	5,60% [-5,60%; 16,70%] p=0,3270
SUI3002	40/115 (34,8%)	27/115 (23,5%)	2,14 [1,10; 4,18] p=0,0207	1,62 [1,07; 2,46] p=0,0231	13,70% [2,20%; 25,30%] p=0,0198
SUI2001	19/36 (52,8%)	9/32 (28,1%)	2,50 [0,93; 6,73] p=0,0582	1,81 [0,96; 3,41] p=0,0686	25,10% [-0,60%; 50,80%] p=0,0554
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als potenziell verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.</p> <p>*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.</p> <p>ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 1+4h zeigen sich im Behandlungsarm 59 Ereignisse (25,8%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (14,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,31 [1,37; 3,91] p=0,0013), das Relative Risiko (RR=1,90 [1,27; 2,84] p=0,0019) und die Risikodifferenz (RD=12,50% [5,00%; 19,90%] p=0,0010) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 78 Ereignisse (34,1%) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (25,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,74 [1,09; 2,79] p=0,0205), das Relative Risiko (RR=1,40 [1,05; 1,85] p=0,0205) und die Risikodifferenz (RD=9,70% [1,60%; 17,70%] p=0,0185) signifikante Unterschiede.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 1+4h zeigen sich im Behandlungsarm 29 Ereignisse (25,4%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (22,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 38 Ereignisse (33,3%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (26,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 1+4h zeigen sich im Behandlungsarm 30 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (7,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,65 [2,24; 14,25] $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=4,19 [1,89; 9,31] $p=0,0004$) und die Risikodifferenz (RD=20,60% [10,90%; 30,30%] $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 40 Ereignisse (34,8%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (23,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,14 [1,10; 4,18] $p=0,0207$), das Relative Risiko (RR=1,62 [1,07; 2,46] $p=0,0231$) und die Risikodifferenz (RD=13,70% [2,20%; 25,30%] $p=0,0198$) signifikante Unterschiede.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 1+4h zeigen sich im Behandlungsarm 9 Ereignisse (25,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (12,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 19 Ereignisse (52,8%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (28,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 4					
SUI3001& SUI3002	94/229 (41,0%)	78/227 (34,4%)	1,36 [0,90; 2,04] p=0,1459	1,19 [0,94; 1,52] p=0,1474	6,70% [-2,30%; 15,80%] p=0,1454
SUI3001	48/114 (42,1%)	37/112 (33,0%)	1,42 [0,78; 2,58] p=0,2571	1,22 [0,87; 1,70] p=0,2505	7,50% [-5,10%; 20,00%] p=0,2437
SUI3002	46/115 (40,0%)	41/115 (35,7%)	1,30 [0,74; 2,29] p=0,3562	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3664	6,00% [-7,10%; 19,10%] p=0,3681
SUI2001	14/36 (38,9%)	10/32 (31,3%)	1,48 [0,59; 4,43] p=0,3626	1,40 [0,55; 3,96] p=0,4474	10,00% [-15,20%; 35,10%] p=0,4375
Ansprechen zu Tag 8					
SUI3001& SUI3002	107/229 (46,7%)	94/227 (41,4%)	1,21 [0,80; 1,83] p=0,3778	1,09 [0,90; 1,34] p=0,3774	4,00% [-4,90%; 12,90%] p=0,3752
SUI3001	55/114 (48,2%)	48/112 (42,9%)	1,25 [0,69; 2,29] p=0,4699	1,11 [0,84; 1,46] p=0,4688	4,70% [-7,70%; 17,10%] p=0,4589
SUI3002	52/115 (45,2%)	46/115 (40,0%)	1,17 [0,65; 2,08] p=0,5998	1,08 [0,81; 1,45] p=0,6002	3,40% [-9,40%; 16,20%] p=0,6045
SUI2001	18/36 (50,0%)	15/32 (46,9%)	1,28 [0,51; 3,20] p=0,5891	1,15 [0,67; 1,99] p=0,6146	7,10% [-19,90%; 34,20%] p=0,6048
Ansprechen zu Tag 11					
SUI3001& SUI3002	112/229 (48,9%)	95/227 (41,9%)	1,46 [0,96; 2,23] p=0,0778	1,20 [0,98; 1,46] p=0,0773	8,10% [-0,80%; 16,90%] p=0,0742
SUI3001	57/114 (50,0%)	45/112 (40,2%)	1,53 [0,82; 2,86] p=0,1930	1,20 [0,91; 1,58] p=0,1874	8,20% [-3,80%; 20,10%] p=0,1794
SUI3002	55/115 (47,8%)	50/115 (43,5%)	1,41 [0,80; 2,48] p=0,2311	1,19 [0,89; 1,58] p=0,2348	8,00% [-5,10%; 21,10%] p=0,2328
SUI2001	16/36 (44,4%)	14/32 (43,8%)	1,24 [0,48; 3,22] p=0,6468	1,14 [0,65; 1,98] p=0,6533	6,10% [-20,10%; 32,30%] p=0,6508

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als potenziell verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen. *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 94 Ereignisse (41,0%) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (34,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 107 Ereignisse (46,7%) und im Kontrollarm 94 Ereignisse (41,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 112 Ereignisse (48,9%) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (41,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 48 Ereignisse (42,1%) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (33,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 55 Ereignisse (48,2%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (42,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 57 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (40,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 46 Ereignisse (40,0%) und im Kontrollarm 41 Ereignisse (35,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 52 Ereignisse (45,2%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (40,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 55 Ereignisse (47,8%) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (43,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 14 Ereignisse (38,9%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (31,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 18 Ereignisse (50,0%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (46,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 16 Ereignisse (44,4%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (43,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25					
SUI3001& SUI3002	135/229 (59,0%)	105/227 (46,3%)	1,75 [1,17; 2,63] p=0,0059	1,29 [1,07; 1,55] p=0,0067	13,30% [4,00%; 22,60%] p=0,0052
SUI3001	68/114 (59,6%)	51/112 (45,5%)	2,13 [1,14; 3,98] p=0,0176	1,35 [1,05; 1,74] p=0,0198	15,50% [3,20%; 27,70%] p=0,0132
SUI3002	67/115 (58,3%)	54/115 (47,0%)	1,52 [0,89; 2,59] p=0,1185	1,23 [0,94; 1,61] p=0,1242	11,00% [-2,90%; 25,00%] p=0,1215
SUI2001	20/36 (55,6%)	12/32 (37,5%)	1,98 [0,70; 5,59] p=0,2075	1,41 [0,83; 2,41] p=0,2032	16,20% [-8,00%; 40,40%] p=0,1886
Ansprechen zu Tag 25+4h^c					
SUI3001& SUI3002	146/229 (63,8%)	131/227 (57,7%)	1,24 [0,85; 1,82] p=0,2538	1,10 [0,93; 1,29] p=0,2660	5,60% [-4,20%; 15,30%] p=0,2608
SUI3001	78/114 (68,4%)	62/112 (55,4%)	1,62 [0,92; 2,85] p=0,0854	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0981	11,60% [-1,70%; 24,80%] p=0,0880
SUI3002	68/115 (59,1%)	69/115 (60,0%)	0,99 [0,59; 1,66] p=0,9621	0,99 [0,79; 1,26] p=0,9626	-0,30% [-14,50%; 13,90%] p=0,9626
SUI2001	20/356 (55,6%)	15/32 (46,9%)	1,34 [0,49; 3,67] p=0,5791	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5760	7,10% [-17,60%; 31,80%] p=0,5708
Ansprechen zu Tag 90 bzw. Tag 81*					
SUI3001& SUI3002	115/229 (50,2%)	116/227 (51,1%)	1,02 [0,69; 1,52] p=0,9082	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9100	0,50% [-8,90%; 10,00%] p=0,9095
SUI3001	54/114 (47,4%)	56/112 (50,0%)	0,92 [0,52; 1,62] p=0,7715	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7720	-1,90% [-15,10%; 11,20%] p=0,7725
SUI3002	61/115 (53,0%)	60/115 (52,2%)	1,13 [0,65; 1,95] p=0,6556	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6674	3,00% [-10,60%; 16,60%] p=0,6626
SUI2001	17/36 (47,2%)	13/32 (40,6%)	1,38 [0,52; 3,66] p=0,4820	1,21 [0,69; 2,11] p=0,5099	8,70% [-17,00%; 34,40%] p=0,5090

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als potenziell verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen. *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus. Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 135 Ereignisse (59,0%) und im Kontrollarm 105 Ereignisse (46,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,75 [1,17; 2,63] p=0,0059), das Relative Risiko (RR=1,29 [1,07; 1,55] p=0,0067) und die Risikodifferenz (RD=13,30% [4,00%; 22,60%] p=0,0052) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 25+4h zeigen sich im Behandlungsarm 146 Ereignisse (63,8%) und im Kontrollarm 131 Ereignisse (57,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 90 zeigen sich im Behandlungsarm 115 Ereignisse (50,2%) und im Kontrollarm 116 Ereignisse (51,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 68 Ereignisse (59,6%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (45,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,13 [1,14; 3,98] p=0,0176), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,05; 1,74] p=0,0198) und die Risikodifferenz (RD=15,50% [3,20%; 27,70%] p=0,0132) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 25+4h zeigen sich im Behandlungsarm 78 Ereignisse (68,4%) und im Kontrollarm 62 Ereignisse (55,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 90 zeigen sich im Behandlungsarm 54 Ereignisse (47,4%) und im Kontrollarm 56 Ereignisse (50,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 67 Ereignisse (58,3%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (47,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 25+4h zeigen sich im Behandlungsarm 68 Ereignisse (59,1%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (60,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 90 zeigen sich im Behandlungsarm 61 Ereignisse (53,0%) und im Kontrollarm 60 Ereignisse (52,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 20 Ereignisse (55,6%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (37,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 25+4h zeigen sich im Behandlungsarm 20 Ereignisse (55,6%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (46,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

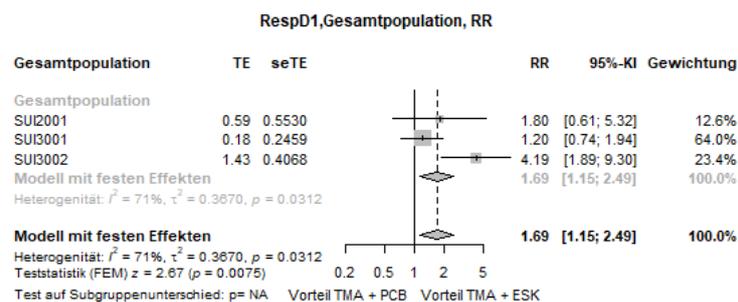
Bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen zu Tag 81 zeigen sich im Behandlungsarm 17 Ereignisse (47,2%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (40,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4.3.1.3.1.3.2 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen ($\geq 50\%$ Verbesserung des MADRS-Gesamtscore)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt Ansprechen, aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier, als Sensitivitätsanalyse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit zusammengefasst werden können. Der Endpunkt Ansprechen ist in allen drei Studien identisch operationalisiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

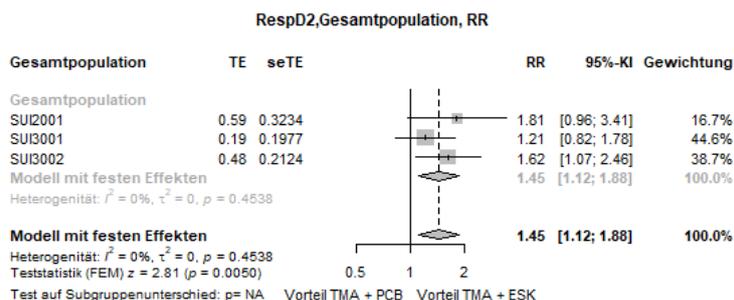
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)



Quelle: (117)

Abbildung 4-26: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 1 +4 Stunden aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 1 +4 Stunden zeigt der Heterogenitätstests eine statistisch signifikante Heterogenität an ($p=0,031$). Die Bewertung dieses Endpunktes erfolgt deshalb anhand der Ergebnisse aus den Einzelstudien. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-26 dargestellt.

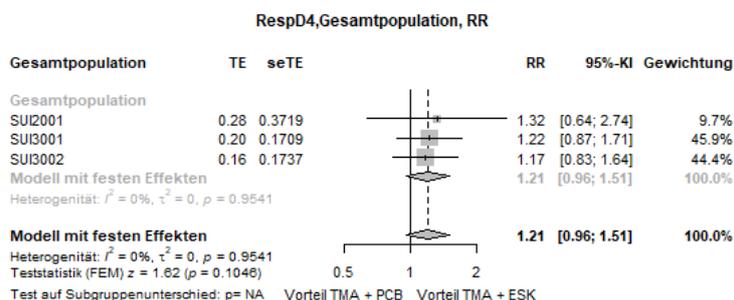


Quelle: (117)

Abbildung 4-27: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 2 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt *Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 2* zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,454$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-27 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,45 [1,12; 1,88] ($p=0,005$).

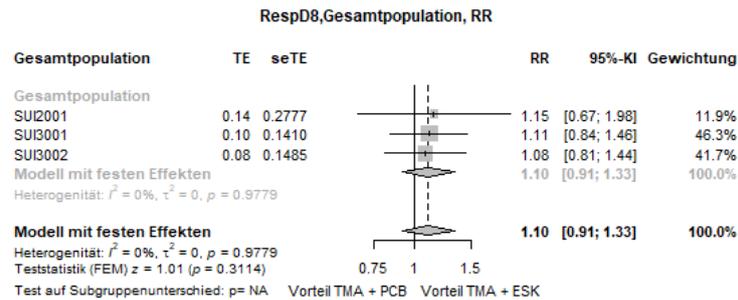
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)



Quelle: (117)

Abbildung 4-28: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 4 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

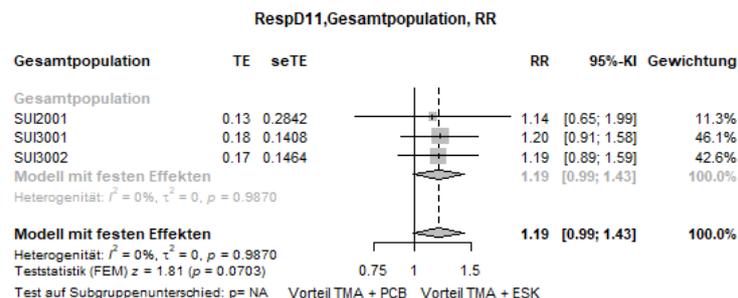
Für den Endpunkt *Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 4* zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,954$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-28 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,21 [0,96; 1,51] ($p=0,105$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-29: Metaanalyse für *Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen* zu Tag 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

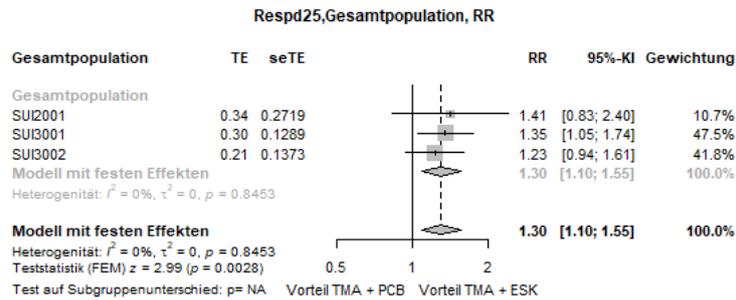
Für den Endpunkt *Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen* zu Tag 8 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,978$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-29 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,10 [0,91; 1,33] ($p=0,311$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-30: Metaanalyse für *Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen* zu Tag 11 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

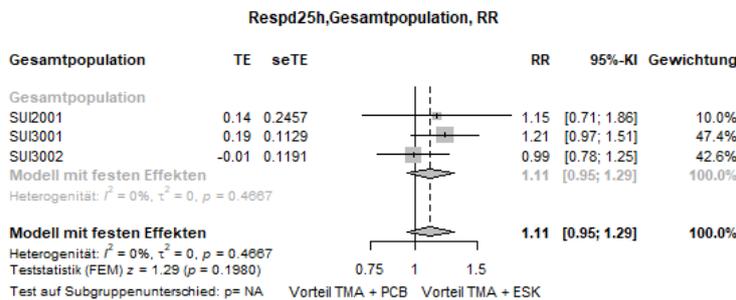
Für den Endpunkt *Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen* zu Tag 11 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,987$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-30 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,19 [0,99; 1,43] ($p<0,070$).

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Quelle: (117)

Abbildung 4-31: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

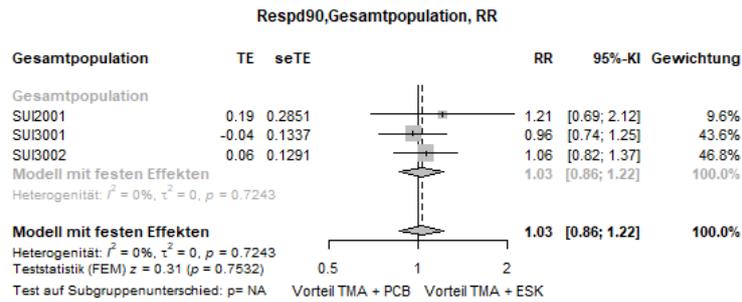
Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 25 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,845$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-31 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,30 [1,10; 1,55] ($p=0,003$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-32: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 25+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen zu Tag 25+4h zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,467$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-32 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,11 [0,95; 1,29] ($p=0,198$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-33: Metaanalyse für *Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen* zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt *Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen* zu Tag 90 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,724$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-33 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,03 [0,86; 1,22] ($p=0,753$).

4.3.1.3.1.3.3 Zeit bis zum Ansprechen

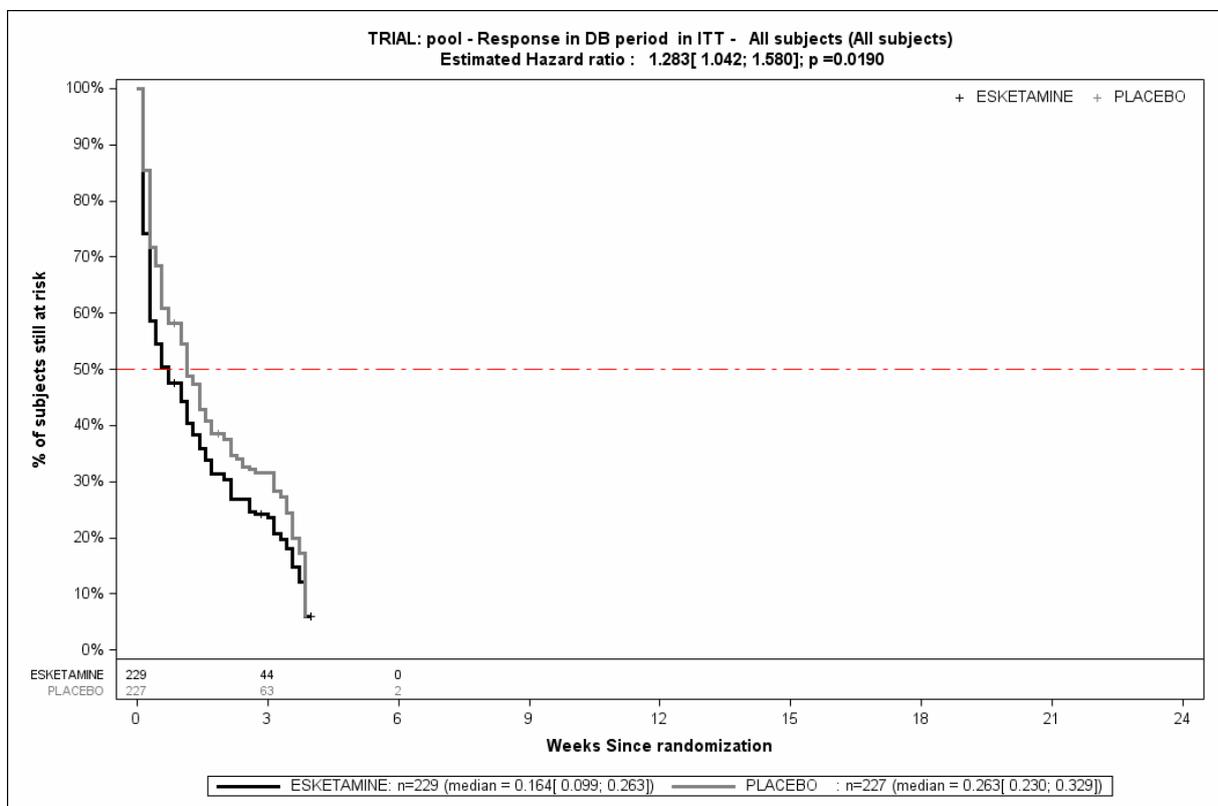
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB)					
SUI3001& SUI3002	184/229 (80,3%)	4,87 [3,04; 7,91] ^d	172/227 (75,8%)	7,91 [7,00; 10,04] ^d	1,28 [1,04; 1,58] p=0,0190
SUI3001	96/114 (84,2%)	4,87 [2,13; 7,91] ^d	82/112 (73,2%)	7,91 [4,87; 14,00] ^d	1,32 [0,98; 1,77] p=0,0676
SUI3002	88/115 (76,5%)	4,87 [2,13; 7,91] ^d	90/115 (78,3%)	9,13 [4,87; 10,96] ^d	1,26 [0,94; 1,69] p=0,1251
SUI2001	28/36 (77,8%)	2,13 [2,13; 3,96] ^d	24/32 (75,0%)	7,00 [2,13; 11,87] ^d	1,33 [0,77; 2,30] p=0,3019
Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU)					
SUI3001& SUI3002	197/229 (86,0%)	4,87 [2,13; 7,91] ^d	191/227 (84,1%)	7,91 [7,00; 10,04] ^d	1,24 [1,02; 1,52] p=0,0319
SUI3001	100/114 (87,7%)	4,87 [2,13; 7,91] ^d	92/112 (82,1%)	7,91 [4,87; 14,00] ^d	1,26 [0,95; 1,67] p=0,1129
SUI3002	97/115 (84,3%)	4,87 [2,13; 7,91] ^d	99/115 (86,1%)	7,91 [4,87; 10,96] ^d	1,23 [0,93; 1,62] p=0,1557
SUI2001	30/36 (83,3%)	2,13 [2,13; 2,13] ^d	25/32 (78,1%)	7,00 [2,13; 11,87] ^d	1,29 [0,75; 2,21] p=0,3521
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. d: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 184 Ereignisse (80,3%) und im Kontrollarm 172 Ereignisse (75,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,87 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,28 [1,04; 1,58] p=0,0190).

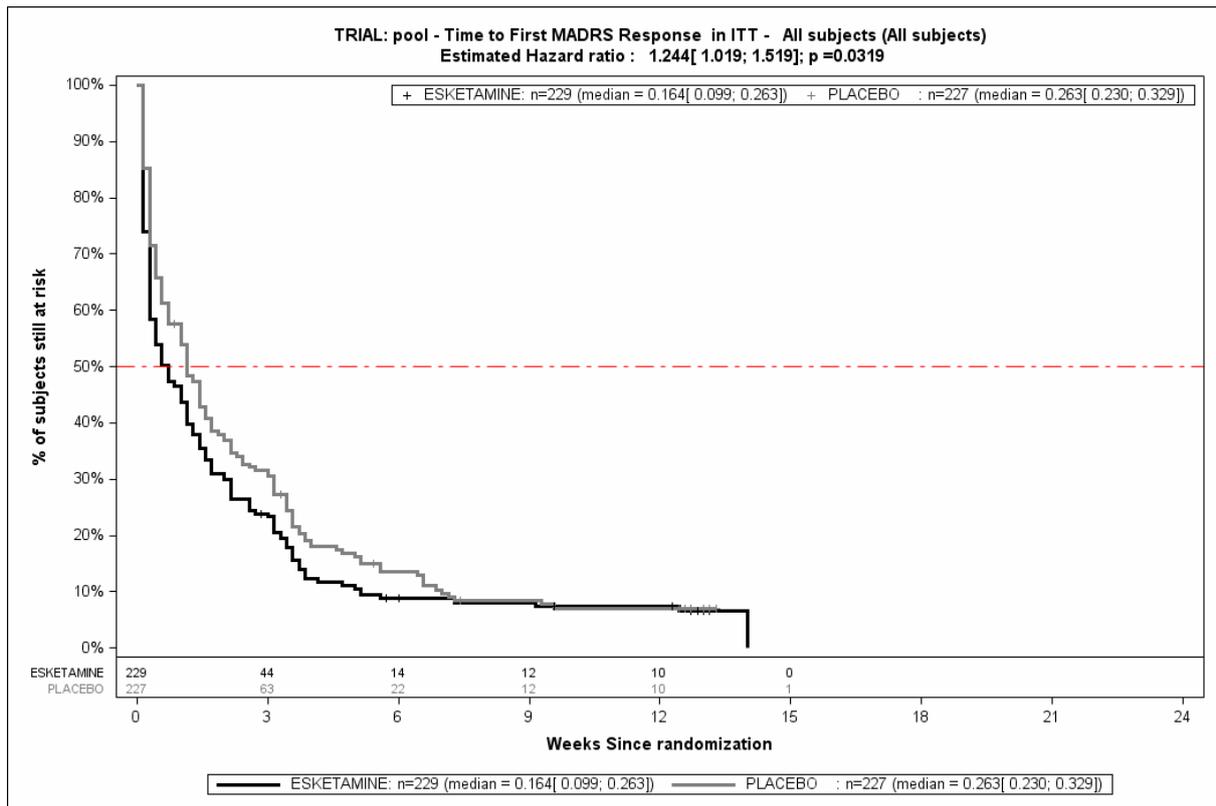
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 197 Ereignisse (86,0%) und im Kontrollarm 191 Ereignisse (84,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,87 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,24 [1,02; 1,52] p=0,0319).



Quelle: (113)

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

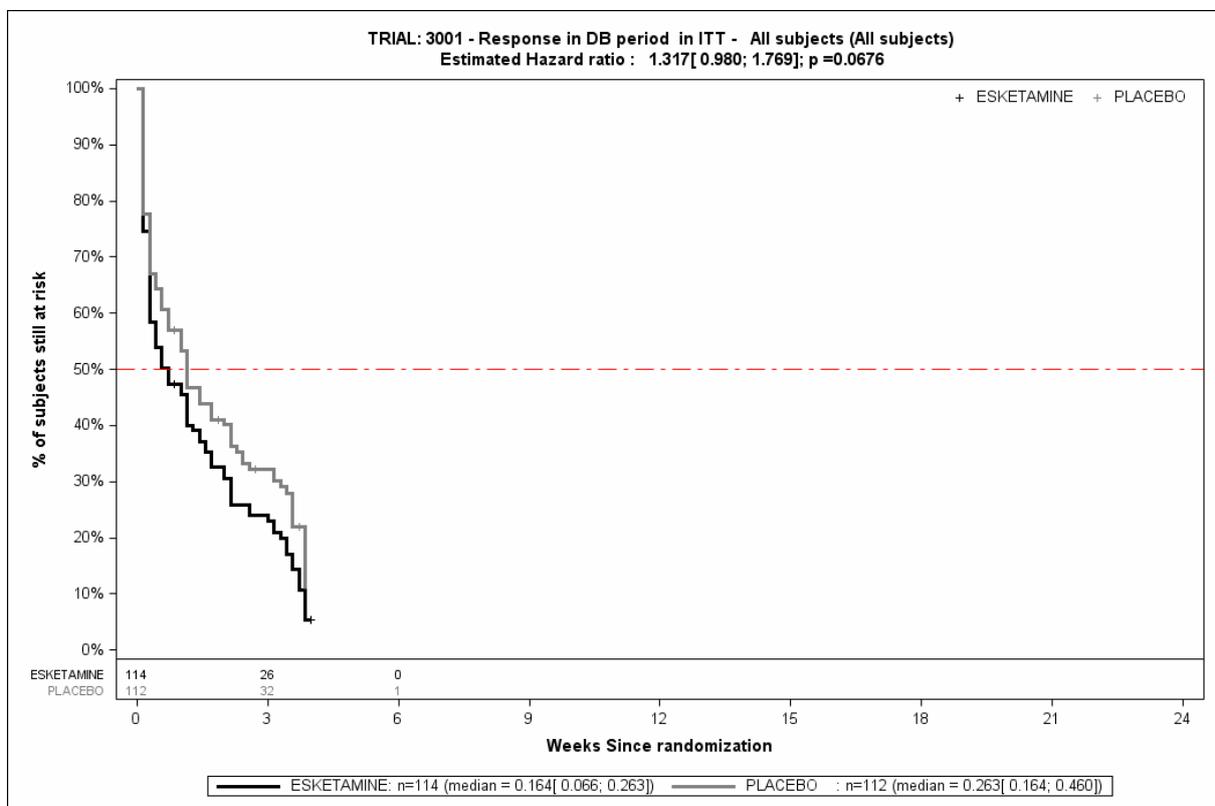
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 96 Ereignisse (84,2%) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (73,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,87 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,98; 1,77] p=0,0676).

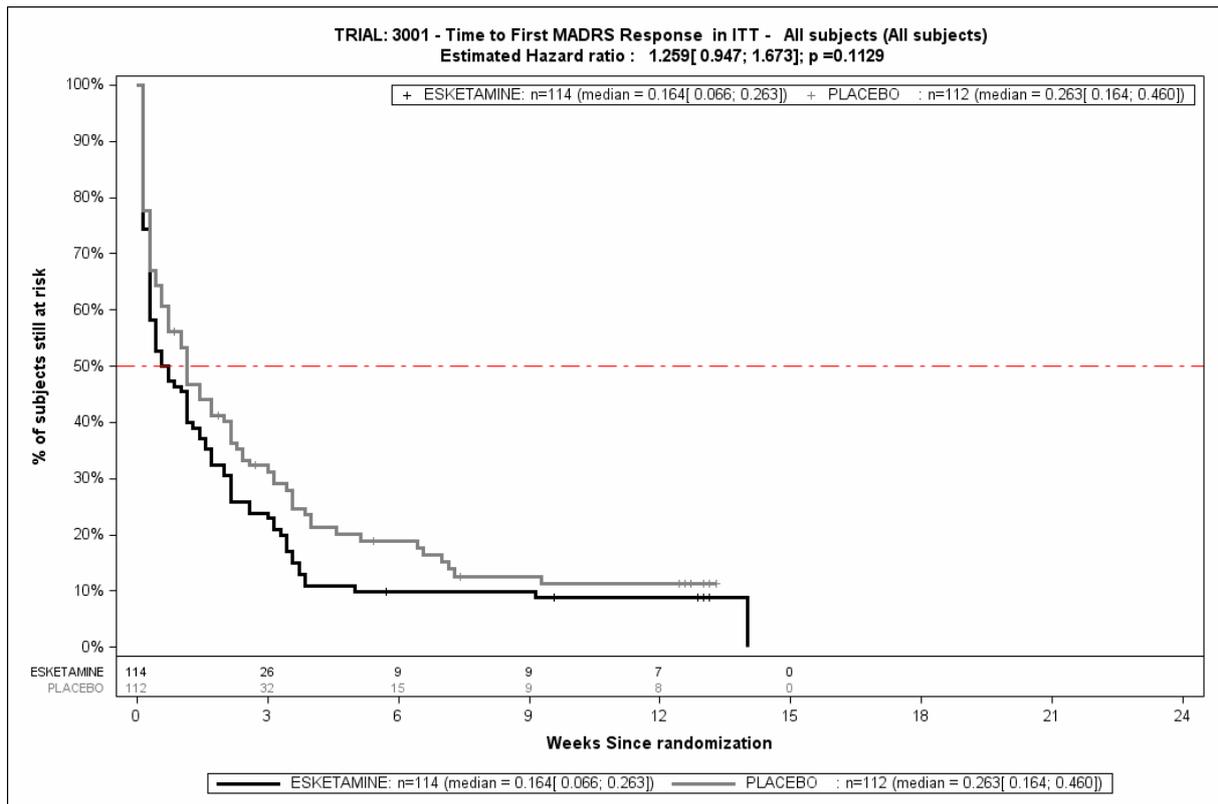
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 100 Ereignisse (87,7%) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (82,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,87 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,95; 1,67] p=0,1129).



Quelle: (114)

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3001, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

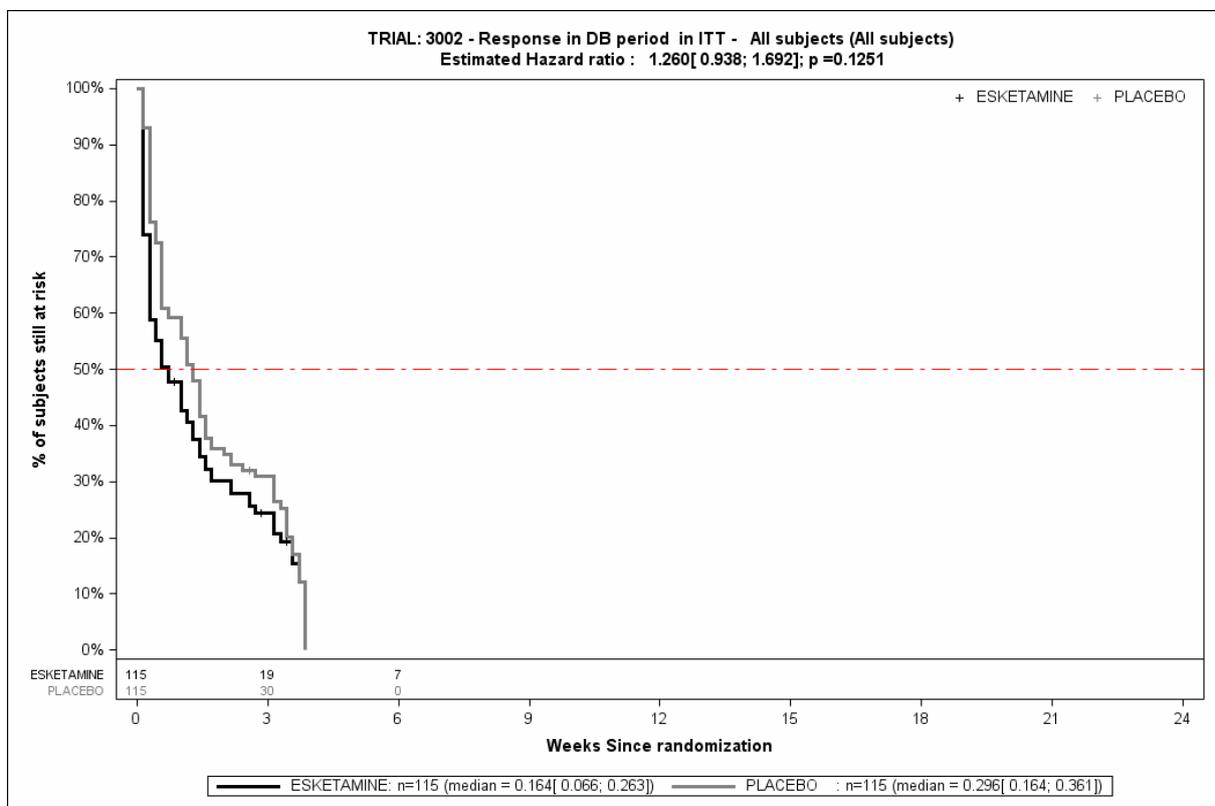
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 88 Ereignisse (76,5%) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (78,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,87 Tage im Behandlungsarm und 9,13 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [0,94; 1,69] p=0,1251).

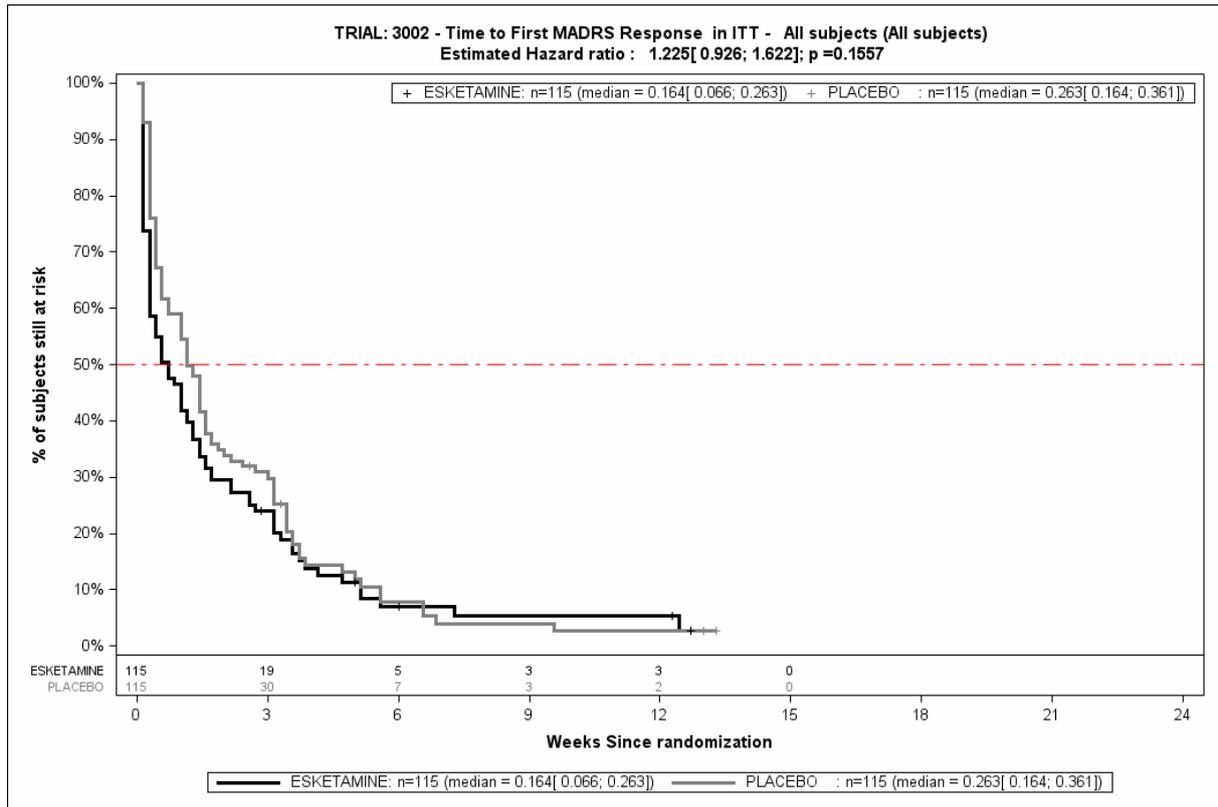
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 97 Ereignisse (84,3%) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (86,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,87 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,93; 1,62] p=0,1557).



Quelle: (115)

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3002, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

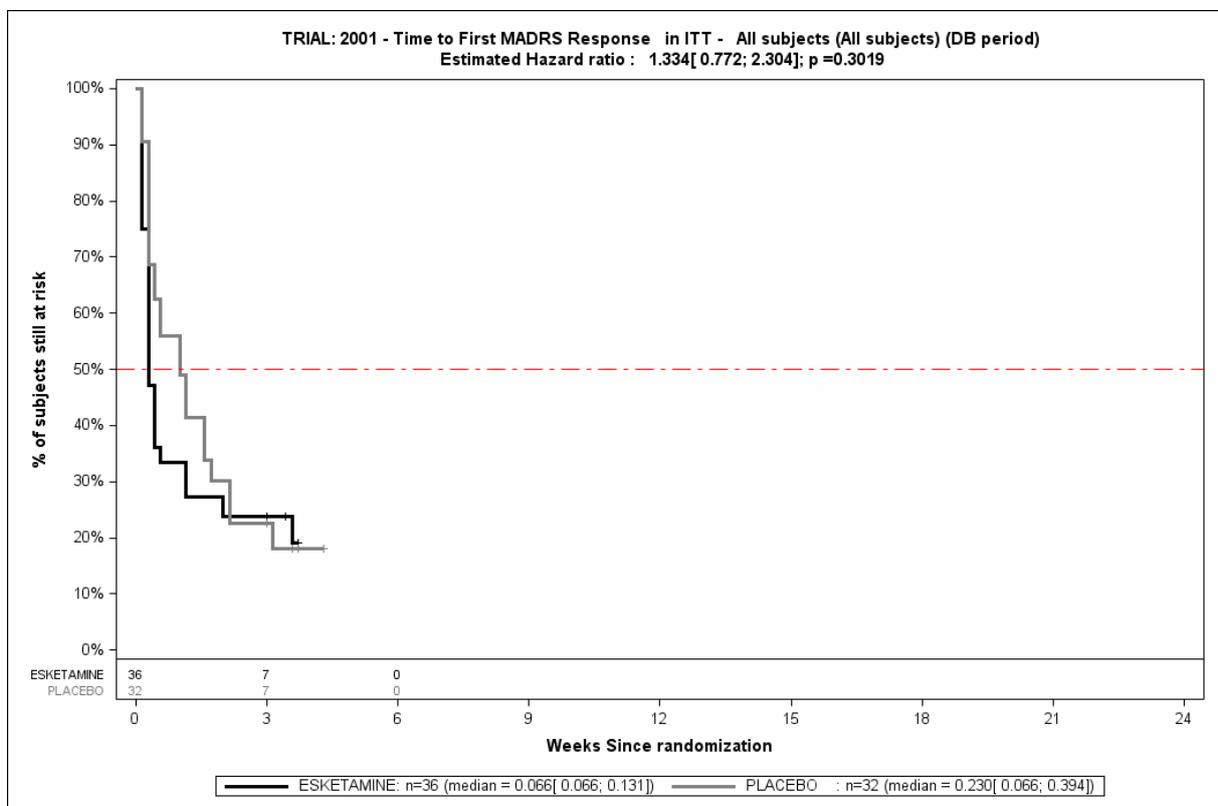
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3002, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 28 Ereignisse (77,8%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (75,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,13 Tage im Behandlungsarm und 7,00 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,77; 2,30] p=0,3019).

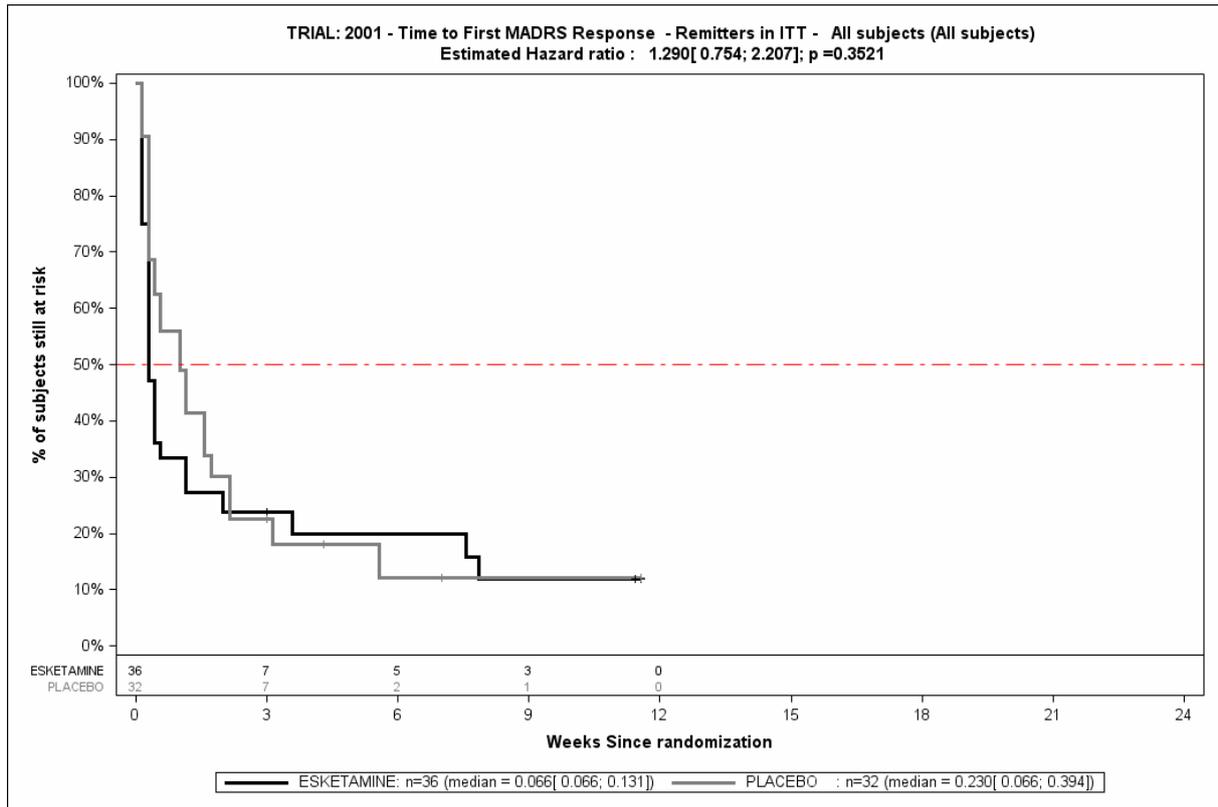
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 30 Ereignisse (83,3%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (78,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,13 Tage im Behandlungsarm und 7,00 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,75; 2,21] p=0,3521).



Quelle: (116)

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI2001, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (116)

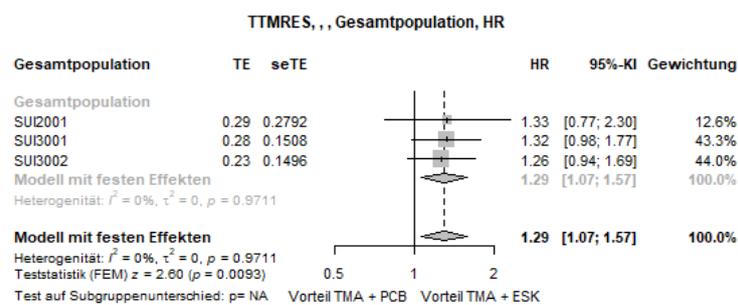
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI2001, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

4.3.1.3.1.3.4 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – Zeit bis zum Ansprechen

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

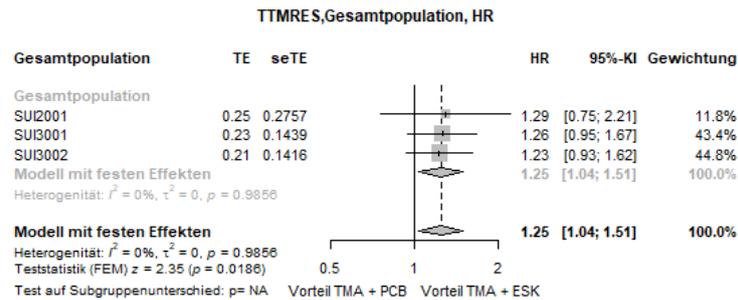
Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen, aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier, als Sensitivitätsanalyse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit inhaltlich zusammengefasst werden können. Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ist in allen drei Studien identisch operationalisiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.



Quelle: (117)

Abbildung 4-42: Metaanalyse für *Zeit bis zum Ansprechen* bis zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* bis zu Tag 25 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,971$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-42 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,29 [1,07; 1,57] ($p=0,009$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-43: Metaanalyse für *Zeit bis zum Ansprechen* bis zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt *Zeit bis zum Ansprechen* bis zu Tag 90 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,986$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-43 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,25 [1,04; 1,51] ($p=0,019$).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore

Tabelle 4-37: Operationalisierung der Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Die MADRS ist ein in der Depression validiertes Instrument, das die Symptomveränderung misst und den Schweregrad der depressiven Erkrankung quantifizieren kann.</p> <p>Um eine unverzerrte Beurteilung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wird die MADRS in den Studien durch unabhängiges Personal, welches keine Einsicht in Sicherheitsendpunkte haben darf, erhoben und ausgewertet. Dieses hat das Interview telefonisch unter Heranziehen eines strukturierten Interviewleitfadens (SIGMA) durchgeführt. Es ist ausgeschlossen, dass das bewertende Personal für die klinische Versorgung der Patienten verantwortlich ist.</p> <p>Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. In den Studien SUI 3001 und SUI3002 wird die MADRS mit verschiedenen Erinnerungszeiträumen durchgeführt. Die Zeitpunkte für die Erhebung der MADRS und dazugehörigen Erinnerungszeiträume sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erinnerungszeitraum: 7 Tage: <ul style="list-style-type: none"> ○ Follow-up Phase: Tag 46, Tag 53, Tag 67, Tag 90 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie Remote Kontakt Tag 90 • Erinnerungszeitraum seit letzter Erhebung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 4, Tag 8, Tag 11, Tag 15, Tag 18, Tag 22 und Tag 25 bzw. beim frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung und Remote Kontakt am Ende der doppelblinden Behandlungsphase ○ Follow-up Phase: Tag 28 (Remote Kontakt), Tag 32, Tag 35 (Remote Kontakt) und Tag 39 • Erinnerungszeitraum: 4 Stunden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1+4h (4 Stunden nach Dosisgabe) und Tag 25 (4 Stunden nach Dosisgabe) • Erinnerungszeitraum: 24 Stunden): <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 2 <p>Für die gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für die Veränderung des MADRS Gesamtscores die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung gegenüber Baseline wird mittels einer Mittelwertdifferenz aus der Auswertung einer MMRM-Analyse dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1+4h und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25, Tag 25+4h^a und Tag 90. <p>Zur Veranschaulichung der Wirkung von Esketamin auf jegliche depressive Symptomatik, die durch Esketamin abgedeckt ist, wird zusätzlich die Veränderung der MADRS-Einzelitems 1 bis 10 graphisch dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
SUI2001	<p>Die MADRS ist ein in der Depression validiertes Instrument, das die Symptomveränderung misst und den Schweregrad der depressiven Erkrankung quantifizieren kann.</p> <p>Um eine unverzerrte Beurteilung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde die MADRS in der Studie durch unabhängiges Personal, welches keine Einsicht in Sicherheitsendpunkte haben durfte, erhoben und ausgewertet. Dieses hat das Interview telefonisch unter Heranziehen eines strukturierten Interviewleitfadens (SIGMA) durchgeführt. Es war ausgeschlossen, dass das bewertende Personal für die klinische Versorgung der Patienten verantwortlich war.</p> <p>Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. In der Studie SUI 2001 wurde die MADRS mit einem Erinnerungszeitraum „der letzten 7 Tage“ sowie „seit der letzten Erhebung“ durchgeführt. Die Zeitpunkte für die Erhebung der MADRS und dazugehörigen Erinnerungszeiträume sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erinnerungszeitraum: 7 Tage <ul style="list-style-type: none"> ○ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 81 • Erinnerungszeitraum: seit letzter Erhebung <ul style="list-style-type: none"> ○ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1+4h (4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Für die Studie SUI2001 werden für die Veränderung des MADRS Gesamtscores die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung gegenüber Baseline wird mittels einer Mittelwertdifferenz aus der Auswertung einer MMRM-Analyse dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1+4h und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25, Tag 25+4h^a und Tag 81. <p>Zur Veranschaulichung der Wirkung von Esketamin auf jegliche depressive Symptomatik, die durch Esketamin abgedeckt ist, wird zusätzlich die Veränderung der MADRS-Einzelitems 1 bis 10 graphisch dargestellt.</p>
<p>¹ Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als potentiell verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COX: Cox-Proportional Hazards-Funktion; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SIGMA: Structured Interview Guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</p> <p>Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80, 97, 98, 112)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist sowohl für die Studien SUI3001 und SUI3002 als auch für die Studie SUI2001 niedrig. Bei der Erhebung der MADRS wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die die MADRS durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. In den Studien SUI3001 und SUI3002 waren die Rater der MADRS-Bewertung nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer der Studien SUI3001 und SUI3002 wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die keine MADRS Rater waren. Alle MADRS-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für MADRS-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential aller MADRS-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Um die Aussagekraft der MADRS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. Die Rücklaufquoten für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 einzeln, sowie die Rücklaufquoten der gepoolten Daten der Studien SUI3001&SUI3002 sind in Kapitel 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

Die Rücklaufquote für die Erhebung der MADRS liegt für beide Therapiearme in den Studien SUI3001 und SUI3002 während der doppelblinden Phase und der Follow-Up Phase über 70 Prozent (siehe Tabelle 4-24, Tabelle 4-25). Die Rücklaufquote für die Erhebung der MADRS liegt für beide Therapiearme in der Studie SUI2001 während der doppelblinden Phase und der Follow-Up Phase über 60 Prozent (siehe Tabelle 4-26).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h										
SUI3001& SUI3002	222	40,33 (5,60)	27,84 (0,62)	-12,55 (0,62)	224	40,41 (6,04)	31,22 (0,62)	-9,17 (0,62)	-3,38 [-5,05; -1,71] p<0,0001	-0,36 [-0,55; -0,18]
SUI3001	110	41,21 (5,87)	28,37 (0,94)	-12,76 (0,94)	112	40,97 (6,29)	31,00 (0,93)	-10,13 (0,93)	-2,63 [-5,15; -0,11] p=0,0407	-0,27 [-0,53; 0,00]
SUI3002	112	39,46 (5,19)	27,22 (0,82)	-12,39 (0,82)	112	39,86 (5,76)	31,38 (0,84)	-8,23 (0,84)	-4,16 [-6,38; -1,94] p=0,0003	-0,47 [-0,74; -0,21]
SUI2001	35	38,46 (6,17)	25,78 (1,57)	-12,69 (1,57)	31	38,77 (7,02)	31,59 (1,75)	-6,89 (1,75)	-5,80 [-10,18; -1,42] p=0,0104	-0,60 [-1,10; -0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 2										
SUI3001& SUI3002	221	40,33 (5,60)	24,58 (0,71)	-15,80 (0,71)	222	40,41 (6,04)	28,18 (0,71)	-12,21 (0,71)	-3,59 [-5,51; -1,67] p=0,0003	-0,34 [-0,53; -0,15]
SUI3001	111	41,21 (5,87)	25,42 (1,02)	-15,70 (1,02)	111	40,97 (6,29)	29,13 (1,00)	-12,00 (1,00)	-3,71 [-6,44; -0,98] p=0,0081	-0,35 [-0,61; -0,08]
SUI3002	110	39,46 (5,19)	23,67 (0,99)	-15,94 (0,99)	111	39,86 (5,76)	27,17 (1,01)	-12,45 (1,01)	-3,50 [-6,21; -0,78] p=0,0119	-0,33 [-0,60; -0,07]
SUI2001	35	38,46 (6,17)	19,90 (1,99)	-18,58 (1,99)	31	38,77 (7,02)	27,88 (2,18)	-10,60 (2,18)	-7,98 [-13,64; -2,32] p=0,0066	-0,66 [-1,16; -0,16]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Effekte und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Modell berücksichtigt wird
 b: Dargestellt anhand von Hedges'g.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Quelle: (113-116)

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -3,38 [-5,05; -1,71]; $p < 0,0001$).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -3,59 [-5,51; -1,67]; $p = 0,0003$).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -2,63 [-5,15; -0,11]; $p = 0,0407$).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -3,71 [-6,44; -0,98]; $p = 0,0081$).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -4,16 [-6,38; -1,94]; $p = 0,0003$).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -3,50 [-6,21; -0,78]; $p = 0,0119$).

SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -5,80 [-10,18; -1,42]; $p = 0,0104$).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -7,98 [-13,64; -2,32]; $p = 0,0066$).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 4										
SUI3001& SUI3002	216	40,33 (5,60)	22,46 (0,74)	-17,93 (0,74)	221	40,41 (6,04)	25,63 (0,74)	-14,76 (0,74)	-3,17 [-5,20; -1,15] p=0,0022	-0,29 [-0,48; -0,10]
SUI3001	109	41,21 (5,87)	22,78 (1,05)	-18,35 (1,05)	110	40,97 (6,29)	27,39 (1,03)	-13,74 (1,03)	-4,61 [-7,43; -1,79] p=0,0015	-0,42 [-0,69; -0,15]
SUI3002	107	39,46 (5,19)	22,09 (1,07)	-17,53 (1,07)	111	39,86 (5,76)	23,83 (1,08)	-15,79 (1,08)	-1,74 [-4,67; 1,19] p=0,2420	-0,15 [-0,42; 0,11]
SUI2001	24	38,46 (6,17)	19,36 (2,21)	-19,11 (2,21)	25	38,77 (7,02)	24,29 (2,36)	-14,18 (2,36)	-4,93 [-11,17; 1,31] p=0,1188	-0,43 [-1,00; 0,14]
Veränderung der MADRS zu Tag 8										
SUI3001& SUI3002	203	40,33 (5,60)	20,93 (0,77)	-19,46 (0,77)	213	40,41 (6,04)	23,43 (0,76)	-16,96 (0,76)	-2,50 [-4,59; -0,41] p=0,0191	-0,23 [-0,42; -0,03]
SUI3001	104	41,21 (5,87)	22,10 (1,13)	-19,03 (1,13)	108	40,97 (6,29)	24,57 (1,11)	-16,55 (1,11)	-2,47 [-5,51; 0,57] p=0,1104	-0,21 [-0,48; 0,06]
SUI3002	99	39,46 (5,19)	19,60 (1,06)	-20,02 (1,06)	105	39,86 (5,76)	22,24 (1,06)	-17,38 (1,06)	-2,64 [-5,53; 0,26] p=0,0737	-0,25 [-0,52; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI2001	31	38,46 (6,17)	18,55 (1,86)	-19,92 (1,86)	29	38,77 (7,02)	22,98 (2,03)	-15,49 (2,03)	-4,43 [-9,66; 0,81] p=0,0960	-0,41 [-0,92; 0,10]
Veränderung der MADRS zu Tag 11										
SUI3001& SUI3002	195	40,33 (5,60)	19,30 (0,77)	-21,09 (0,77)	202	40,41 (6,04)	21,68 (0,76)	-18,71 (0,76)	-2,38 [-4,47; -0,30] p=0,0251	-0,22 [-0,42; -0,02]
SUI3001	100	41,21 (5,87)	20,32 (1,06)	-20,80 (1,06)	103	40,97 (6,29)	23,08 (1,05)	-18,05 (1,05)	-2,75 [-5,61; 0,11] p=0,0590	-0,26 [-0,54; 0,02]
SUI3002	95	39,46 (5,19)	18,13 (1,12)	-21,49 (1,12)	99	39,86 (5,76)	20,19 (1,11)	-19,42 (1,11)	-2,06 [-5,12; 0,99] p=0,1846	-0,19 [-0,47; 0,10]
SUI2001	25	38,46 (6,17)	15,32 (2,01)	-23,15 (2,01)	26	38,77 (7,02)	21,89 (2,12)	-16,58 (2,12)	-6,57 [-12,19; -0,94] p=0,0230	-0,62 [-1,18; -0,06]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Modell berücksichtigt wird</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-116)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 4 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -3,17 [-5,20; -1,15]; p=0,0022).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 8 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -2,50 [-4,59; -0,41]; p=0,0191).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 11 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -2,38 [-4,47; -0,30]; p=0,0251).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 4 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -4,61 [-7,43; -1,79]; p=0,0015).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,47 [-5,51; 0,57]; p=0,1104).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,75 [-5,61; 0,11]; p=0,0590).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 4 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,74 [-4,67; 1,19]; p=0,2420).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,64 [-5,53; 0,26]; p=0,0737).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,06 [-5,12; 0,99]; p=0,1846).

SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 4 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,93 [-11,17; 1,31]; p=0,1188).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,43 [-9,66; 0,81]; p=0,0960).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 11 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -6,57 [-12,19; -0,94]; p=0,0230).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25										
SUI3001& SUI3002	181	40,33 (5,60)	15,71 (0,86)	-24,68 (0,86)	180	40,41 (6,04)	18,78 (0,85)	-21,61 (0,85)	-3,07 [-5,41; -0,73] p=0,0102	-0,27 [-0,47; -0,06]
SUI3001	96	41,21 (5,87)	16,85 (1,19)	-24,28 (1,19)	92	40,97 (6,29)	19,44 (1,20)	-21,69 (1,20)	-2,59 [-5,86; 0,68] p=0,1197	-0,22 [-0,51; 0,06]
SUI3002	85	39,46 (5,19)	14,34 (1,23)	-25,27 (1,23)	88	39,86 (5,76)	18,08 (1,21)	-21,54 (1,21)	-3,73 [-7,09; -0,38] p=0,0293	-0,33 [-0,63; -0,03]
SUI2001	24	38,46 (6,17)	12,59 (2,31)	-25,88 (2,31)	22	38,77 (7,02)	21,10 (2,45)	-17,37 (2,45)	-8,51 [-15,05; -1,97] p=0,0117	-0,73 [-1,33; -0,13]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h^c										
SUI3001& SUI3002	177	40,33 (5,60)	11,92 (0,74)	-28,47 (0,74)	175	40,41 (6,04)	15,28 (0,73)	-25,11 (0,73)	-3,36 [-5,36; -1,36] p=0,0010	-0,34 [-0,56; -0,13]
SUI3001	94	41,21 (5,87)	12,33 (0,98)	-28,79 (0,98)	88	40,97 (6,29)	16,40 (0,99)	-24,73 (0,99)	-4,07 [-6,74; -1,40] p=0,0030	-0,43 [-0,72; -0,14]
SUI3002	83	39,46 (5,19)	11,44 (1,11)	-28,17 (1,11)	87	39,86 (5,76)	14,18 (1,10)	-25,43 (1,10)	-2,74 [-5,75; 0,28] p=0,0747	-0,27 [-0,57; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI2001	24	38,46 (6,17)	10,59 (2,19)	-27,88 (2,19)	24	38,77 (7,02)	17,01 (2,32)	-21,47 (2,32)	-6,42 [-12,60; -0,24] p=0,0422	-0,57 [-1,15; 0,01]
Veränderung der MADRS zu Tag 90 bzw. Tag 81*										
SUI3001& SUI3002	164	40,33 (5,60)	14,24 (0,98)	-26,12 (0,98)	165	40,41 (6,04)	14,75 (0,98)	-25,61 (0,98)	-0,51 [-3,20; 2,19] p=0,7125	-0,04 [-0,26; 0,18]
SUI3001	83	41,21 (5,87)	16,20 (1,48)	-24,91 (1,48)	79	40,97 (6,29)	15,64 (1,52)	-25,47 (1,52)	0,56 [-3,57; 4,69] p=0,7899	0,04 [-0,27; 0,35]
SUI3002	81	39,46 (5,19)	12,28 (1,28)	-27,30 (1,28)	86	39,86 (5,76)	13,87 (1,25)	-25,71 (1,25)	-1,59 [-5,06; 1,88] p=0,3671	-0,14 [-0,44; 0,17]
SUI2001	24	38,46 (6,17)	13,79 (1,78)	-24,61 (1,78)	20	38,77 (7,02)	19,01 (2,02)	-19,38 (2,02)	-5,23 [-10,20; -0,25] p=0,0395	-0,58 [-1,19; 0,03]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Modell berücksichtigt wird</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen</p> <p>*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-116)</p>										

SUI3001&3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -3,07 [-5,41; -0,73]; p=0,0102).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -3,36 [-5,36; -1,36]; p=0,0010).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,51 [-3,20; 2,19]; p=0,7125).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,59 [-5,86; 0,68]; p=0,1197).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -4,07 [-6,74; -1,40]; p=0,0030).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,56 [-3,57; 4,69]; p=0,7899).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -3,73 [-7,09; -0,38]; p=0,0293).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,74 [-5,75; 0,28]; p=0,0747).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,59 [-5,06; 1,88]; p=0,3671).

SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -8,51 [-15,05; -1,97]; p=0,0117).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -6,42 [-12,60; -0,24]; $p=0,0422$).

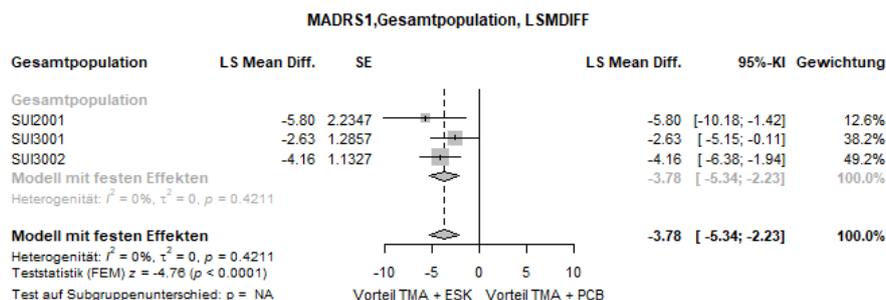
Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Tag 81 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -5,23 [-10,20; -0,25]; $p=0,0395$).

4.3.1.3.1.4.2 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore, aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier, als Sensitivitätsanalyse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit zusammengefasst werden können. Der Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore ist in allen drei Studien identisch operationalisiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

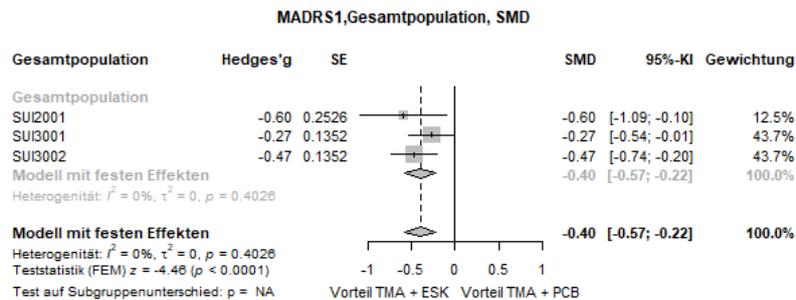
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)



Quelle: (117)

Abbildung 4-44: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 1+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

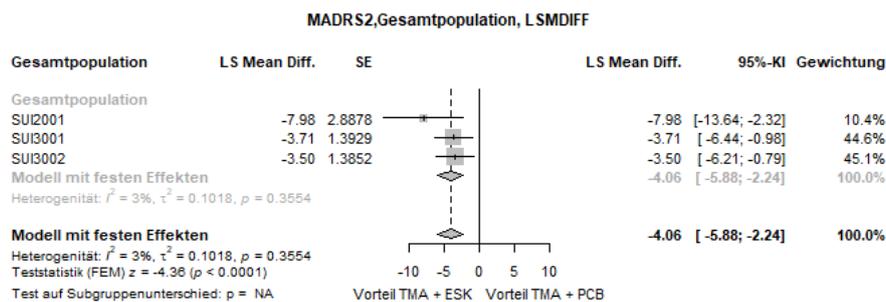
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 1+4h zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,421$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-44 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von $-3,78$ $[-5,34; -2,23]$ ($p<0,001$).



Quelle (117)

Abbildung 4-45: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 1+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

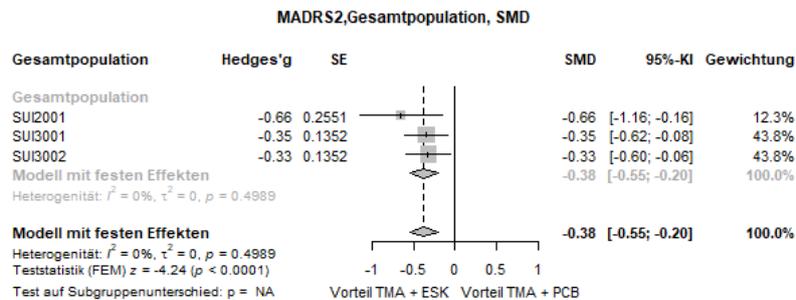
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 1+4h zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,403$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-45 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von $-0,40$ $[-0,57; -0,22]$ ($p<0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-46: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 2 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

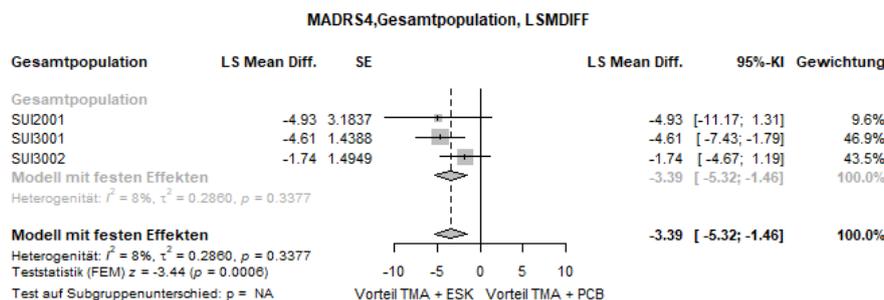
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 2 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,355$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-46 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von $-4,06$ $[-5,88; -2,24]$ ($p<0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-47: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 2 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

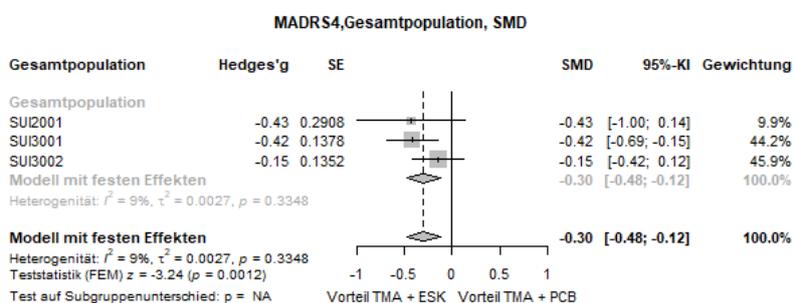
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 2 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,499$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-47 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von $-0,38$ $[-0,55; -0,20]$ ($p<0,001$).

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Quelle: (117)

Abbildung 4-48: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 4 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

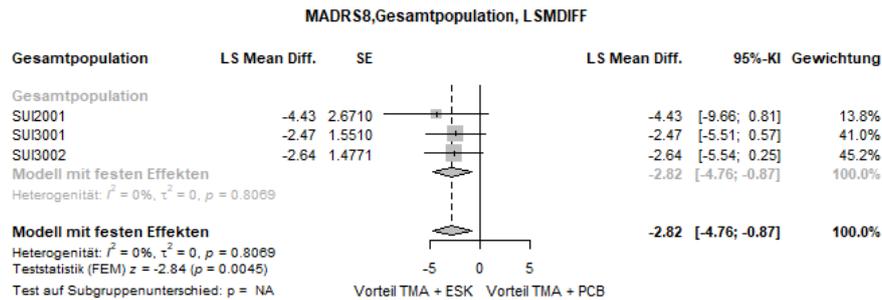
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 4 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,338$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-48 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von -3,39 [-5,32; -1,46] ($p=0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-49: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 4 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

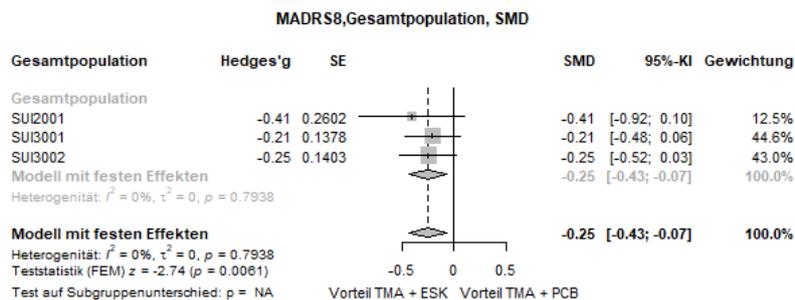
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 4 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,335$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-49 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von -0,30 [-0,48; -0,12] ($p=0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-50: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

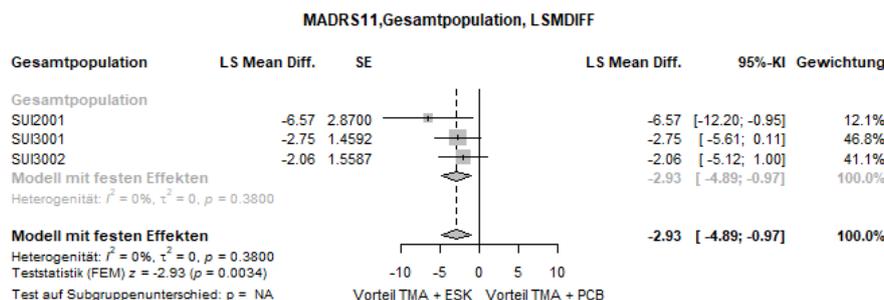
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 8 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,807$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-50 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von -2,82 [-4,76; -0,87] ($p=0,005$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-51: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

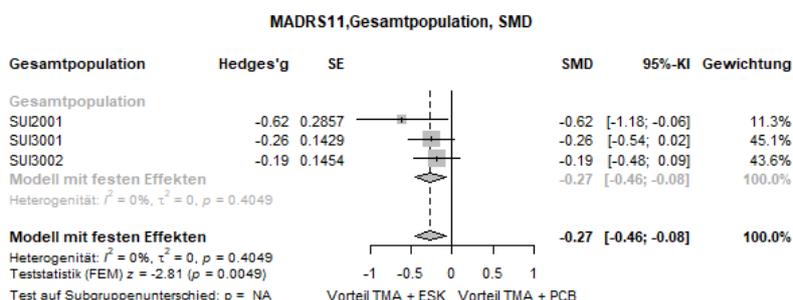
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 8 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,794$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-51 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von -0,25 [-0,43; -0,07] ($p=0,006$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-52: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 11 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

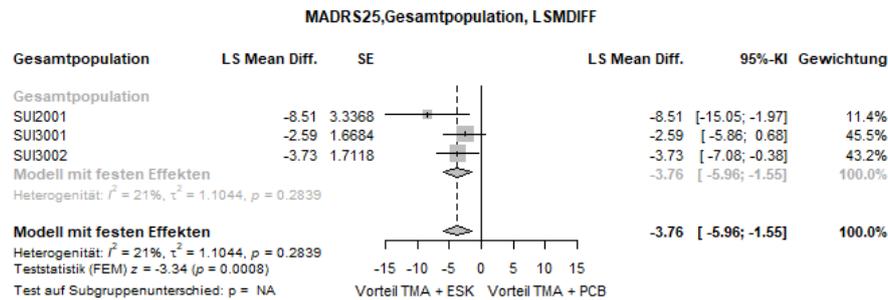
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 11 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,380$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-52 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von -2,93 [-4,89; -0,97] ($p=0,003$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-53: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 11 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

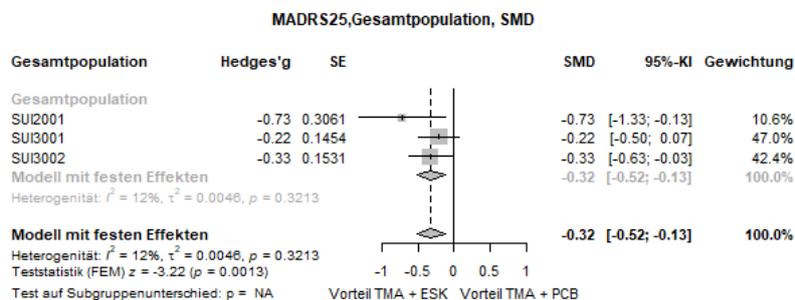
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 11 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,405$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-53 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von -0,27 [-0,46; -0,08] ($p=0,005$).

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Quelle: (117)

Abbildung 4-54: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

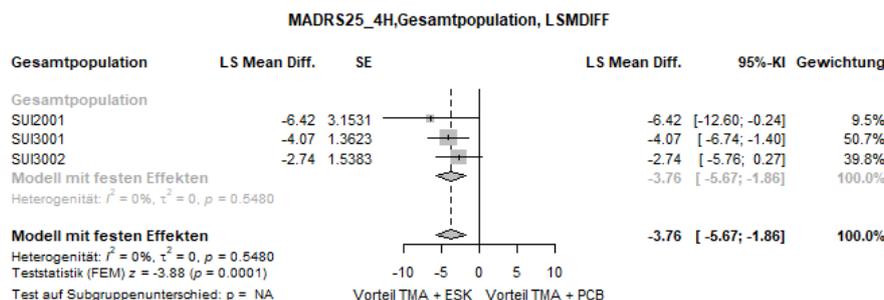
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,284$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-54 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von $-3,76 [-5,96; -1,55]$ ($p=0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-55: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

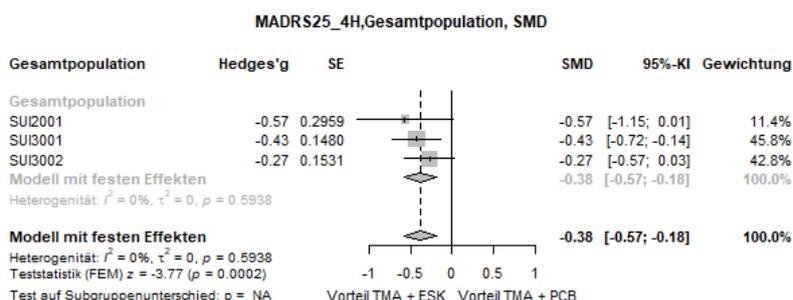
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,321$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-55 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von $-0,32 [-0,52; -0,13]$ ($p=0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-56: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

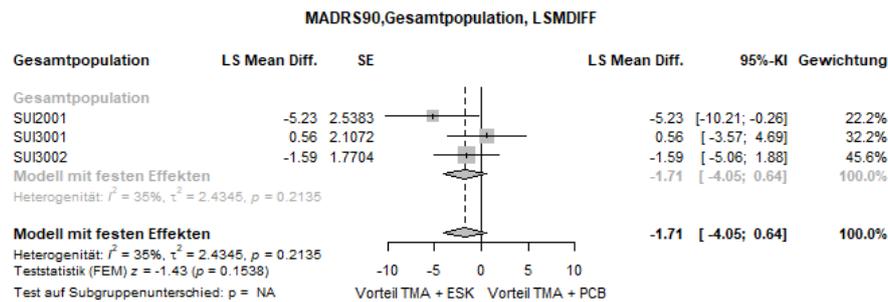
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25+4h zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,548$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-56 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von $-3,76$ $[-5,67; -1,86]$ ($p<0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-57: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25+4h aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

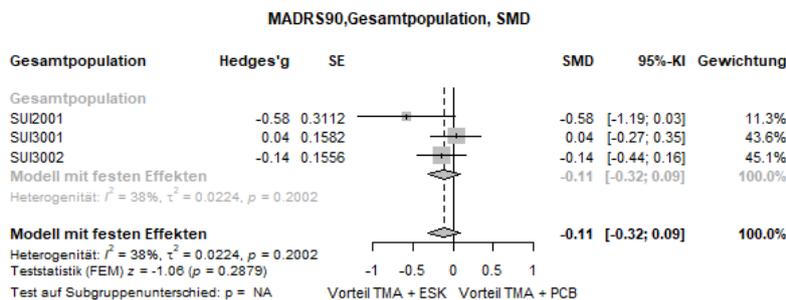
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 25+4h zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,791$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-57 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von $-0,38$ $[-0,56; -0,19]$ ($p<0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-58: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 90 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,214$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-58 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von -1,71 [-4,05; 0,64] ($p=0,154$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-59: Metaanalyse für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

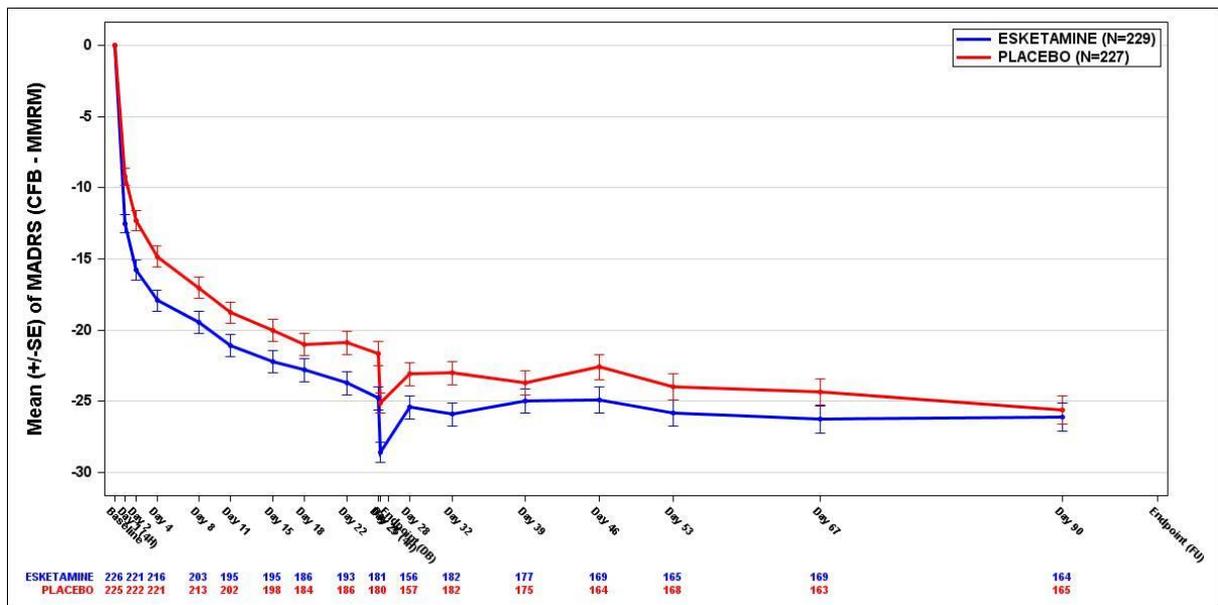
Für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore zu Tag 90 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,200$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-59 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von -0,11 [-0,32; 0,09] ($p=0,288$).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4.3 Graphische Darstellung der Einzelitems

Zur Veranschaulichung der Wirkung von Esketamin auf jegliche depressive Symptomatik, die durch Esketamin abgedeckt ist, wird zusätzlich die Veränderung des MADRS Gesamtscore sowie der MADRS-Einzelitems 1 bis 10 für die gepoolte Analyse SUI3001&SUI3002 graphisch dargestellt.

MADRS-Gesamtscore



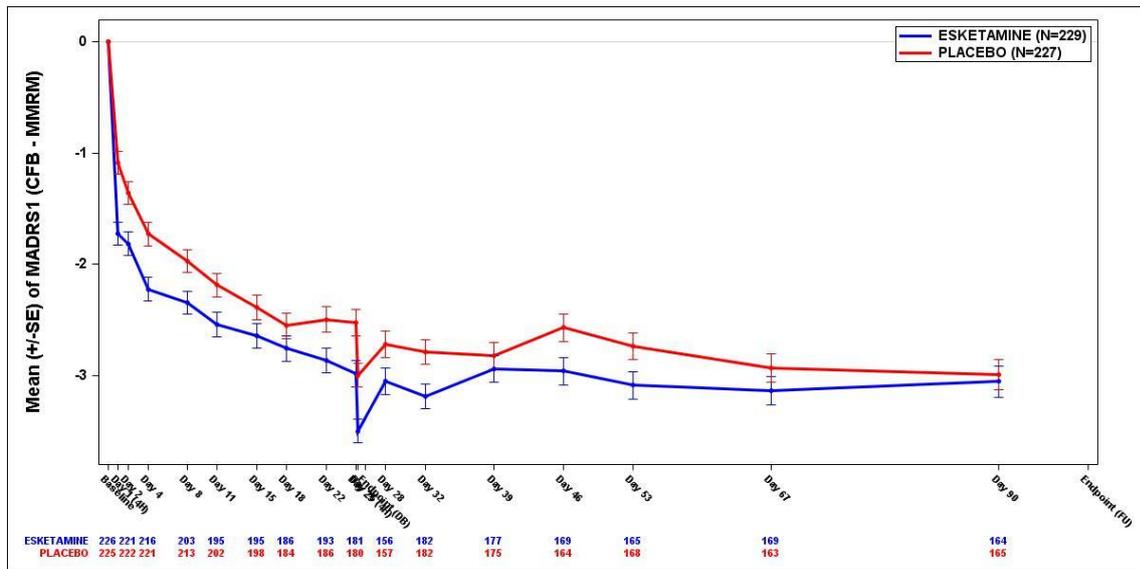
Quelle: (113)

Abbildung 4-60: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Insgesamt zeigt sich eine kontinuierliche Veränderung gegenüber Baseline zu allen Zeitpunkten zum Vorteil von Esketamin. Der Abfall der Grafik zu Tag 25+4h ist das Resultat der Messung an Tag 25 zu 4 Stunden nach Dosisgaben. Da die Messung zu 4 Stunden nach Dosisgabe nur an Tag 1 und Tag 25 durchgeführt wurde, und an Tag 25 somit zwei Messungen durchgeführt wurden, ist die zweite Messung verzerrt und nicht in einer Linie mit den anderen Ergebnissen. Diese Abweichung wäre zu jedem Zeitpunkt bei einer Messung nach Dosisgabe zu erwarten. Esketamin bzw. Placebo wurden nur bis Tag 25 gegeben, daher ist die Annäherung der beiden Graphen bis zu Tag 90 realistisch und unterstützt die Aussagen zur Wirksamkeit von Esketamin in der frühen Phase. Im nachfolgenden werden die Verläufe der Einzelitems 1 bis 10 dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Wirkung nicht durch ein Einzelsymptom stark begünstigt wird, sondern eine Wirkung auf die gesamte depressive Symptomatik zu erkennen ist.

MADRS Item 1 (beobachtbare Traurigkeit)

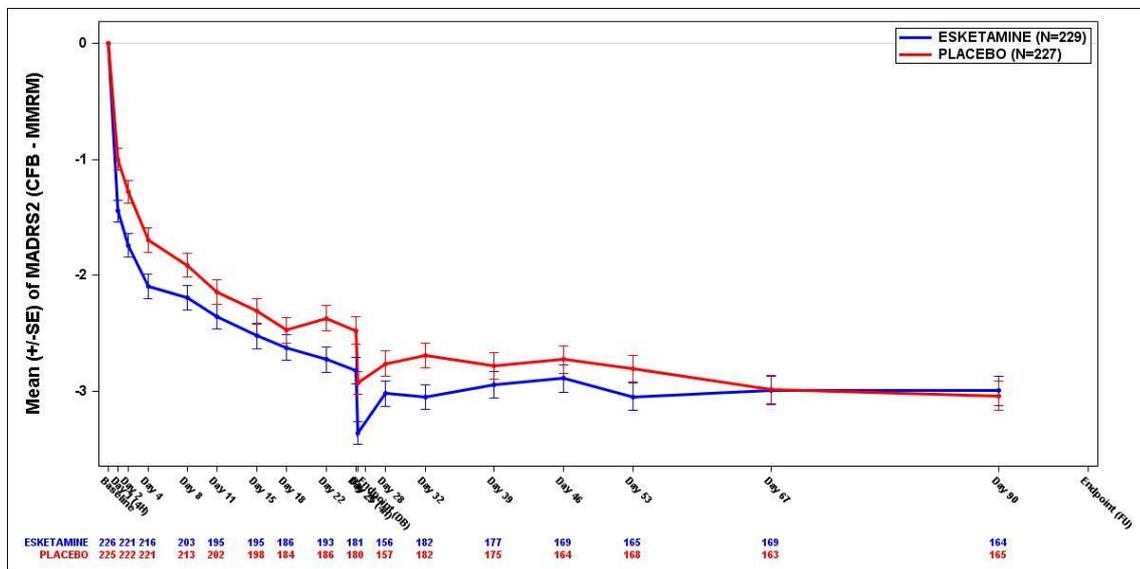


Quelle: (113)

Abbildung 4-61: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 1 (beobachtbare Traurigkeit) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

MADRS Item 2 (berichtete Traurigkeit)

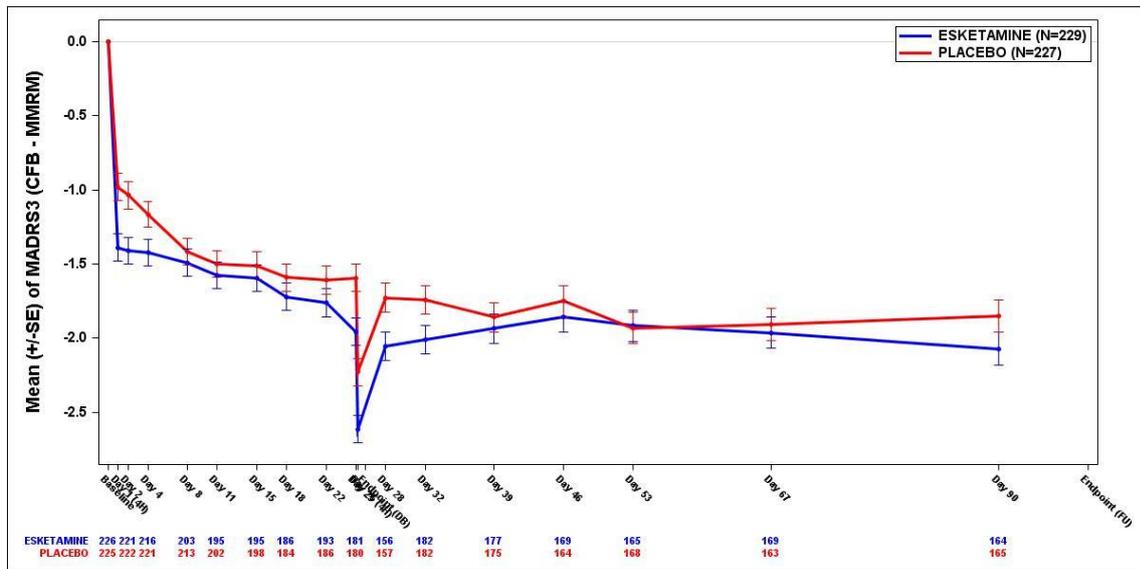


Quelle: (113)

Abbildung 4-62: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 2 (berichtete Traurigkeit) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

MADRS Item 3 (innere Anspannung)

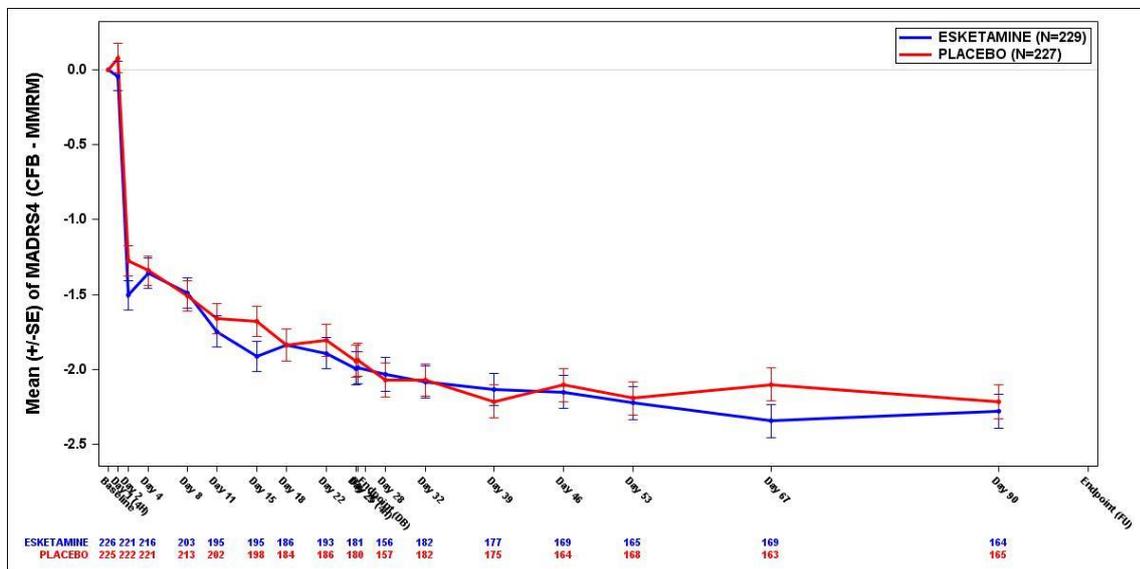


Quelle: (113)

Abbildung 4-63: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 3 (innere Anspannung) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

MADRS Item 4 (Schlaflosigkeit)

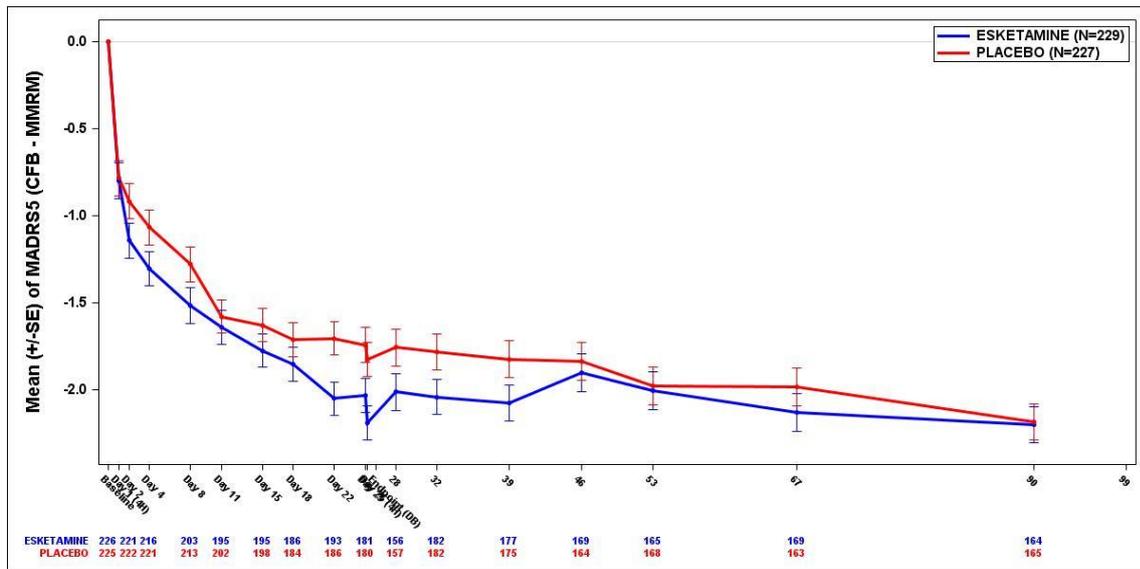


Quelle: (113)

Abbildung 4-64: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 4 (Schlaflosigkeit) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

MADRS Item 5 (Appetitverlust)

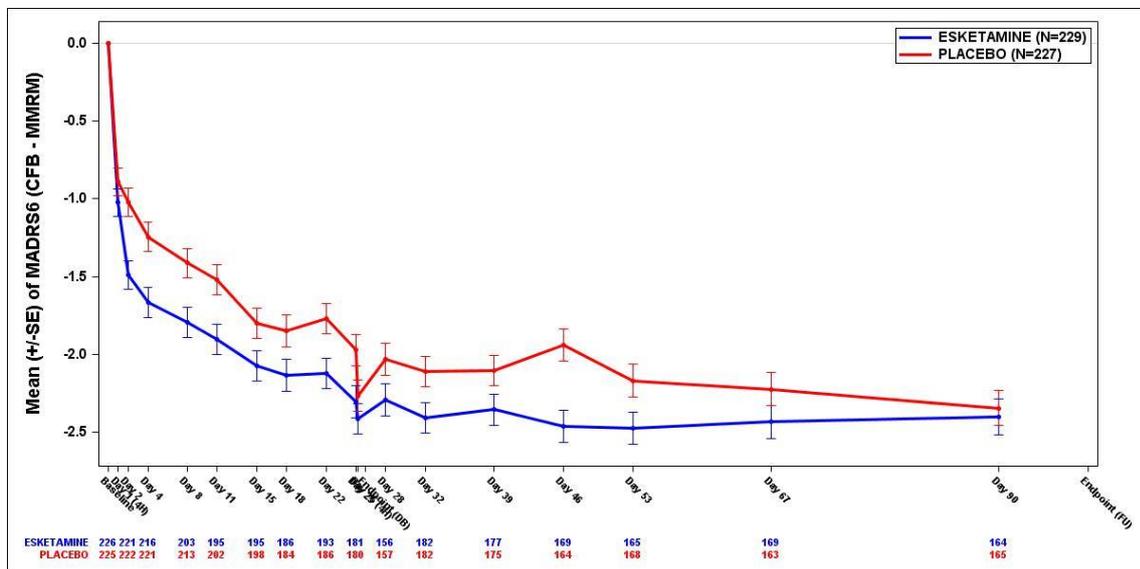


Quelle: (113)

Abbildung 4-65: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 5 (Appetitverlust) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

MADRS Item 6 (Konzentrationsschwierigkeiten)

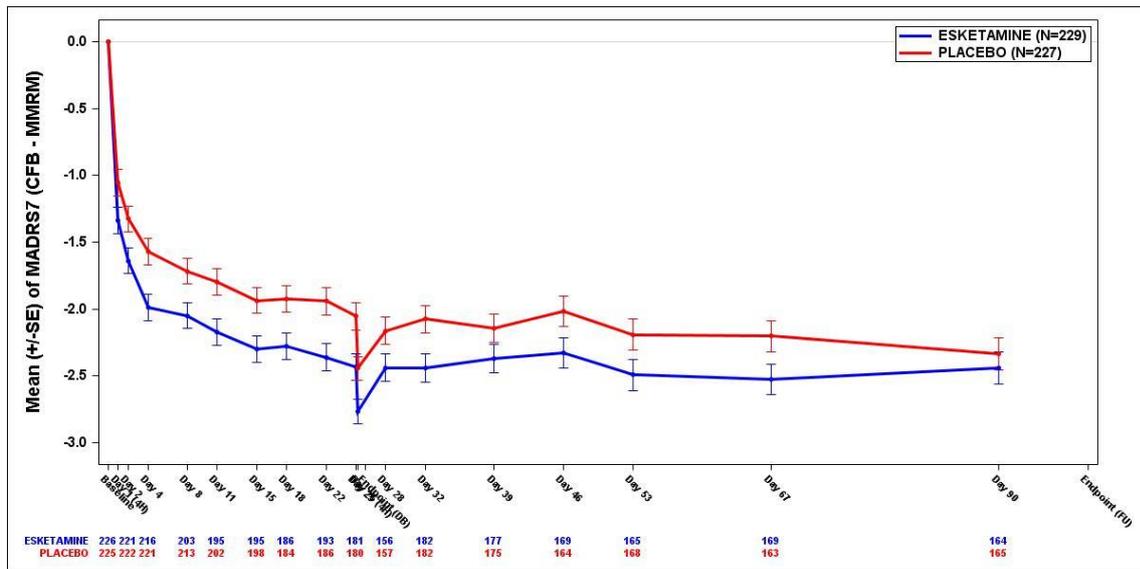


Quelle: (113)

Abbildung 4-66: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 6 (Konzentrationsschwierigkeiten) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

MADRS Item 7 (Niedergeschlagenheit)

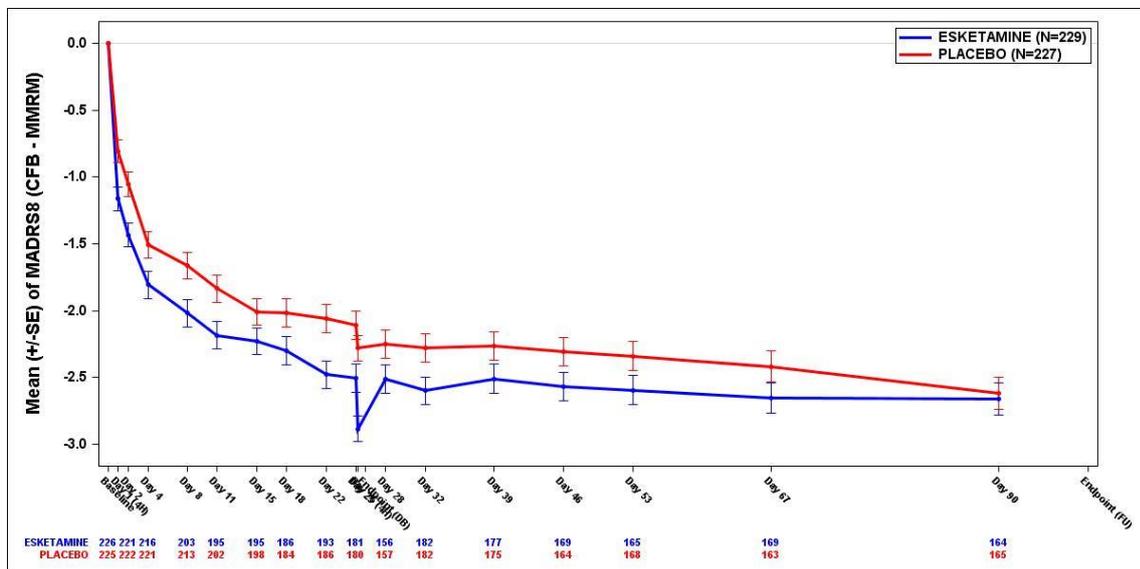


Quelle: (113)

Abbildung 4-67: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 7 (Niedergeschlagenheit) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

MADRS Item 8 (Gefühl der Gefühllosigkeit)

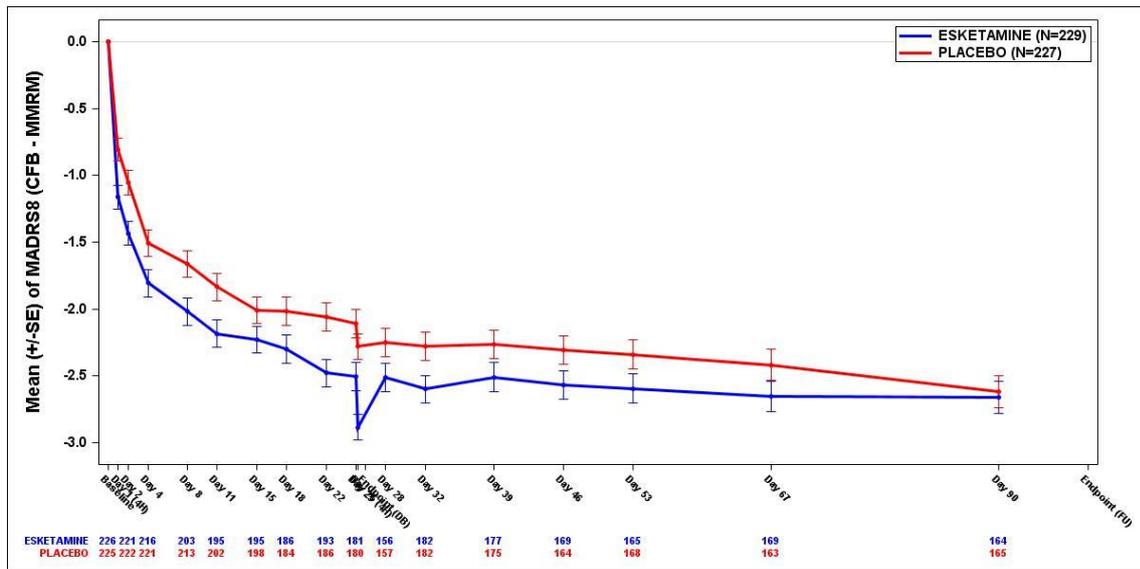


Quelle: (113)

Abbildung 4-68: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 8 (Gefühl der Gefühllosigkeit) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

MADRS Item 9 (pessimistische Gedanken)

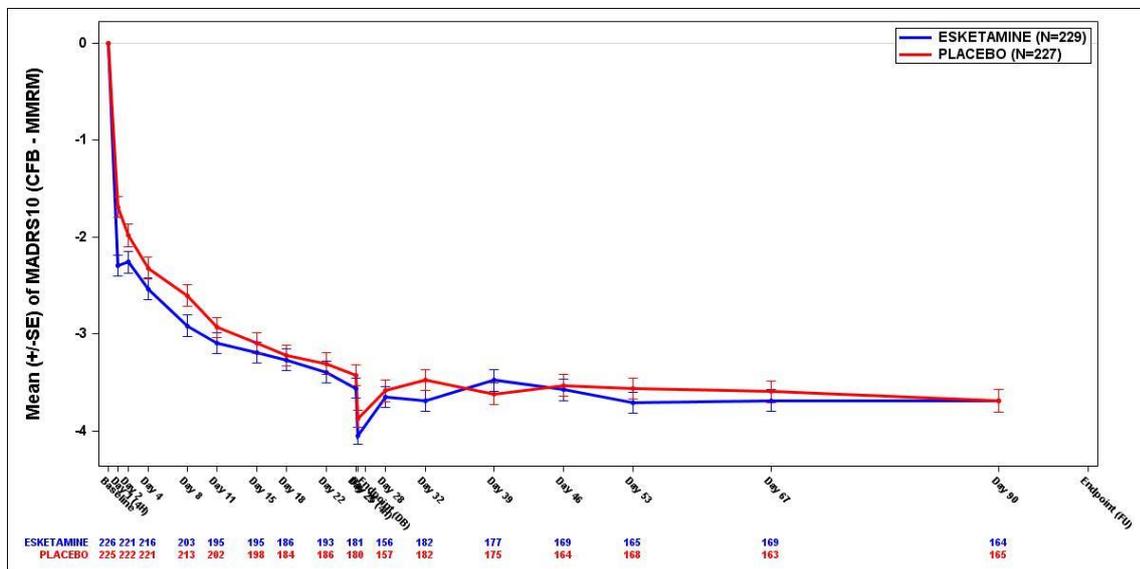


Quelle: (113)

Abbildung 4-69: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 9 (pessimistische Gedanken) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

MADRS Item 10 (Suizidgedanken)



Quelle: (113)

Abbildung 4-70: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung MADRS Item 10 (Suizidgedanken) gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Hoffnungslosigkeit gemäß BHS – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Die Beck Hopelessness Scale (BHS) ist ein patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur Messung negativer Erwartungen gegenüber der Zukunft (Pessimismus). Die BHS besteht aus 20 Wahr-Falsch-Items, die die Erwartungen des Befragten über einen 7-Tage Zeithorizont misst, indem sie entweder eine pessimistische Aussage befürworten oder eine optimistische Aussage ablehnen. Die Items werden drei Dimensionen zugeordnet: Gefühle über die Zukunft, Motivationsverlust und Zukunftserwartungen. Der BHS-Gesamtscore ist die Summe der Item-Antworten, die jeweils 0 oder 1 sein können, und kann in der Range von 0 bis 20 liegen.</p> <p>In den Studien SUI3001 und SUI3002 wurde die BHS mit einem 7-tägigen Erinnerungszeitraum angewendet. Eine niedrigere Punktzahl des BHS-Gesamtscores ist mit einer Verbesserung der Hoffnungslosigkeit zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen der BHS durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), Tag 8 und Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt • Follow-up Phase: Tag 46 und Tag 90 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Für die gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für die Hoffnungslosigkeit die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung gegenüber Baseline wird mittels einer Mittelwertdifferenz aus der Auswertung einer MMRM-Analyse dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 8 ○ zu Tag 25 und Tag 90 • Patienten mit einer Veränderung des BHS Gesamtscores um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 25 und bis zu Tag 90 <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Anteil der Patienten wird mittels CMH dargestellt. ○ Die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung wird mittels COX berechnet und dargestellt.
SUI2001	<p>Die BHS ist ein patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur Messung negativer Erwartungen gegenüber der Zukunft (Pessimismus). Die BHS besteht aus 20 Wahr-Falsch-Items, die die Erwartungen des Befragten über einen 7-Tage Zeithorizont misst, indem sie entweder eine pessimistische Aussage befürworten oder eine optimistische Aussage ablehnen. Die Items werden drei Dimensionen zugeordnet: Gefühle über die Zukunft, Motivationsverlust und Zukunftserwartungen. Der BHS-Gesamtscore ist die Summe der Item-Antworten, die jeweils 0 oder 1 sein können, und kann in der Range von 0 bis 20 liegen, wobei ein höherer Wert eine höhere Hoffnungslosigkeit repräsentiert</p> <p>In der Studien SUI2001 wurde die BHS mit einem 7-tägigen Erinnerungszeitraum angewendet, für die Erhebung zum Zeitpunkt 4 Stunden nach erster Dosisgabe wurde der Erinnerungszeitraum auf „seit der letzten Anwendung“ (hier: Baseline) angepasst.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Studie SUI2001 werden für die Hoffnungslosigkeit die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung gegenüber Baseline wird mittels einer Mittelwertdifferenz aus der Auswertung einer MMRM-Analyse dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 8 ○ zu Tag 25 und Tag 90 • Patienten mit einer Veränderung des BHS Gesamtscores um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 25 und bis zu Tag 81 <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Anteil der Patienten wird mittels CMH dargestellt. ○ Die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung wird mittels COX berechnet und dargestellt.
<p>BHS: Beck Hopelessness Scale; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COX: Cox-Proportional Hazards-Funktion; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen. Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80, 97, 98, 112)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hoffnungslosigkeit gemäß BHS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BHS: Beck Hopelessness Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist sowohl für die Studien SUI3001 und SUI3002 als auch für die Studie SUI2001 niedrig. Bei der Erhebung der BHS sind Studienärzte und Studienteilnehmer verblindet. Die Endpunkte der BHS werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential von Hoffnungslosigkeit gemäß BHS wird als niedrig eingestuft.

Um die Aussagekraft der BHS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. Es werden die Rücklaufquoten für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 einzeln, sowie die Rücklaufquoten der gepoolten Daten der Studien SUI3001&SUI3002 dargestellt (siehe Tabelle 4-44, Tabelle 4-45, Tabelle 4-46).

Tabelle 4-44: Rücklaufquote der BHS, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002, ITT-Population

	SUI3001&SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartetn	Erhalten (%)	Erwartetn	Erhalten (%)
Baseline	229	219 (95,6%)	227	221 (97,4%)
Tag 8	229	217 (94,8%)	227	216 (95,2%)
Tag 25	229	219 (95,6%)	227	221 (97,4%)
Tag 46	228	176 (77,2%)	227	177 (78,0%)
Tag 90	228	180 (78,9%)	227	183 (80,6%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population erwartet.

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.

Quelle: (113)

In der ITT-Population ist Rücklaufquote für die Erhebung der BHS zu Baseline in beiden Armen während der doppelblinden Phase oberhalb von 95% und der Follow-up Phase oberhalb von 77% (Tabelle 4-24). Die Rücklaufquoten schwanken im Zeitverlauf bis zu Tag 25 minimal, und bleiben konstant. Innerhalb der Follow-Up Phase sinken die Rücklaufquoten auf minimal 77% ab. Dabei bleiben die Rücklaufquoten konstant zwischen den beiden Armen.

Tabelle 4-45: Rücklaufquote der BHS, Studie SUI3001 und SUI3002, ITT-Population

	SUI3001				SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)						
Baseline	114	109 (95,6%)	112	111 (99,1%)	115	110 (95,7%)	115	110 (95,7%)
Tag 8	114	111 (97,4%)	112	108 (96,4%)	115	106 (92,2%)	115	108 (93,9%)
Tag 25	114	111 (97,4%)	112	110 (98,2%)	115	108 (93,9%)	115	111 (96,5%)
Tag 46	113	94 (83,2%)	112	88 (78,6%)	115	82 (71,3%)	115	89 (77,4%)
Tag 90	113	96 (85,0%)	112	90 (80,4%)	115	84 (73,0%)	115	93 (80,9%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population erwartet.

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.

Quelle: (114, 115)

Die Rücklaufquote für die Erhebung der BHS liegt für beide Therapierme in den Studien SUI3001 und SUI3002 während der doppelblinden Phase über 92 Prozent. In der Studie SUI3001 sinken die Rücklaufquoten im Zeitverlauf der Follow-Up Phase auf >80%. In der Studie SUI3002 sinken die Rücklaufquoten im Zeitverlauf der Follow-Up Phase auf >70% (siehe Tabelle 4-45). In der Studie SUI3001 bleiben die Rücklaufquoten konstant zwischen den beiden Armen, in der Studie SUI3002 sinkt die Rücklaufquote im TMA+ESK-Arm etwas mehr als im TMA-PCB-Arm.

Tabelle 4-46: Rücklaufquote der BHS, SUI2001, ITT Population

	SUI2001			
	TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartetn	Erhaltenn (%)	Erwartetn	Erhaltenn (%)
Baseline	36	33 (91,7%)	32	31 (96,9%)
Tag 1 + 4h	36	35 (97,2%)	32	31 (96,9%)
Tag 8	36	35 (97,2%)	32	31 (96,9%)
Tag 25	36	35 (97,2%)	32	31 (96,9%)
Tag 81	36	24 (66,7%)	32	19 (59,4%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population erwartet.

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.

Quelle: (116)

Die Rücklaufquote für die Erhebung der BHS liegt für beide Therapiearme in der Studie SUI2001 während der doppelblinden Phase über 96 Prozent. Im Zeitverlauf der Follow-Up Phase sinkt die Rücklaufquote auf mindestens 59 Prozent zu Tag 81 (siehe Tabelle 4-46). Die Rücklaufquoten bleiben konstant zwischen den beiden Armen.

Aufgrund der hohen Rücklaufquoten und niedrigen Schwankung bis Tag 25 wird die Verzerrung der BHS auf Basis der Rücklaufquoten als gering eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hoffnungslosigkeit gemäß BHS gegenüber Baseline für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.1 Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore gegenüber Baseline**Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 8)**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS -Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 8										
SUI3001& SUI3002	215	15,35 (4,24)	9,83 (0,41)	-5,80 (0,41)	216	15,76 (4,28)	10,55 (0,41)	-5,07 (0,41)	-0,73 [-1,83; 0,38] p=0,1958	-0,12 [-0,31; 0,07]
SUI3001	111	15,24 (4,28)	10,12 (0,58)	-5,53 (0,58)	108	15,88 (4,60)	11,55 (0,58)	-4,10 (0,58)	-1,44 [-2,98; 0,11] p=0,0676	-0,24 [-0,50; 0,03]
SUI3002	104	15,46 (4,22)	9,64 (0,60)	-5,95 (0,60)	108	15,64 (3,95)	9,64 (0,60)	-5,96 (0,60)	0,01 [-1,59; 1,60] p=0,9951	0,00 [-0,27; 0,27]
SUI2001	34	16,49 (2,91)	9,51 (1,16)	-6,35 (1,16)	29	15,47 (4,59)	9,69 (1,30)	-6,17 (1,30)	-0,18 [-3,44; 3,09] p=0,9138	-0,03 [-0,52; 0,47]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Hinweis: Ein geringerer Wert im BHS-Gesamtscore entspricht einer höheren Lebensqualität.</p> <p>Quelle: (113-116)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BHS zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,73 [-1,83; 0,38]; p=0,1958).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BHS zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,44 [-2,98; 0,11]; p=0,0676).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BHS zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,01 [-1,59; 1,60]; p=0,9951).

SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BHS zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,18 [-3,44; 3,09]; p=0,9138).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 25										
SUI3001& SUI3002	196	15,35 (4,24)	8,28 (0,45)	-7,35 (0,45)	194	15,76 (4,28)	9,29 (0,45)	-6,33 (0,45)	-1,01 [-2,23; 0,21] p=0,1028	-0,16 [-0,36; 0,04]
SUI3001	105	15,24 (4,28)	8,59 (0,62)	-7,06 (0,62)	98	15,88 (4,60)	9,66 (0,63)	-5,99 (0,63)	-1,07 [-2,75; 0,61] p=0,2110	-0,17 [-0,45; 0,11]
SUI3002	91	15,46 (4,22)	8,11 (0,66)	-7,49 (0,66)	96	15,64 (3,95)	8,98 (0,66)	-6,62 (0,66)	-0,86 [-2,64; 0,91] p=0,3383	-0,13 [-0,42; 0,15]
SUI2001	27	16,49 (2,91)	5,29 (1,27)	-10,57 (1,27)	23	15,47 (4,59)	8,24 (1,42)	-7,62 (1,42)	-2,95 [-6,58; 0,68] p=0,1088	-0,43 [-1,00; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 90 bzw. Tag 81*										
SUI3001& SUI3002	162	15,35 (4,24)	7,44 (0,49)	-8,13 (0,49)	165	15,76 (4,28)	8,10 (0,49)	-7,48 (0,49)	-0,65 [-1,98; 0,67] p=0,3309	-0,10 [-0,32; 0,11]
SUI3001	84	15,24 (4,28)	8,16 (0,69)	-7,49 (0,69)	79	15,88 (4,60)	8,52 (0,71)	-7,13 (0,71)	-0,36 [-2,27; 1,56] p=0,7119	-0,06 [-0,36; 0,25]
SUI3002	78	15,46 (4,22)	6,94 (0,70)	-8,56 (0,70)	86	15,64 (3,95)	7,77 (0,68)	-7,73 (0,68)	-0,83 [-2,69; 1,03] p=0,3805	-0,13 [-0,44; 0,17]
SUI2001	24	16,49 (2,91)	6,15 (1,10)	-9,86 (1,10)	18	15,47 (4,59)	7,15 (1,24)	-8,86 (1,24)	-1,00 [-4,08; 2,08] p=0,5232	-0,18 [-0,80; 0,43]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Hinweis: Ein geringerer Wert im BHS-Gesamtscore entspricht einer höheren Lebensqualität.</p> <p>Quelle: (113-116)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BHS zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,01 [-2,23; 0,21]; p=0,1028).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des BHS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,65 [-1,98; 0,67]; p=0,3309).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BHS zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,07 [-2,75; 0,61]; p=0,2110).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des BHS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,36 [-2,27; 1,56]; p=0,7119).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BHS zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,86 [-2,64; 0,91]; p=0,3383).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des BHS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,83 [-2,69; 1,03]; p=0,3805).

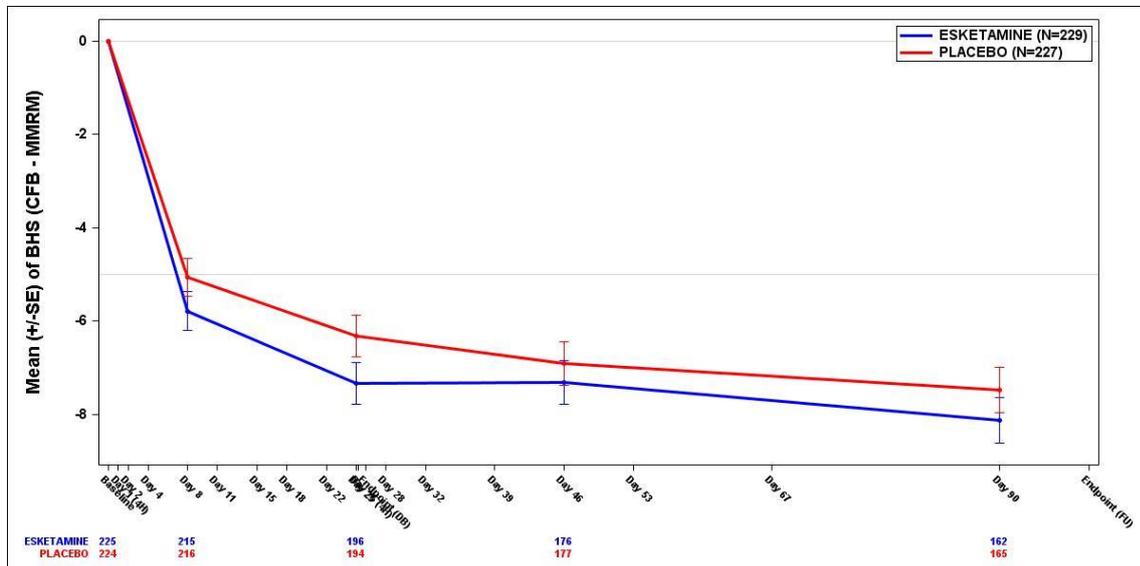
SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BHS zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,95 [-6,58; 0,68]; p=0,1088).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des BHS zu Tag 81 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,00 [-4,08; 2,08]; p=0,5232).

Übersicht über die Werte im Studienverlauf

Die folgenden Grafiken stellen eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar. Neben den Zeitpunkten der Kurzzeitbehandlung sowie des Follow-Ups sind den Grafiken Ergebnisse zu allen erhobenen Zeitpunkten zu entnehmen (113-116).

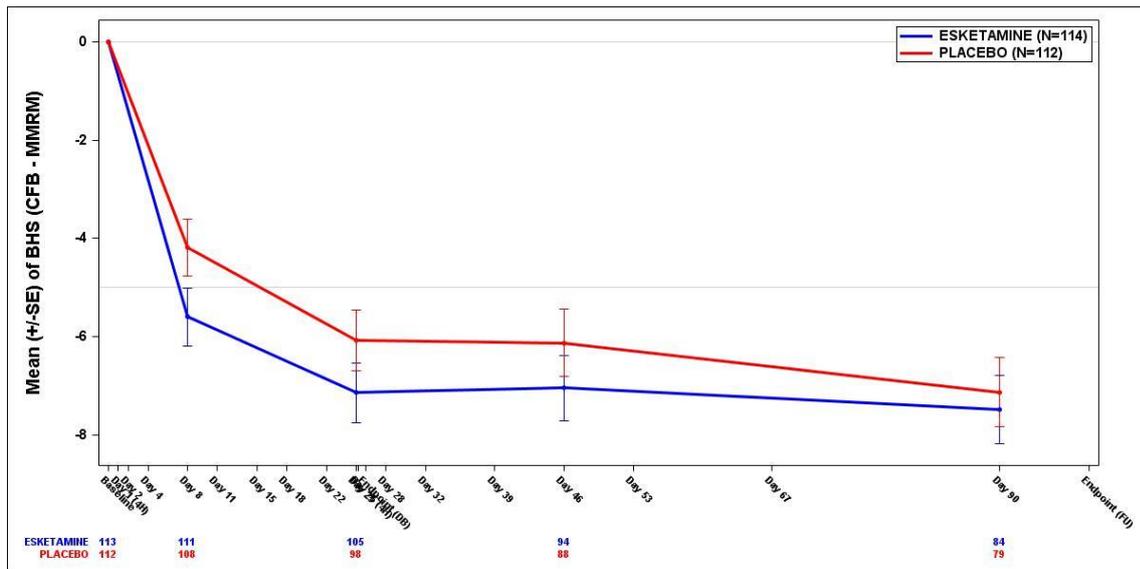


Quelle: (113)

Abbildung 4-71: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Hinweis: die BHS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.

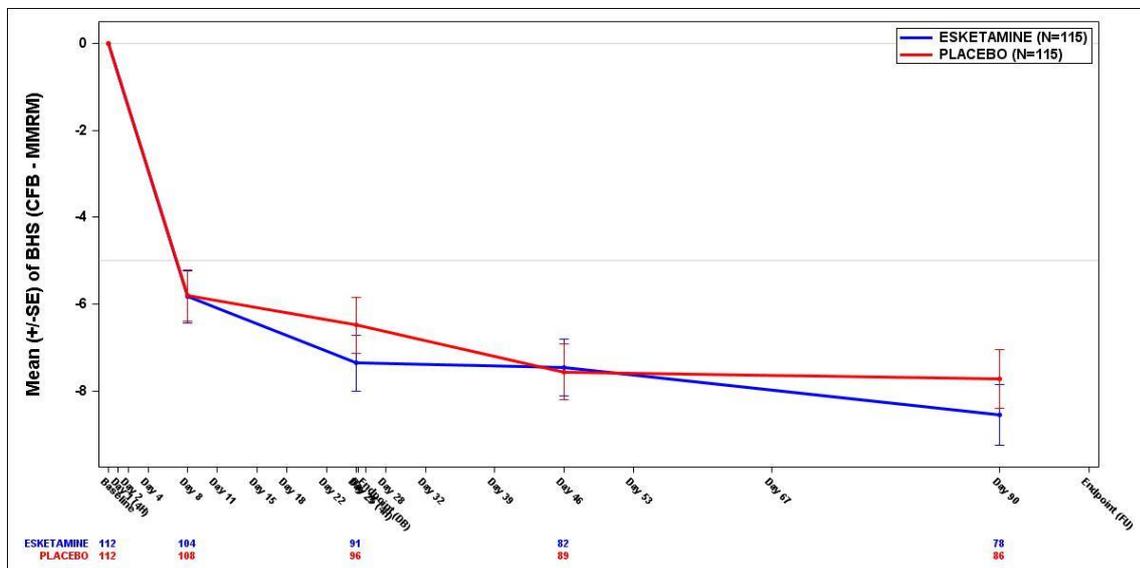


Quelle: (114)

Abbildung 4-72: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Hinweis: die BHS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.

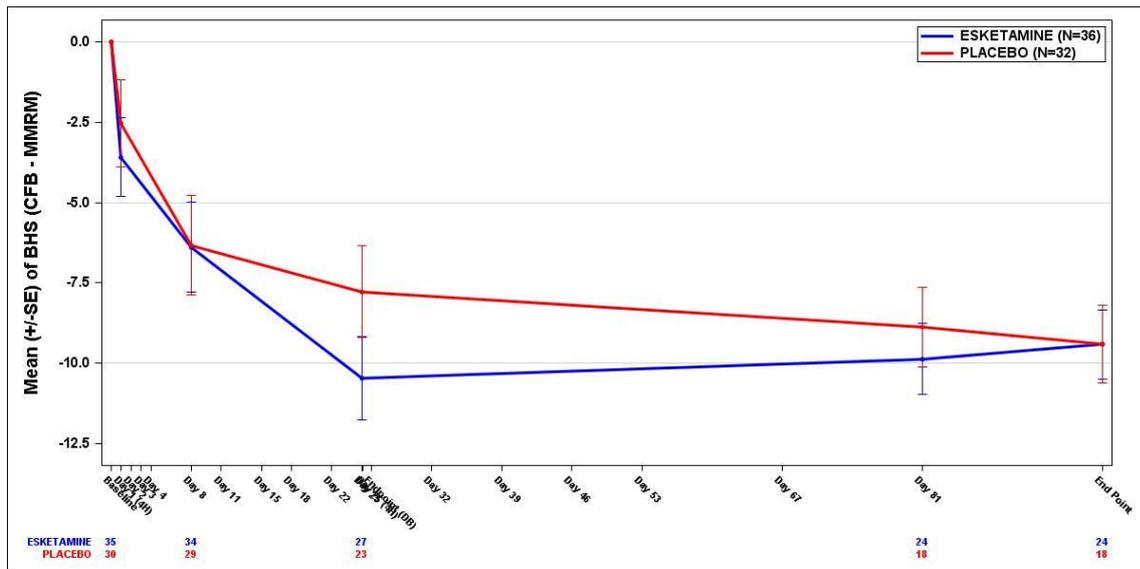


Quelle: (115)

Abbildung 4-73: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Hinweis: die BHS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.



Quelle: (116)

Abbildung 4-74: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI2001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

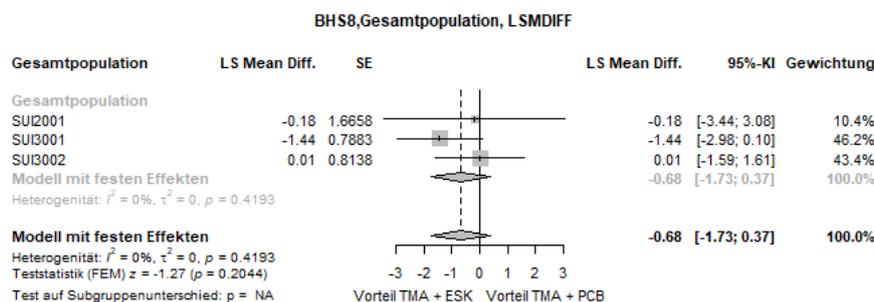
Hinweis: die BHS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.

4.3.1.3.1.5.2 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore, aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier, als Sensitivitätsanalyse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit zusammengefasst werden können. Der Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore ist in allen drei Studien identisch operationalisiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

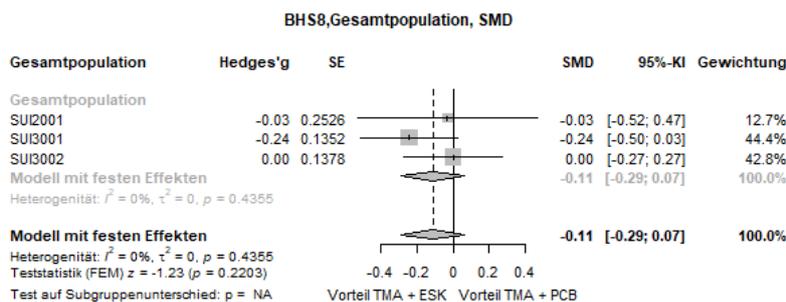
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 8)



Quelle: (117)

Abbildung 4-75: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

Für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 8 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,419$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-75 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von -0,68 [-1,73; 0,37] ($p=0,204$).

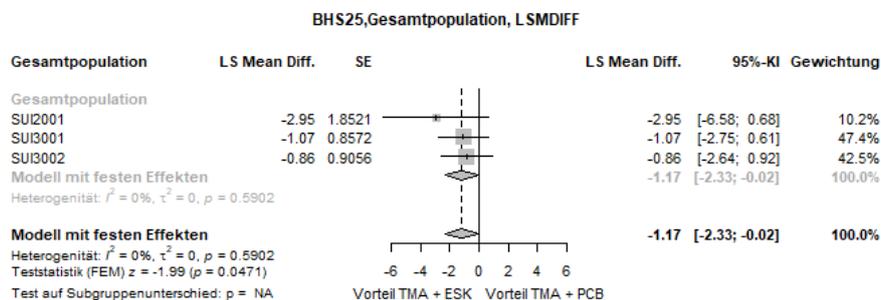


Quelle: (117)

Abbildung 4-76: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 8 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

Für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 8 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,436$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-76 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von $-0,11$ $[-0,29; 0,07]$ ($p=0,220$).

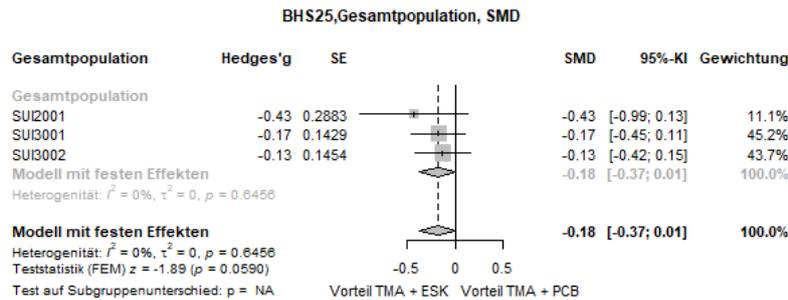
Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)



Quelle: (117)

Abbildung 4-77: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

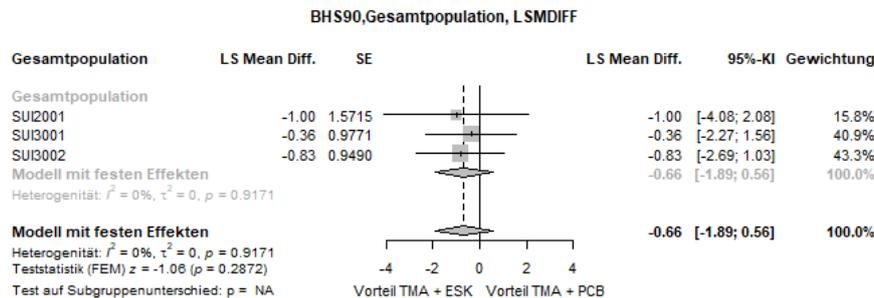
Für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 25 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,590$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-77 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von $-1,17$ $[-2,33; -0,02]$ ($p=0,047$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-78: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 25 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

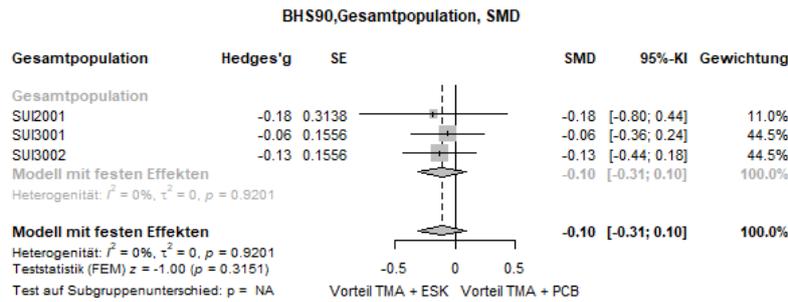
Für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 25 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,646$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-78 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von $-0,18$ $[-0,37; 0,01]$ ($p=0,059$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-79: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz

Für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 90 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,917$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-79 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine Least-Square-Mittelwert (LS-MW) Differenz von $-0,66$ $[-1,89; 0,56]$ ($p=0,287$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-80: Metaanalyse für Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 90 aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD)

Für den Endpunkt Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore zu Tag 90 zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,920$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-80 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von $-0,10$ $[-0,31; 0,10]$ ($p=0,315$).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung/Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.3 Patienten mit einer Veränderung des BHS-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte

Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	158/229 (69,0%)	7,91 [7,91; 9,13] ^e	142/227 (62,6%)	14,00 [7,91; 24,05] ^e	1,37 [0,91; 2,05] p=0,1267	1,12 [0,97; 1,29] p=0,1299	7,20% [-2,00%; 16,50%] p=0,1257	1,29 [1,03; 1,63] p=0,0259
SUI3001	81/114 (71,1%)	7,91 [7,91; 24,05] ^e	64/112 (57,1%)	24,96 [14,00; 25,87] ^e	1,76 [0,98; 3,16] p=0,0570	1,22 [0,99; 1,51] p=0,0599	12,90% [-0,10%; 25,80%] p=0,0521	1,54 [1,11; 2,14] p=0,0101
SUI3002	77/115 (67,0%)	7,91 [7,91; 9,13] ^e	78/115 (67,8%)	7,91 [7,91; 9,13] ^e	1,07 [0,61; 1,89] p=0,8053	1,02 [0,85; 1,24] p=0,8066	1,60% [-11,50%; 14,80%] p=0,8072	1,08 [0,79; 1,49] p=0,6236
SUI2001	22/36 (61,1%)	7,91 [0,91; NA] ^e	19/32 (59,4%)	7,91 [0,91; NA] ^e	1,16 [0,45; 3,01] p=0,7663	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7540	4,10% [-22,10%; 30,30%] p=0,7584	0,99 [0,53; 1,82] p=0,9677

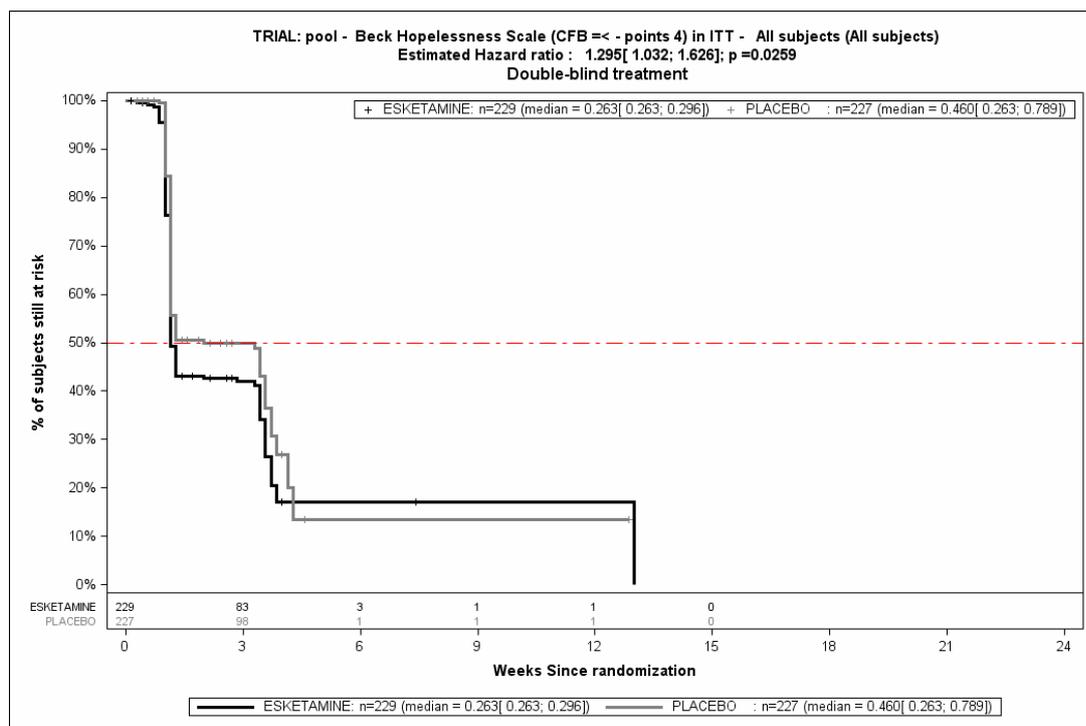
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)*								
SUI3001& SUI3002	178/229 (77,7%)	7,91 [7,91; 9,13] ^e	163/227 (71,8%)	14,00 [7,91; 24,05] ^e	1,38 [0,88; 2,17] p=0,1594	1,08 [0,97; 1,21] p=0,1580	6,00% [-2,30%; 14,20%] p=0,1576	1,29 [1,04; 1,59] p=0,0202
SUI3001	90/114 (78,9%)	7,91 [7,91; 24,05] ^e	78/112 (69,6%)	24,96 [14,00; 28,92] ^e	1,43 [0,77; 2,68] p=0,2624	1,10 [0,94; 1,29] p=0,2502	7,00% [-5,00%; 19,00%] p=0,2547	1,40 [1,03; 1,89] p=0,0311
SUI3002	88/115 (76,5%)	7,91 [7,91; 9,13] ^e	85/115 (73,9%)	7,91 [7,91; 9,13] ^e	1,33 [0,69; 2,55] p=0,3892	1,07 [0,92; 1,24] p=0,3992	5,00% [-6,40%; 16,30%] p=0,3935	1,16 [0,86; 1,57] p=0,3291
SUI2001	31/36 (86,1%)	7,91 [0,91; 23,13] ^e	23/32 (71,9%)	7,91 [0,91; 24,96] ^e	3,03 [0,77; 11,92] p=0,1168	1,23 [0,96; 1,57] p=0,1091	16,20% [-3,10%; 35,50%] p=0,0990	1,36 [0,78; 2,38] p=0,2747
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. e: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-116)</p>								

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 158 Ereignisse (69,0%) und im Kontrollarm 142 Ereignisse (62,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,91 Tage im Behandlungsarm und 14 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,29 [1,03; 1,63] p=0,0259).

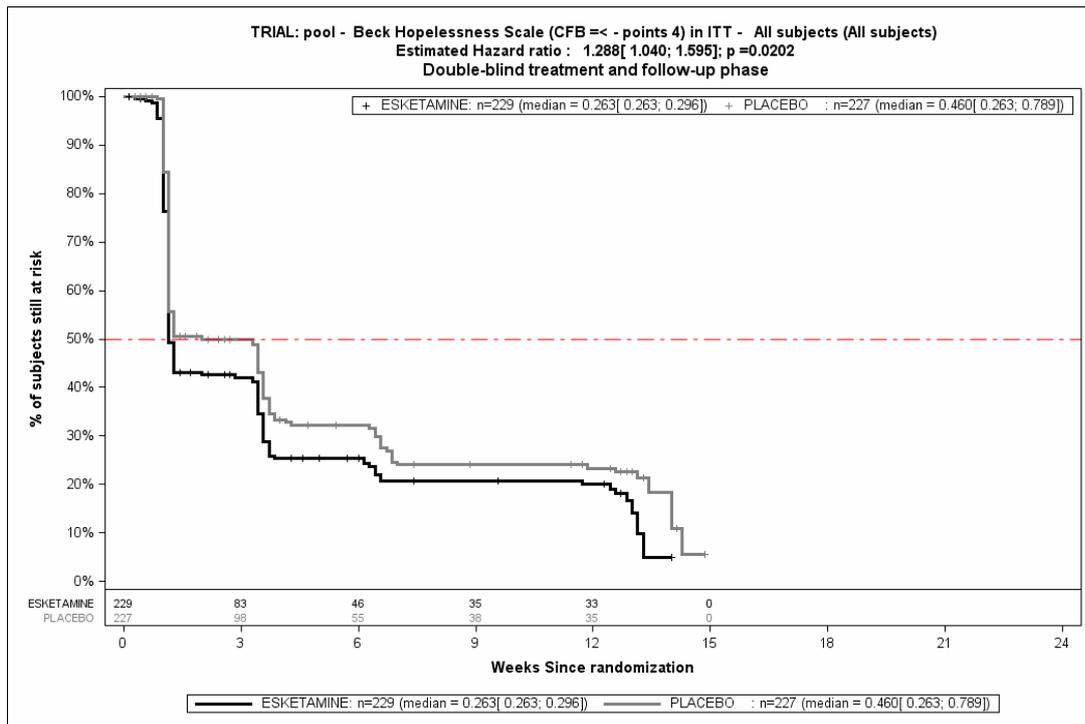
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 178 Ereignisse (77,7%) und im Kontrollarm 163 Ereignisse (71,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,91 Tage im Behandlungsarm und 14 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,29 [1,04; 1,59] p=0,0202).



Quelle: (113)

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 4 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

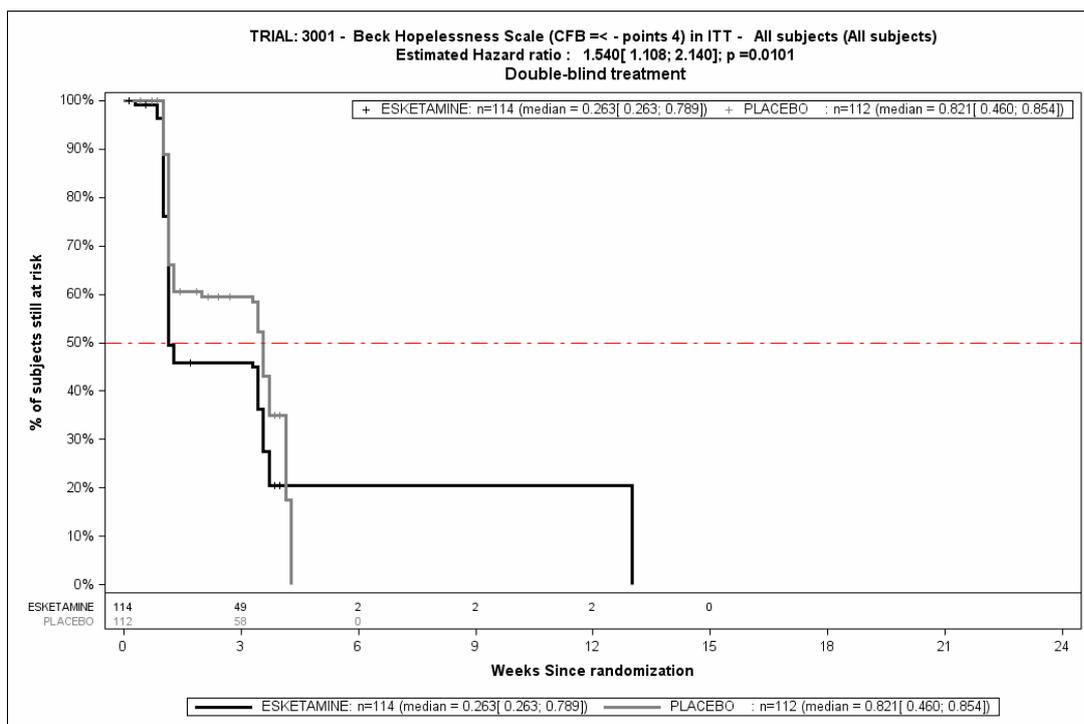
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 4, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 81 Ereignisse (71,1%) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (57,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,91 Tage im Behandlungsarm und 24,96 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,54 [1,11; 2,14] p=0,0101).

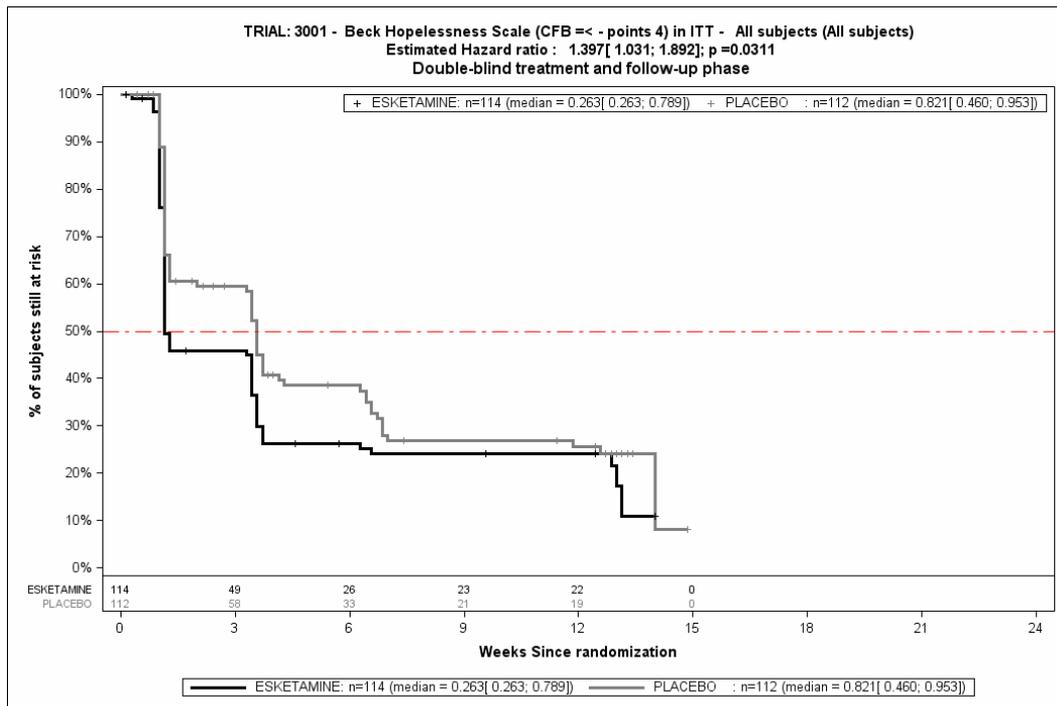
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 90 Ereignisse (78,9%) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (69,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,91 Tage im Behandlungsarm und 24,96 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,40 [1,03; 1,89] p=0,0311).



Quelle: (114)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 4 , SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

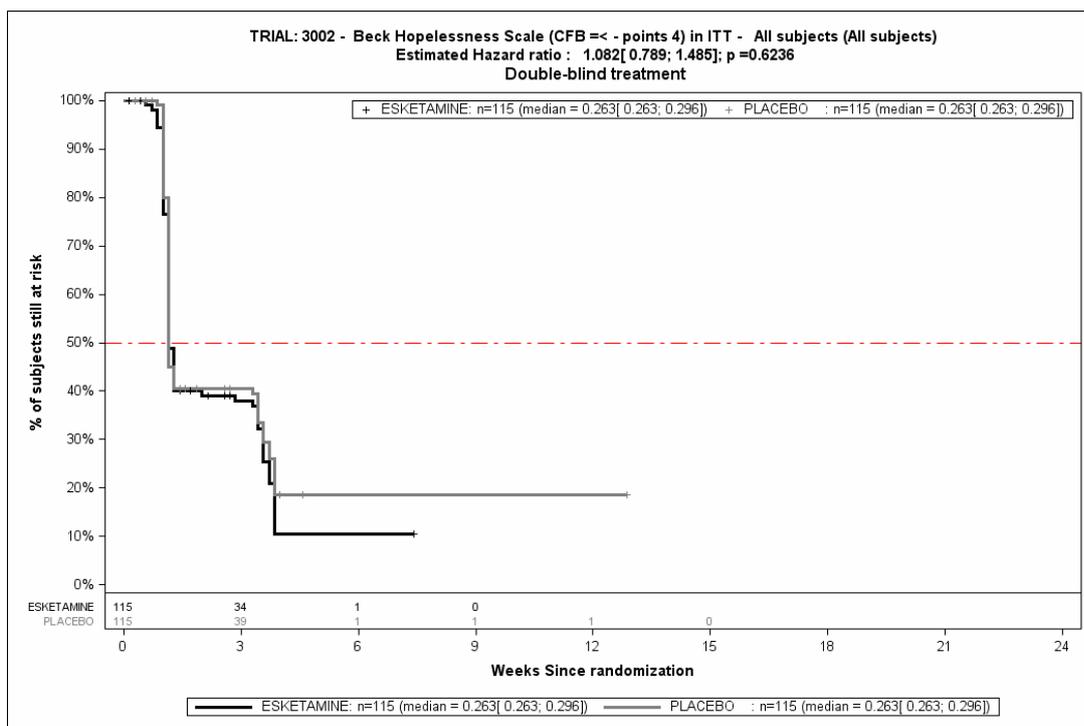
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 4 , SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 77 Ereignisse (67,0%) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (67,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,91 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,79; 1,49] p=0,6236).

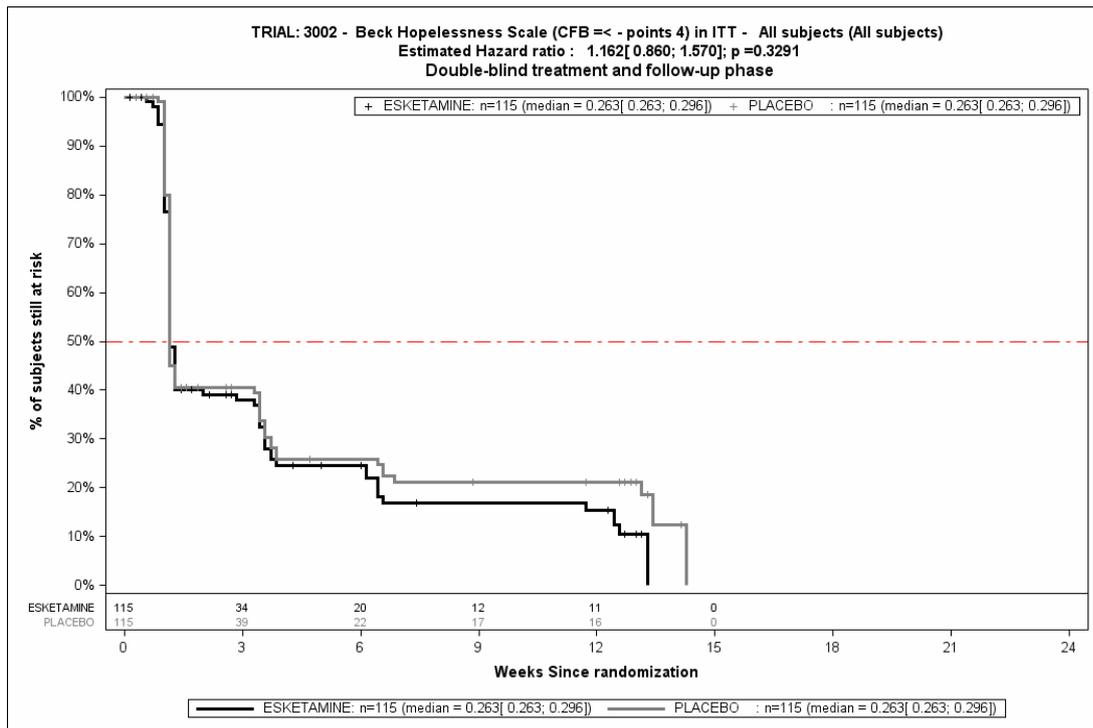
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der BHS um ≥ 4 bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 88 Ereignisse (76,5%) und im Kontrollarm 85 Ereignisse (73,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,91 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,16 [0,86; 1,57] p=0,3291).



Quelle: (115)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 4 , SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

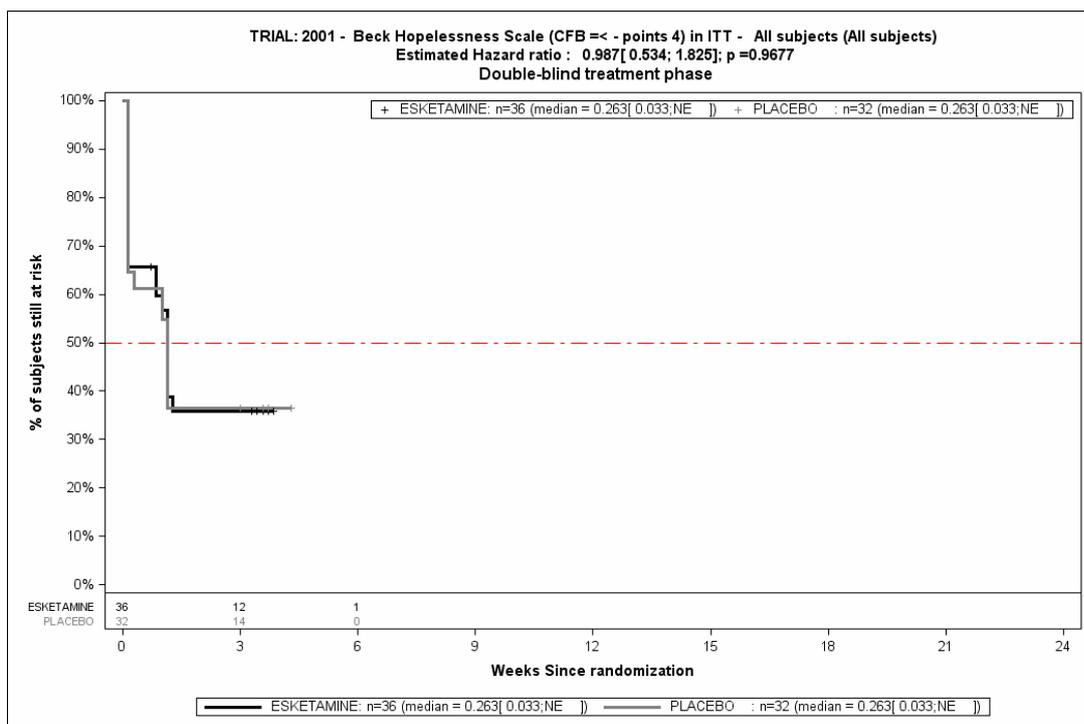
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 22 Ereignisse (61,1%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (59,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,91 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,53; 1,82] p=0,9677).

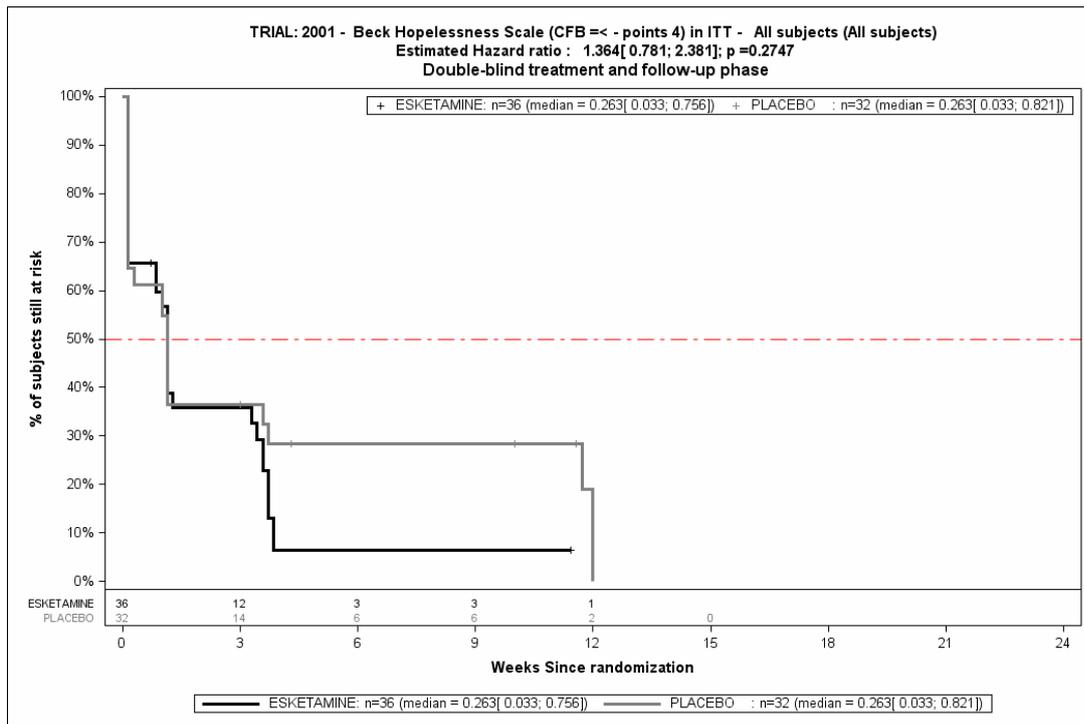
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 81) zeigen sich im Behandlungsarm 31 Ereignisse (86,1%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (71,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,91 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,36 [0,78; 2,38] p=0,2747).



Quelle: (116)

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 4 , SUI2001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (116)

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der Hoffungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 81 (DB+FU), MCID ≥ 4 , SUI2001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	14/229 (6,1%)	NA [28,92; NA] ^e	10/227 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,64; 3,25] p=0,3602	1,43 [0,65; 3,14] p=0,3708	2,10% [-2,50%; 6,70%] p=0,3759	1,49 [0,66; 3,36] p=0,3367
SUI3001	10/114 (8,8%)	28,92 [NA; NA] ^e	3/112 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,47 [0,98; 12,22] p=0,0311	3,47 [0,99; 12,13] p=0,0516	7,20% [0,40%; 13,90%] p=0,0379	3,98 [1,07; 14,80] p=0,0394
SUI3002	4/115 (3,5%)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,15; 1,91] p=0,3386	0,56 [0,17; 1,86] p=0,3408	-3,00% [-9,00%; 3,10%] p=0,3358	0,60 [0,18; 2,05] p=0,4170
SUI2001	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,4142	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-8,30%; 3,10%] p=0,3697	NA [NA; NA] p=0,9975

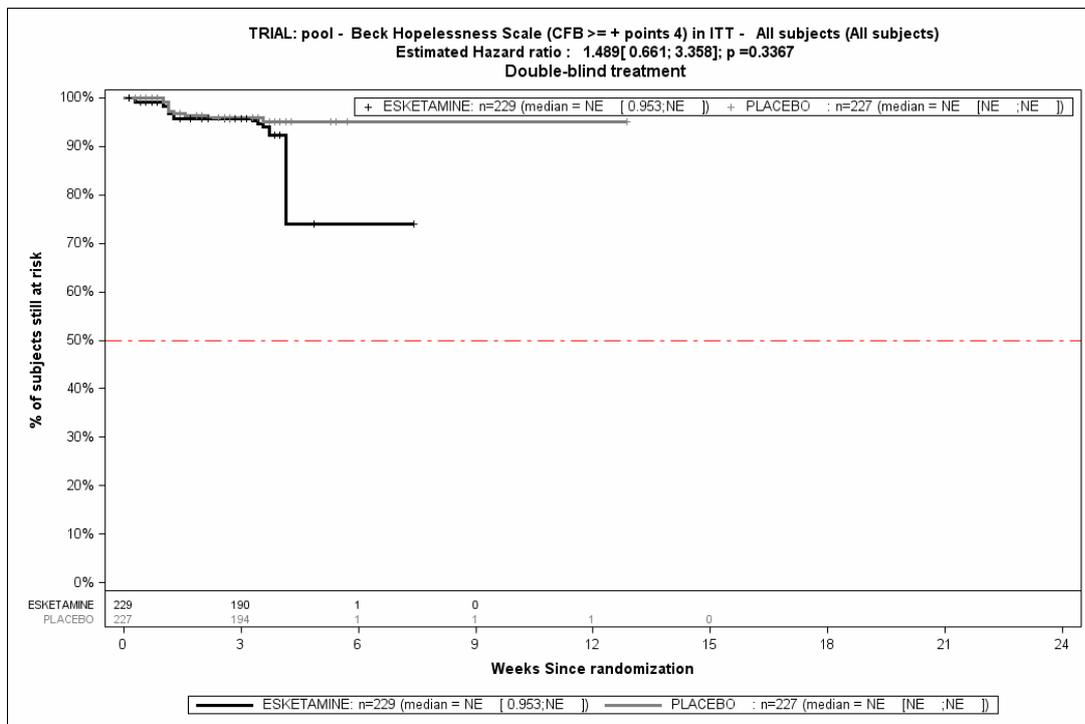
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 90 bzw. Tag 81* (DB+FU)								
SUI3001& SUI3002	19/229 (8,3%)	NA [NA; NA]	14/227 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,75; 3,17] p=0,2311	1,50 [0,77; 2,93] p=0,2354	3,10% [-2,10%; 8,30%] p=0,2415	1,39 [0,70; 2,77] p=0,3509
SUI3001	14/114 (12,3%)	NA [NA; NA]	7/112 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,95; 6,93] p=0,0533	2,38 [0,95; 5,93] p=0,0635	7,80% [-0,10%; 15,80%] p=0,0543	1,98 [0,80; 4,91] p=0,1399
SUI3002	5/115 (4,3%)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,24; 2,38] p=0,6203	0,76 [0,26; 2,22] p=0,6183	-1,60% [-8,10%; 4,90%] p=0,6291	0,75 [0,24; 2,35] p=0,6161
SUI2001	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,1985	NA [NA; NA] NA	-5,80% [-14,20%; 2,50%] p=0,1713	NA [NA; NA] p=0,9977
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. e: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-116)</p>								

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 14 Ereignisse (6,1%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (4,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,49 [0,66; 3,36] p=0,3367).

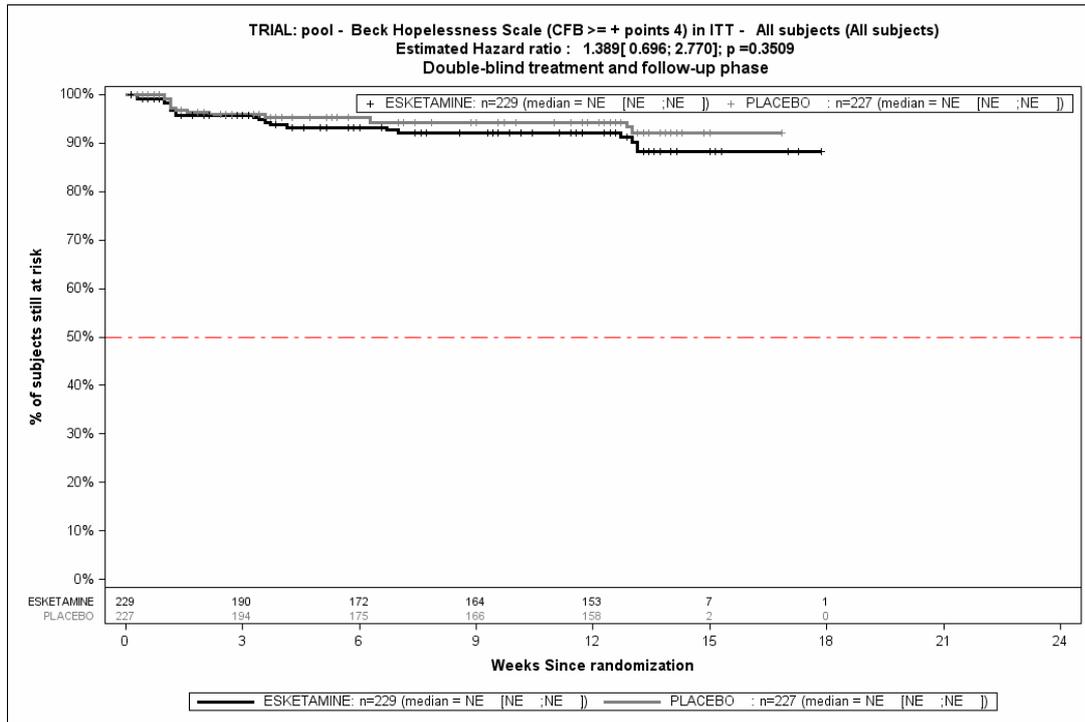
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 19 Ereignisse (8,3%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (6,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,39 [0,70; 2,77] p=0,3509).



Quelle: (113)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 4 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

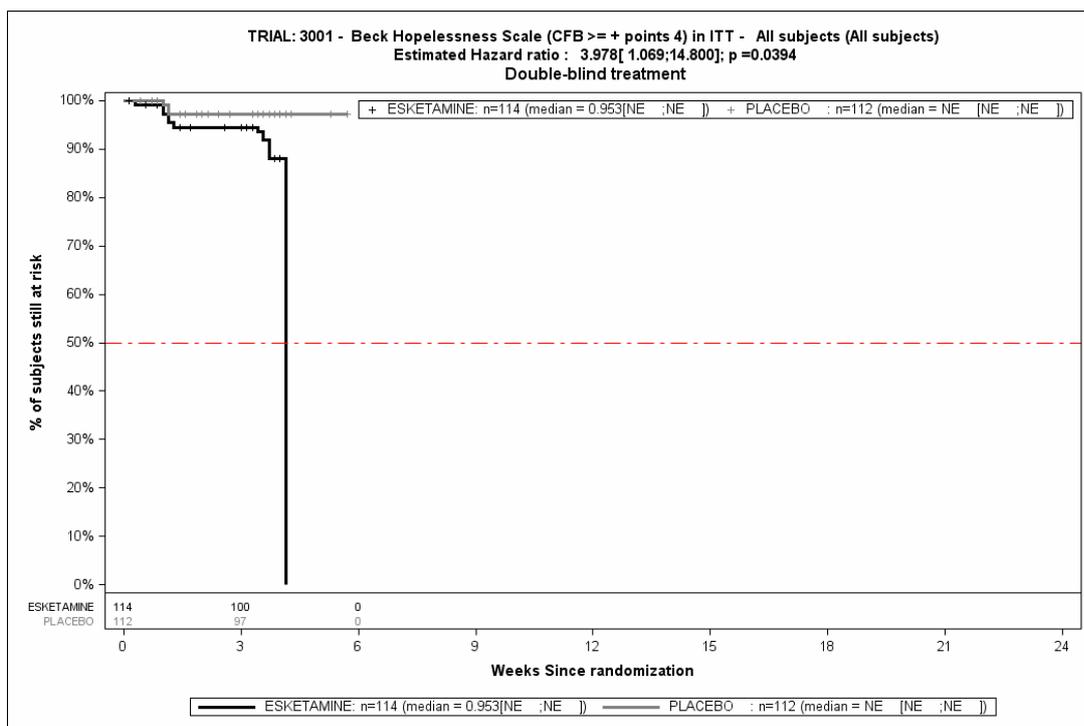
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 10 Ereignisse (8,8%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,7%). Für das Odds Ratio (OR=3,47 [0,98; 12,22] $p=0,0311$) und die Risikodifferenz (RD=7,20% [0,40%; 13,90%] $p=0,0379$) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 28,92 Tage im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=3,98 [1,07; 14,80] $p=0,0394$).

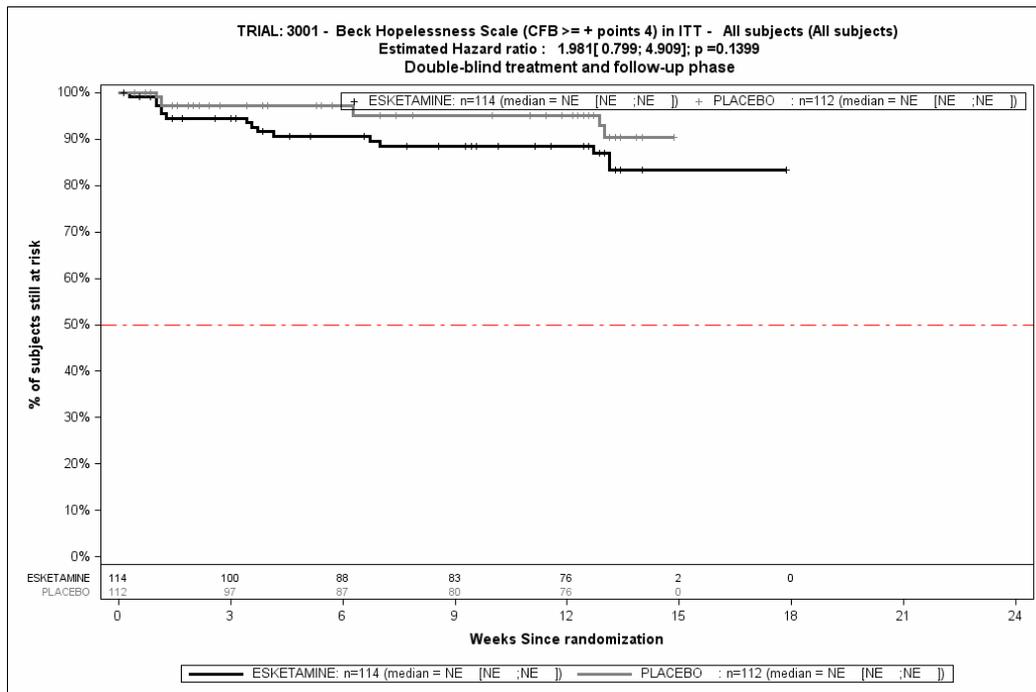
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 14 Ereignisse (12,3%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (6,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,98 [0,80; 4,91] $p=0,1399$).



Quelle: (114)

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 4 , SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

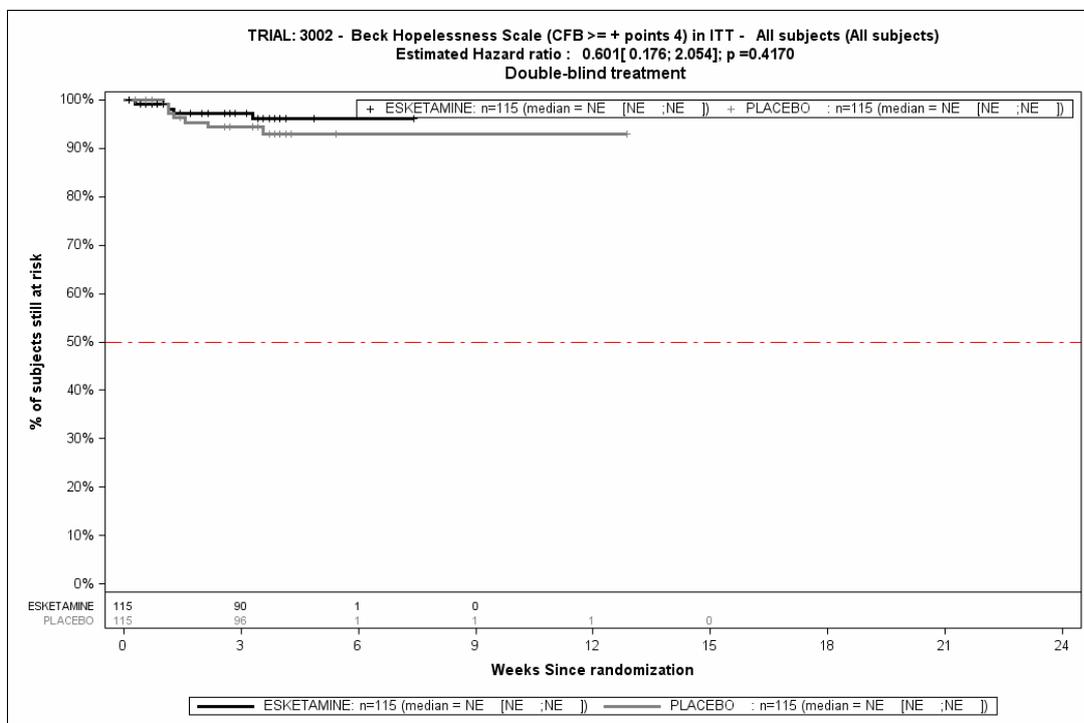
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 4 Ereignisse (3,5%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (6,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,60 [0,18; 2,05] p=0,4170).

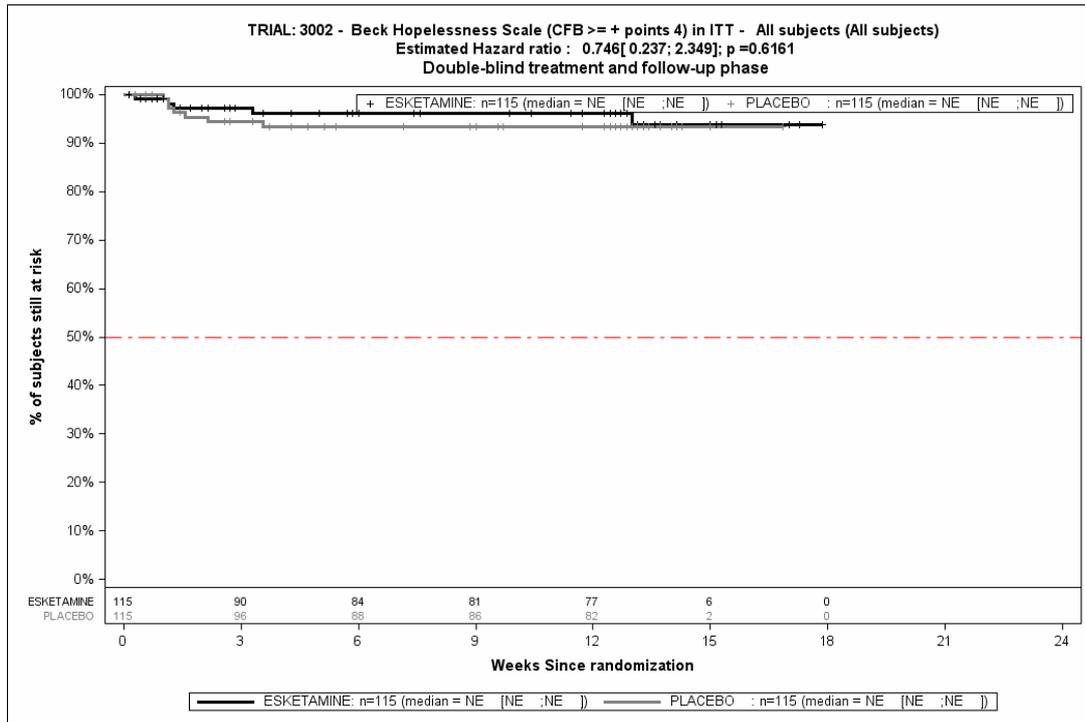
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,3%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (6,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,24; 2,35] p=0,6161).



Quelle: (115)

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 4 , SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

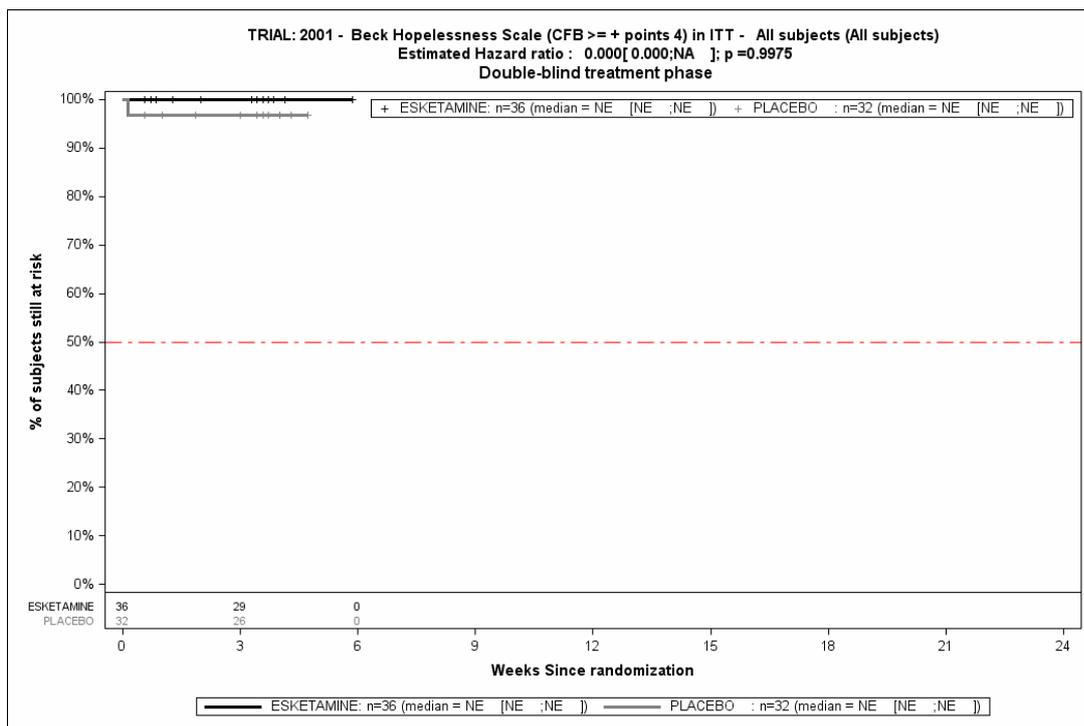
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (3,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

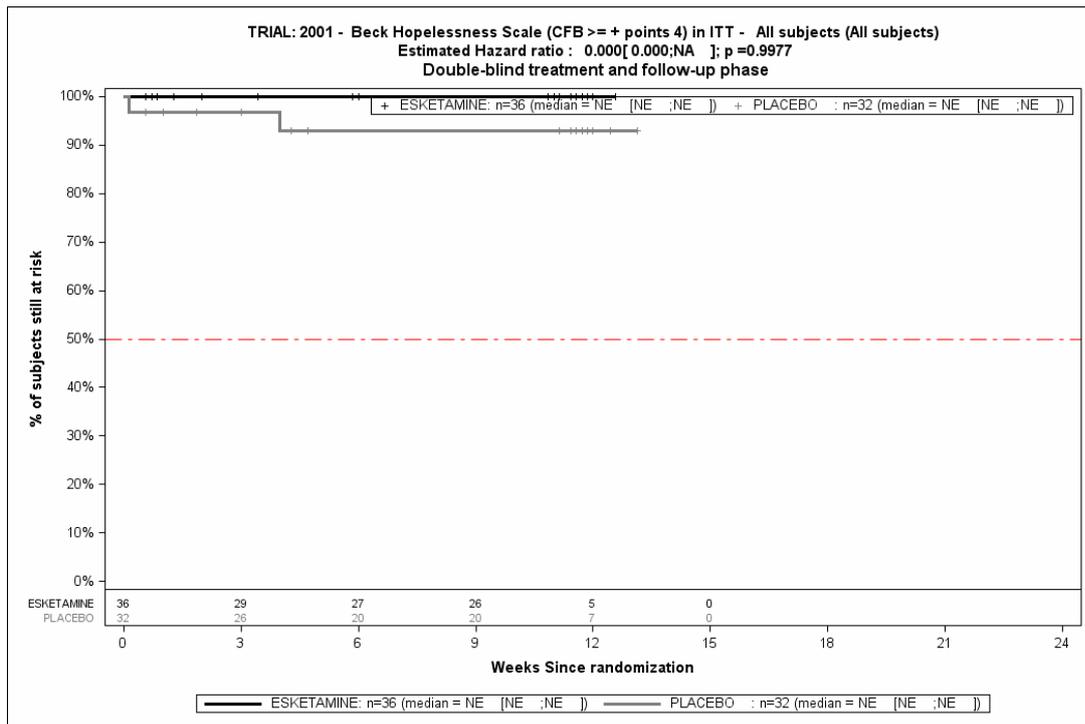
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 81) zeigen sich im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (6,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.



Quelle: (116)

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 4 , SUI2001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (116)

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS Gesamtscore bis zu Tag 81 (DB+FU), MCID ≥ 4, SUI2001, ITT-Population

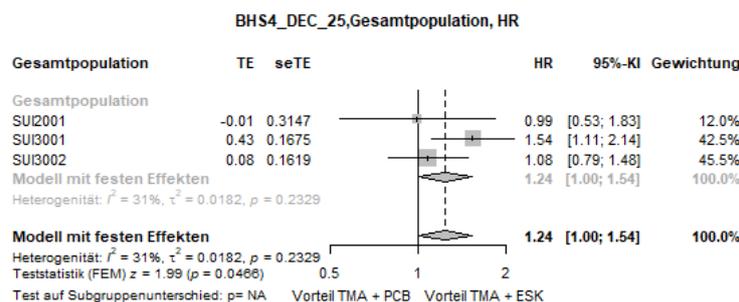
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

4.3.1.3.1.5.4 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – Patienten mit einer Veränderung des BHS-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt Veränderung des BHS-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte, aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier, als Sensitivitätsanalyse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit zusammengefasst werden können. Der Endpunkt Veränderung des BHS-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte ist in allen drei Studien identisch operationalisiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Damit sind die Ergebnisse dieser Zusammenfassung (Metaanalyse) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

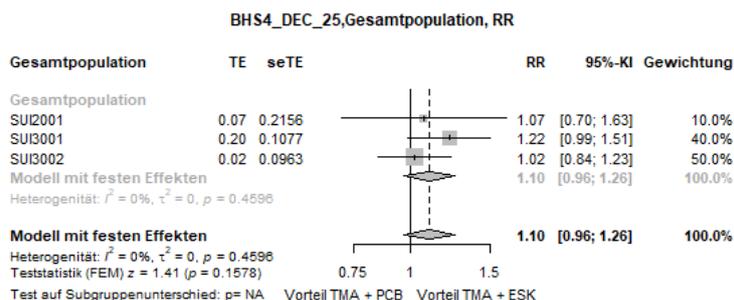
Verbesserung der Hoffnungslosigkeit um ≥ 4 Punkte



Quelle: (117)

Abbildung 4-97: Metaanalyse für Zeit bis zur Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (≥ 4 Punkte) bis zu Tag 25, Hazard Ratio

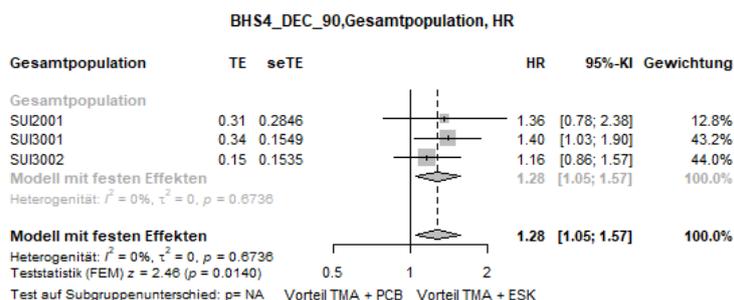
Für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (≥ 4 Punkte) bis zu Tag 25, zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,233$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-97 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,24 [1,00; 1,54] ($p=0,047$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-98: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID ≥ 4) zu Tag 25, Relatives Risiko

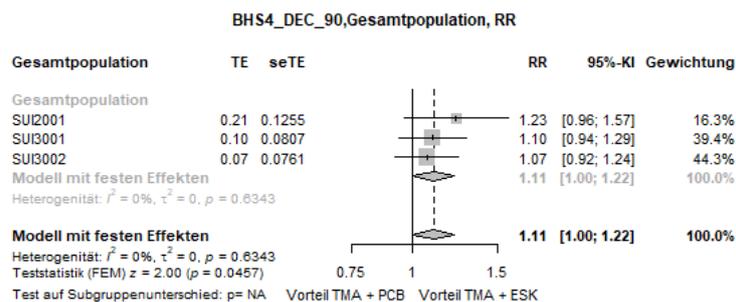
Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID ≥ 4) zu Tag 25, zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,460$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-98 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Ratio von 1,10 [0,96; 1,26] ($p=0,158$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-99: Metaanalyse für Zeit bis zur Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (≥ 4 Punkte) bis zu Tag 90, Hazard Ratio

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (≥ 4 Punkte) bis zu Tag 90, zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,674$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-99 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,28 [1,05; 1,57] ($p=0,014$).

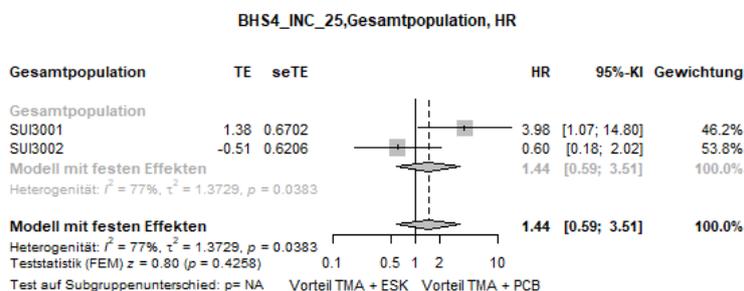


Quelle: (117)

Abbildung 4-100: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID ≥ 4) zu Tag 90, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Anteil der Studienteilnehmer mit Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID ≥ 4) zu Tag 90, zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,634$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-100 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Ratio von 1,11 [1,00; 1,22] ($p=0,046$).

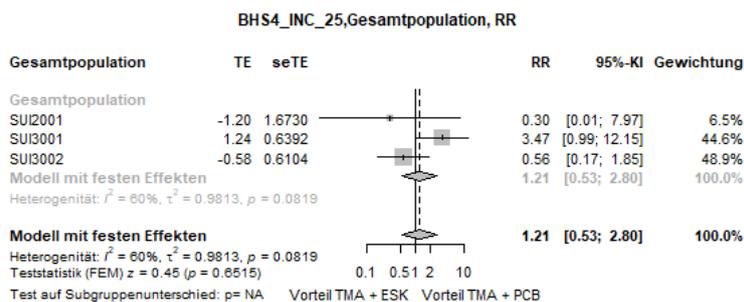
Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit um ≥ 4 Punkte



Quelle: (117)

Abbildung 4-101: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID ≥ 4) zu Tag 25, Hazard Ratio

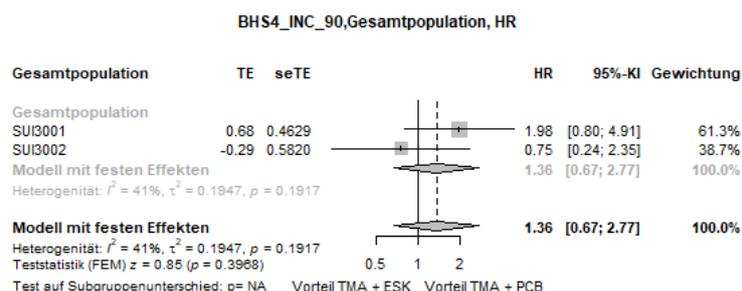
Für den Endpunkt Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID ≥ 4) zu Tag 25, zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,082$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-101 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Ratio von 1,21 [0,53; 2,80] ($p=0,651$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-102: Metaanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (≥ 4 Punkte) bis zu Tag 25, Relatives Risiko

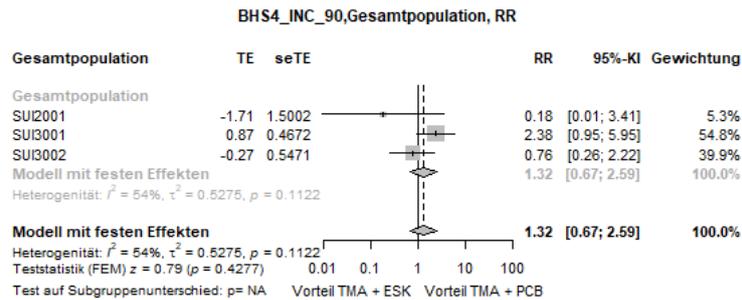
Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (≥ 4 Punkte) bis zu Tag 25, zeigt der Heterogenitätstests eine statistische Heterogenität an ($p=0,038$). Die Bewertung dieses Endpunktes erfolgt deshalb anhand der Ergebnisse aus den Einzelstudien. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-102 dargestellt.



Quelle: (117)

Abbildung 4-103: Metaanalyse für Zeit bis zur Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (≥ 4 Punkte) bis zu Tag 90, Hazard Ratio

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (≥ 4 Punkte) bis zu Tag 90, zeigt der Heterogenitätstests eine statistische Heterogenität an ($p=0,192$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-103 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Hazard Ratio von 1,36 [0,67; 2,77] ($p=0,397$).



Quelle: J (117)

Abbildung 4-104: Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID ≥ 4) zu Tag 90

Für den Endpunkt Metaanalyse für Anteil der Studienteilnehmer mit Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore (MCID ≥ 4) zu Tag 90, zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,112$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-104 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Ratio von 1,32 [0,67; 2,59] ($p=0,428$).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Endpunkte zur Suizidalität aus dem SIBAT – RCT

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Instrumente, welche im Rahmen des SIBAT erhoben wurden, ausgewertet. Für die dargestellten Endpunkte kann keine Metaanalyse durchgeführt werden, da diese in der Studie SUI2001 nicht erhoben werden.

4.3.1.3.1.6.1 Morbidität – Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R

Tabelle 4-51: Operationalisierung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Der CGI-SS-R (Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version) misst die derzeitige („zurzeit“) Schwere der Suizidalität aus klinischer Perspektive (Einschätzung durch einen Arzt) auf Basis einer sieben-stufigen Likert-Skala mit den Ankern „Normal, gar nicht suizidgefährdet“ (0 Punkte) bis hin zu „Gehört zu den extremsten suizidgefährdeten Patienten“ (6 Punkte). Eine niedrigere Punktzahl ist mit einer Verbesserung der Schwere der Suizidalität zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Ein Patient gilt als nicht mehr suizidal (Ende der Suizidalität), wenn der behandelnde Arzt zu einem Untersuchungszeitpunkt 0 Punkte („normal, gar nicht suizidgefährdet“) oder 1 Punkt („zweifelhaft suizidgefährdet“) vergibt.</p> <p>Der CGI-SS-R wird zu folgenden Zeitpunkten bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), Tag 2, Tag 4, Tag 8, Tag 11, Tag 15, Tag 18, Tag 22 und Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung • Follow-up Phase: Tag 32, Tag 39, Tag 46, Tag 53, Tag 67 und Tag 90 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Für die gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für den CGI-SS-R die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung der Schwere der Suizidalität gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1 und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25 und Tag 90 • Anteil der Patienten, die ein Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) bis zu Tag 25 und bis zu Tag 90 haben wird mittels CMH dargestellt. • Die Zeit bis zum Ende der Suizidalität (Erreichen eines CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) wird mittels COX berechnet und dargestellt.
SUI2001	Dieser Endpunkt wurde in der Studie SUI2001 nicht erhoben.
<p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COX: Cox-Proportional Hazards-Funktion; OC: observed cases Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	nicht erhoben					
CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die Studien SUI3001 und SUI3002 niedrig. Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SS-R wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SS-R durchgeführt haben, unterscheiden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. In den Studien SUI3001 und SUI3002 waren die Rater der SIBAT-Bewertung nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer der Studien SUI3001 und SUI3002 wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die keine SIBAT-Rater waren. Alle SIBAT-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential aller SIBAT-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R gegenüber Baseline**Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h										
SUI3001& SUI3002	221	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,32 (0,08)	224	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,91 (0,08)	-0,41 [-0,63; -0,18] p=0,0004	-0,32 [-0,51; -0,14]
SUI3001	109	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,20 (0,13)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,94 (0,12)	-0,26 [-0,58; 0,07] p=0,1164	-0,20 [-0,47; 0,06]
SUI3002	112	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,45 (0,12)	112	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,89 (0,12)	-0,56 [-0,87; -0,25] p=0,0005	-0,45 [-0,71; -0,18]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2										
SUI3001& SUI3002	219	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,47 (0,09)	223	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,26 (0,09)	-0,21 [-0,45; 0,02] p=0,0784	-0,16 [-0,35; 0,03]
SUI3001	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,52 (0,13)	112	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,27 (0,12)	-0,26 [-0,59; 0,08] p=0,1341	-0,19 [-0,45; 0,07]
SUI3002	108	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,43 (0,13)	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,26 (0,13)	-0,17 [-0,51; 0,17] p=0,3291	-0,13 [-0,39; 0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,41 [-0,63; -0,18]; p=0,0004).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,21 [-0,45; 0,02]; p=0,0784).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,26 [-0,58; 0,07]; p=0,1164).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,26 [-0,59; 0,08]; p=0,1341).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,56 [-0,87; -0,25]; p=0,0005).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,17 [-0,51; 0,17]; p=0,3291).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4										
SUI3001& SUI3002	216	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,93 (0,10)	221	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,69 (0,09)	-0,23 [-0,48; 0,02] p=0,0749	-0,16 [-0,35; 0,02]
SUI3001	109	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,91 (0,13)	110	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,55 (0,12)	-0,36 [-0,69; -0,03] p=0,0314	-0,28 [-0,54; -0,01]
SUI3002	107	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,92 (0,15)	111	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,82 (0,15)	-0,09 [-0,48; 0,30] p=0,6388	-0,06 [-0,33; 0,21]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8										
SUI3001& SUI3002	203	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,18 (0,09)	213	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,10 (0,09)	-0,08 [-0,33; 0,17] p=0,5219	-0,06 [-0,25; 0,13]
SUI3001	104	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,16 (0,12)	108	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,99 (0,12)	-0,17 [-0,49; 0,15] p=0,2993	-0,13 [-0,41; 0,13]
SUI3002	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,19 (0,15)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,22 (0,14)	0,03 [-0,35; 0,41] p=0,8903	0,02 [-0,26; 0,29]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11										
SUI3001& SUI3002	195	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,54 (0,09)	201	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,21 (0,09)	-0,33 [-0,57; -0,10] p=0,0053	-0,27 [-0,47; -0,07]
SUI3001	100	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,47 (0,12)	102	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,12)	-0,38 [-0,70; -0,06] p=0,0194	-0,32 [-0,59; -0,04]
SUI3002	95	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,59 (0,13)	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,30 (0,13)	-0,29 [-0,64; 0,06] p=0,1014	-0,23 [-0,51; 0,06]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,23 [-0,48; 0,02]; p=0,0749).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,08 [-0,33; 0,17]; p=0,5219).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,33 [-0,57; -0,10]; p=0,0053).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,36 [-0,69; -0,03]; p=0,0314).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,17 [-0,49; 0,15]; p=0,2993).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,38 [-0,70; -0,06]; p=0,0194).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,09 [-0,48; 0,30]; p=0,6388).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,03 [-0,35; 0,41]; p=0,8903).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,29 [-0,64; 0,06]; p=0,1014).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25										
SUI3001& SUI3002	180	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,92 (0,09)	181	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,74 (0,09)	-0,18 [-0,41; 0,06] p=0,1380	-0,15 [-0,36; 0,06]
SUI3001	95	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,76 (0,12)	93	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,65 (0,12)	-0,11 [-0,43; 0,22] p=0,5228	-0,09 [-0,38; 0,20]
SUI3002	85	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,01 (0,13)	88	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,77 (0,13)	-0,24 [-0,58; 0,10] p=0,1656	-0,20 [-0,50; 0,10]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90										
SUI3001& SUI3002	164	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,92 (0,10)	165	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,87 (0,10)	-0,05 [-0,30; 0,20] p=0,6903	-0,04 [-0,26; 0,17]
SUI3001	84	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,78 (0,14)	79	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,98 (0,14)	0,20 [-0,18; 0,58] p=0,2948	0,16 [-0,15; 0,46]
SUI3002	80	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,06 (0,13)	86	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,78 (0,13)	-0,28 [-0,60; 0,05] p=0,0915	-0,24 [-0,54; 0,07]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,18 [-0,41; 0,06]; p=0,1380).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,05 [-0,30; 0,20]; p=0,6903).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,11 [-0,43; 0,22]; p=0,5228).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,20 [-0,18; 0,58]; p=0,2948).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,24 [-0,58; 0,10]; p=0,1656).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,28 [-0,60; 0,05]; p=0,0915).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ende der Suizidalität gemäß CGI-SS-R für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1)***Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)***

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) zu Tag 1					
SUI3001& SUI3002	75/229 (32,8%)	45/227 (19,8%)	2,03 [1,21; 3,43] p=0,0078	1,48 [1,10; 1,98] p=0,0088	10,10% [2,80%; 17,40%] p=0,0069

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3001	37/114 (32,5%)	25/112 (22,3%)	1,47 [0,73; 2,95] p=0,2780	1,23 [0,84; 1,80] p=0,2858	5,80% [-4,80%; 16,50%] p=0,2832
SUI3002	38/115 (33,0%)	20/115 (17,4%)	3,03 [1,35; 6,81] p=0,0072	1,85 [1,17; 2,93] p=0,0085	14,20% [4,40%; 24,10%] p=0,0047
Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) zu Tag 2					
SUI3001& SUI3002	78/229 (34,1%)	74/227 (32,6%)	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7643	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7648	1,20% [-6,70%; 9,20%] p=0,7637
SUI3001	42/114 (36,8%)	39/112 (34,8%)	1,06 [0,55; 2,06] p=0,8557	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8524	1,10% [-10,20%; 12,30%] p=0,8535
SUI3002	36/115 (31,3%)	35/115 (30,4%)	1,08 [0,56; 2,09] p=0,8081	1,05 [0,72; 1,51] p=0,8132	1,40% [-9,90%; 12,70%] p=0,8101
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 1 zeigen sich im Behandlungsarm 75 Ereignisse (32,8%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (19,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,03 [1,21; 3,43] p=0,0078), das Relative Risiko (RR=1,48 [1,10; 1,98] p=0,0088) und die Risikodifferenz (RD=10,10% [2,80%; 17,40%] p=0,0069) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 78 Ereignisse (34,1%) und im Kontrollarm 74 Ereignisse (32,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 1 zeigen sich im Behandlungsarm 37 Ereignisse (32,5%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (22,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 42 Ereignisse (36,8%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (34,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 1 zeigen sich im Behandlungsarm 38 Ereignisse (33,0%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (17,4%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,03 [1,35; 6,81] p=0,0072), das Relative Risiko (RR=1,85 [1,17; 2,93] p=0,0085) und die Risikodifferenz (RD=14,20% [4,40%; 24,10%] p=0,0047) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 2 zeigen sich im Behandlungsarm 36 Ereignisse (31,3%) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (30,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) zu Tag 4					
SUI3001& SUI3002	101/229 (44,1%)	96/227 (42,3%)	1,08 [0,69; 1,67] p=0,7517	1,03 [0,85; 1,25] p=0,7465	1,40% [-7,00%; 9,80%] p=0,7462
SUI3001	49/114 (43,0%)	45/112 (40,2%)	1,15 [0,60; 2,22] p=0,6849	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6761	2,40% [-8,90%; 13,80%] p=0,6747
SUI3002	52/115 (45,2%)	51/115 (44,3%)	1,02 [0,56; 1,85] p=0,9566	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9560	0,30% [-12,00%; 12,70%] p=0,9560
Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) zu Tag 8					
SUI3001& SUI3002	106/229 (46,3%)	102/227 (44,9%)	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6553	0,96 [0,79; 1,16] p=0,6584	-2,00% [-10,90%; 6,90%] p=0,6587
SUI3001	53/114 (46,5%)	48/112 (42,9%)	1,01 [0,55; 1,83] p=0,9803	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9804	0,20% [-12,30%; 12,60%] p=0,9803
SUI3002	53/115 (46,1%)	54/115 (47,0%)	0,83 [0,46; 1,48] p=0,5132	0,91 [0,69; 1,20] p=0,5199	-4,20% [-16,90%; 8,50%] p=0,5208
Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) zu Tag 11					
SUI3001& SUI3002	122/229 (53,3%)	104/227 (45,8%)	1,48 [0,97; 2,24] p=0,0668	1,18 [0,99; 1,42] p=0,0697	8,40% [-0,50%; 17,30%] p=0,0650
SUI3001	60/114 (52,6%)	46/112 (41,1%)	1,71 [0,94; 3,12] p=0,0826	1,28 [0,97; 1,68] p=0,0847	11,30% [-1,20%; 23,80%] p=0,0757
SUI3002	62/115 (53,9%)	58/115 (50,4%)	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3931	1,11 [0,87; 1,41] p=0,4002	5,50% [-7,20%; 18,20%] p=0,3967
a: Analyse-Population: ITT-Population.					
b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).					
ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					
Quelle: (113-115)					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 101 Ereignisse (44,1%) und im Kontrollarm 96 Ereignisse (42,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 106 Ereignisse (46,3%) und im Kontrollarm 102 Ereignisse (44,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 122 Ereignisse (53,3%) und im Kontrollarm 104 Ereignisse (45,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 49 Ereignisse (43,0%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (40,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 53 Ereignisse (46,5%) und im Kontrollarm 48 Ereignisse (42,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 60 Ereignisse (52,6%) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (41,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 4 zeigen sich im Behandlungsarm 52 Ereignisse (45,2%) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (44,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 8 zeigen sich im Behandlungsarm 53 Ereignisse (46,1%) und im Kontrollarm 54 Ereignisse (47,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 11 zeigen sich im Behandlungsarm 62 Ereignisse (53,9%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (50,4%). Für das

Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) zu Tag 25					
SUI3001& SUI3002	140/229 (61,1%)	123/227 (54,2%)	1,37 [0,92; 2,04] p=0,1181	1,14 [0,97; 1,34] p=0,1251	7,30% [-2,00%; 16,70%] p=0,1230
SUI3001	71/114 (62,3%)	57/112 (50,9%)	1,78 [0,97; 3,26] p=0,0655	1,24 [0,99; 1,55] p=0,0641	12,00% [-0,50%; 24,40%] p=0,0589
SUI3002	69/115 (60,0%)	66/115 (57,4%)	1,11 [0,65; 1,90] p=0,6880	1,05 [0,83; 1,32] p=0,6997	2,70% [-11,10%; 16,60%] p=0,7002
Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) zu Tag 90					
SUI3001& SUI3002	124/229 (54,1%)	127/227 (55,9%)	0,99 [0,66; 1,48] p=0,9603	1,00 [0,84; 1,18] p=0,9610	-0,20% [-9,50%; 9,00%] p=0,9608
SUI3001	55/114 (48,2%)	61/112 (54,5%)	0,81 [0,46; 1,44] p=0,4696	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4739	-4,80% [-17,80%; 8,30%] p=0,4744
SUI3002	69/115 (60,0%)	66/115 (57,4%)	1,20 [0,68; 2,12] p=0,5146	1,07 [0,86; 1,34] p=0,5260	4,30% [-8,80%; 17,40%] p=0,5207
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 140 Ereignisse (61,1%) und im Kontrollarm 123 Ereignisse (54,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 90 zeigen sich im Behandlungsarm 124 Ereignisse (54,1%) und im Kontrollarm 127 Ereignisse (55,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 71 Ereignisse (62,3%) und im Kontrollarm 57 Ereignisse (50,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 90 zeigen sich im Behandlungsarm 55 Ereignisse (48,2%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (54,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 25 zeigen sich im Behandlungsarm 69 Ereignisse (60,0%) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (57,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Ende der Suizidalität zu Tag 90 zeigen sich im Behandlungsarm 69 Ereignisse (60,0%) und im Kontrollarm 66 Ereignisse (57,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zum Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1)

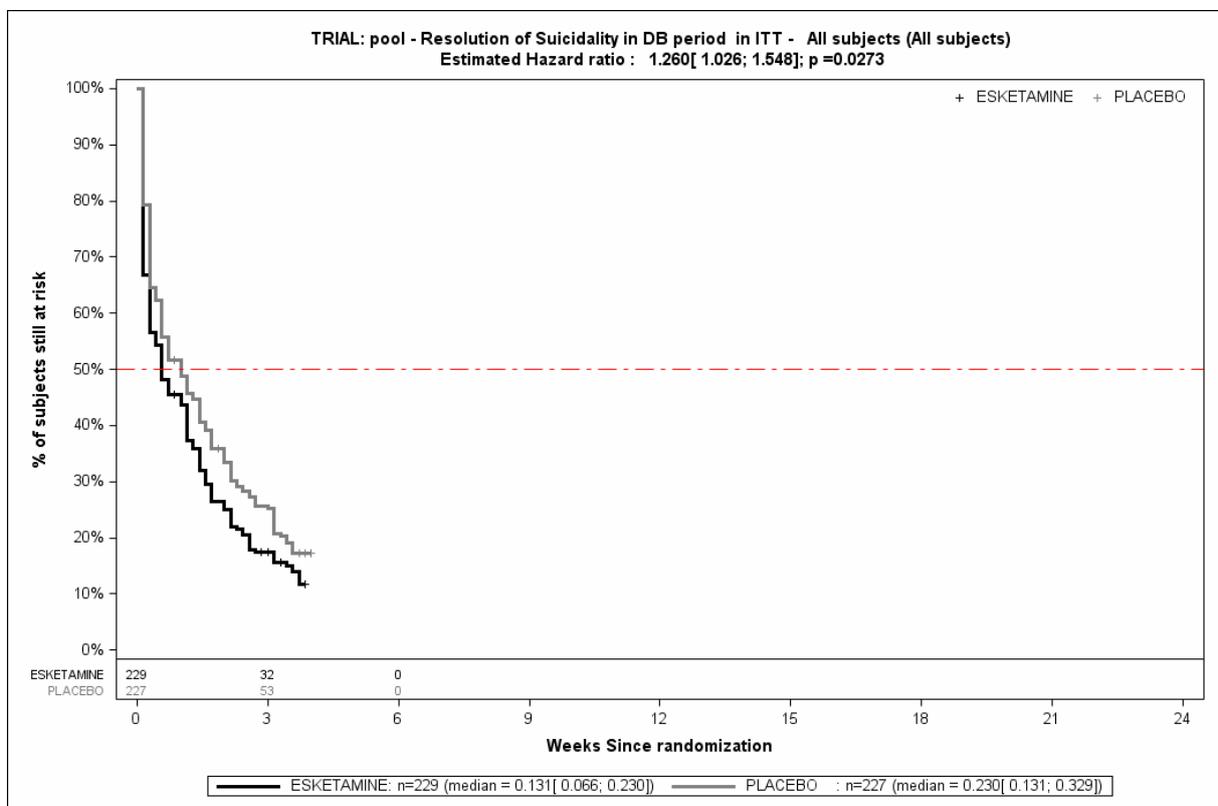
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Ende der Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB)					
SUI3001& SUI3002	187/229 (81,7%)	3,96 [2,13; 7,00] ^d	178/227 (78,4%)	7,00 [3,96; 10,04] ^d	1,26 [1,03; 1,55] p=0,0273
SUI3001	95/114 (83,3%)	4,87 [2,13; 7,91] ^d	85/112 (75,9%)	7,91 [3,96; 14,00] ^d	1,33 [0,99; 1,79] p=0,0549
SUI3002	92/115 (80,0%)	3,96 [2,13; 7,00] ^d	93/115 (80,9%)	4,87 [3,96; 10,04] ^d	1,20 [0,90; 1,60] p=0,2192
Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU)					
SUI3001& SUI3002	203/229 (88,6%)	3,96 [2,13; 7,00] ^d	197/227 (86,8%)	7,00 [3,96; 10,04] ^d	1,21 [0,99; 1,47] p=0,0584
SUI3001	100/114 (87,7%)	4,87 [2,13; 7,91] ^d	96/112 (85,7%)	7,91 [3,96; 14,00] ^d	1,21 [0,91; 1,60] p=0,1833
SUI3002	103/115 (89,6%)	3,96 [2,13; 6,09] ^d	101/115 (87,8%)	4,87 [3,04; 7,91] ^d	1,22 [0,93; 1,61] p=0,1555
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. d: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage</p> <p>ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 187 Ereignisse (81,7%) und im Kontrollarm 178 Ereignisse (78,4%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,96 Tage im Behandlungsarm und 7,00 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,26 [1,03; 1,55] p=0,0273).

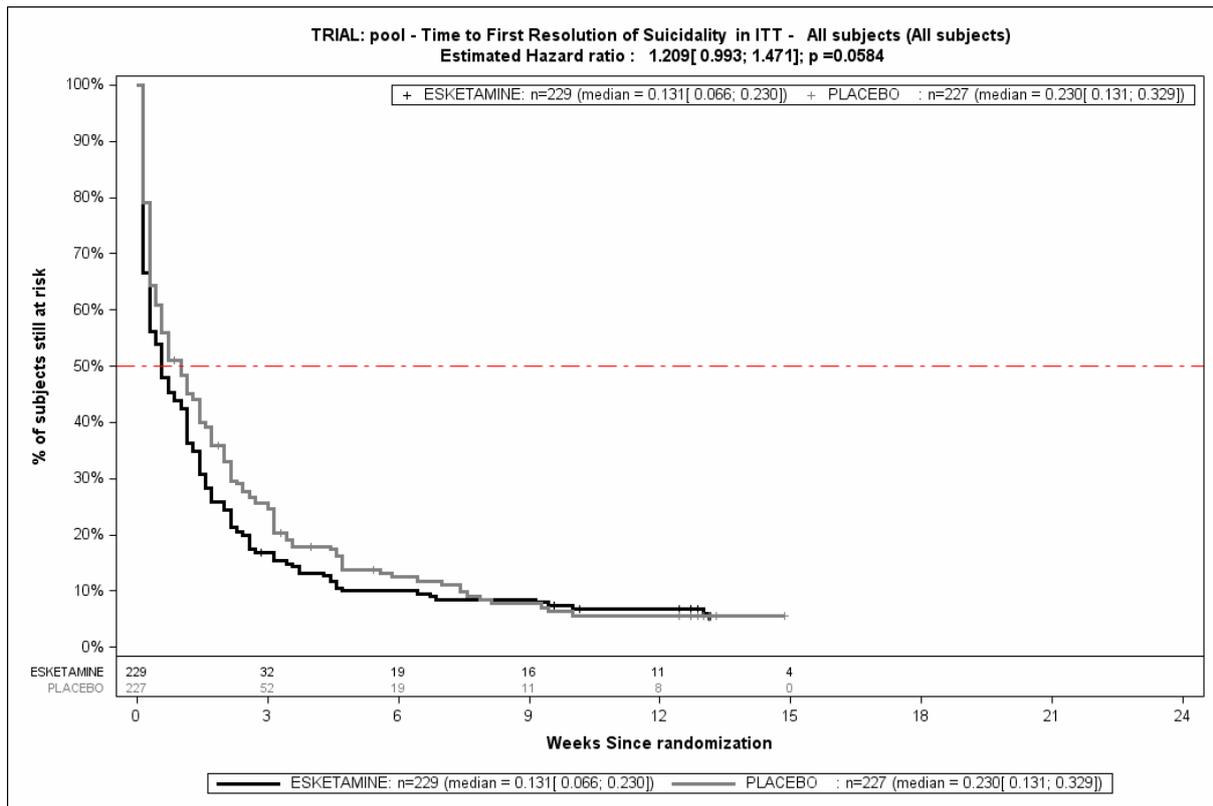
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 203 Ereignisse (88,6%) und im Kontrollarm 197 Ereignisse (86,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,96 Tage im Behandlungsarm und 7,00 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,99; 1,47] p=0,0584).



Quelle: (113)

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



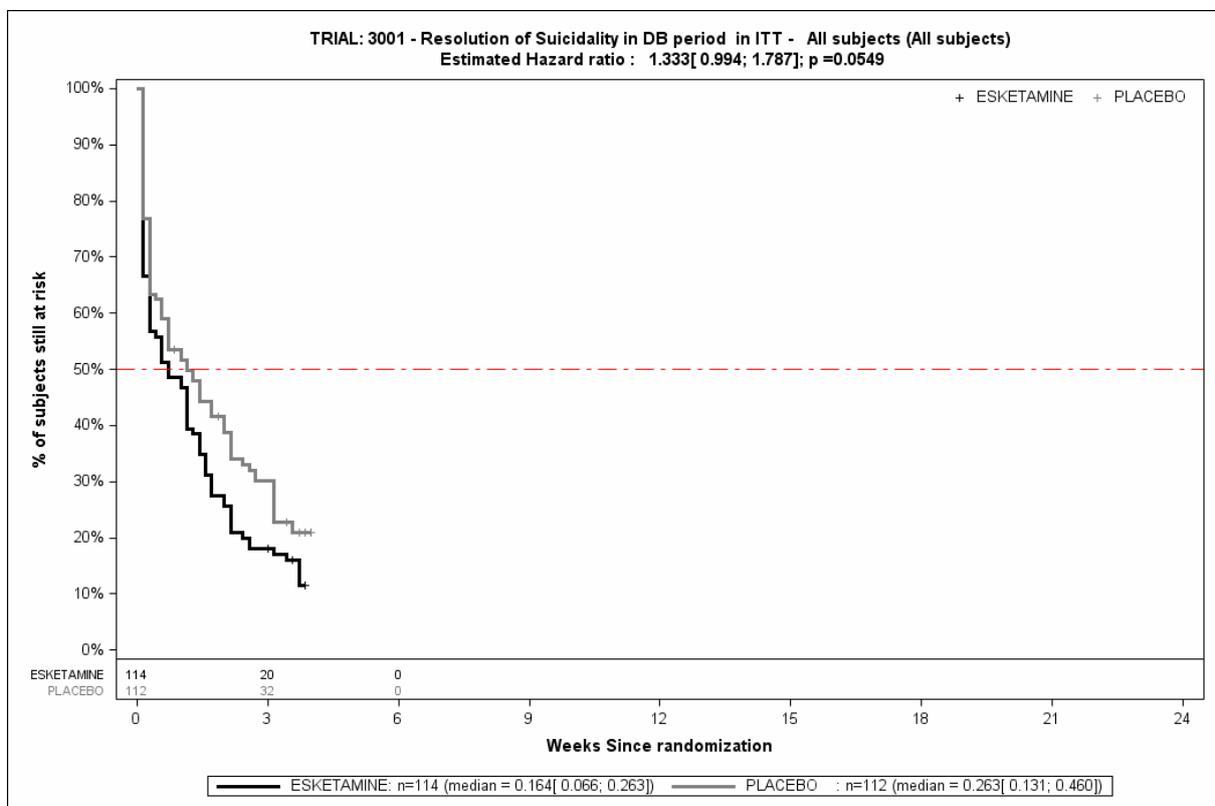
Quelle: (113)

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population
 ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 95 Ereignisse (83,3%) und im Kontrollarm 85 Ereignisse (75,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,87 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,33 [0,99; 1,79] p=0,0549).

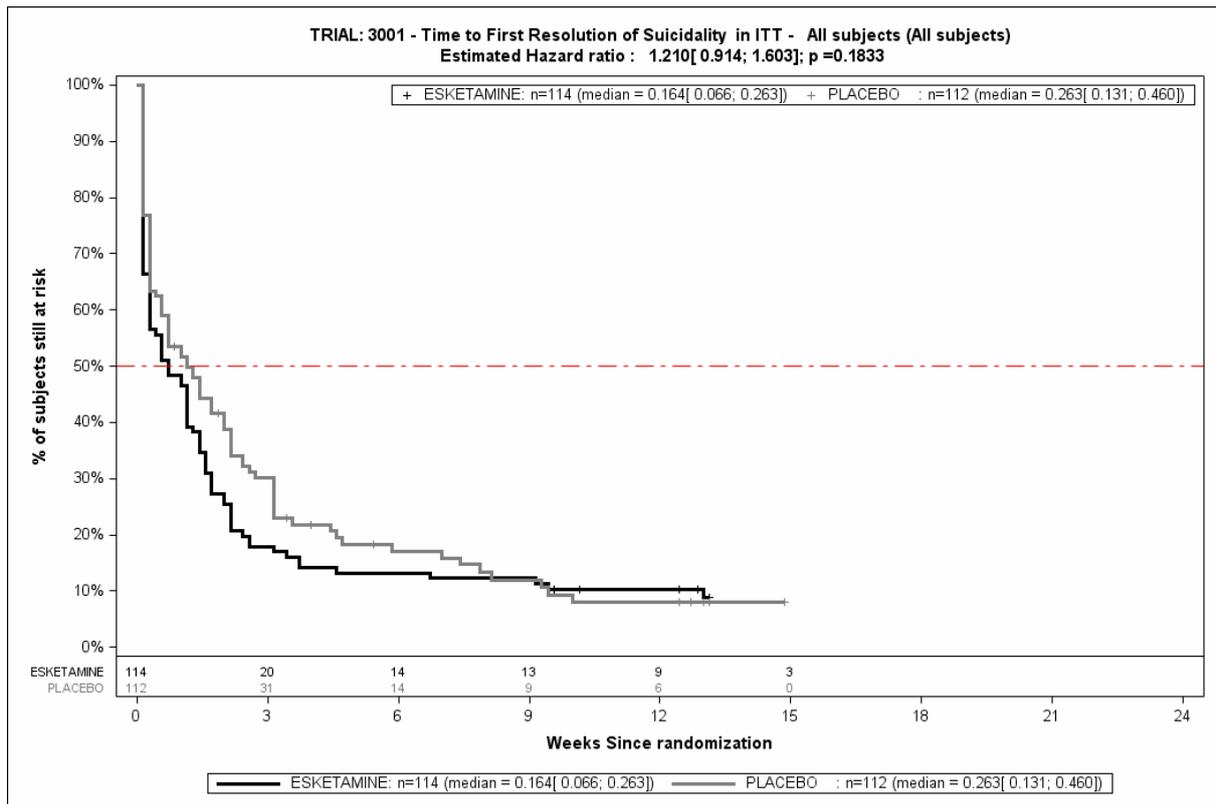
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 100 Ereignisse (87,7%) und im Kontrollarm 96 Ereignisse (85,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,87 Tage im Behandlungsarm und 7,91 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,91; 1,60] p=0,1833).



Quelle: (114)

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB), SUI3001, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

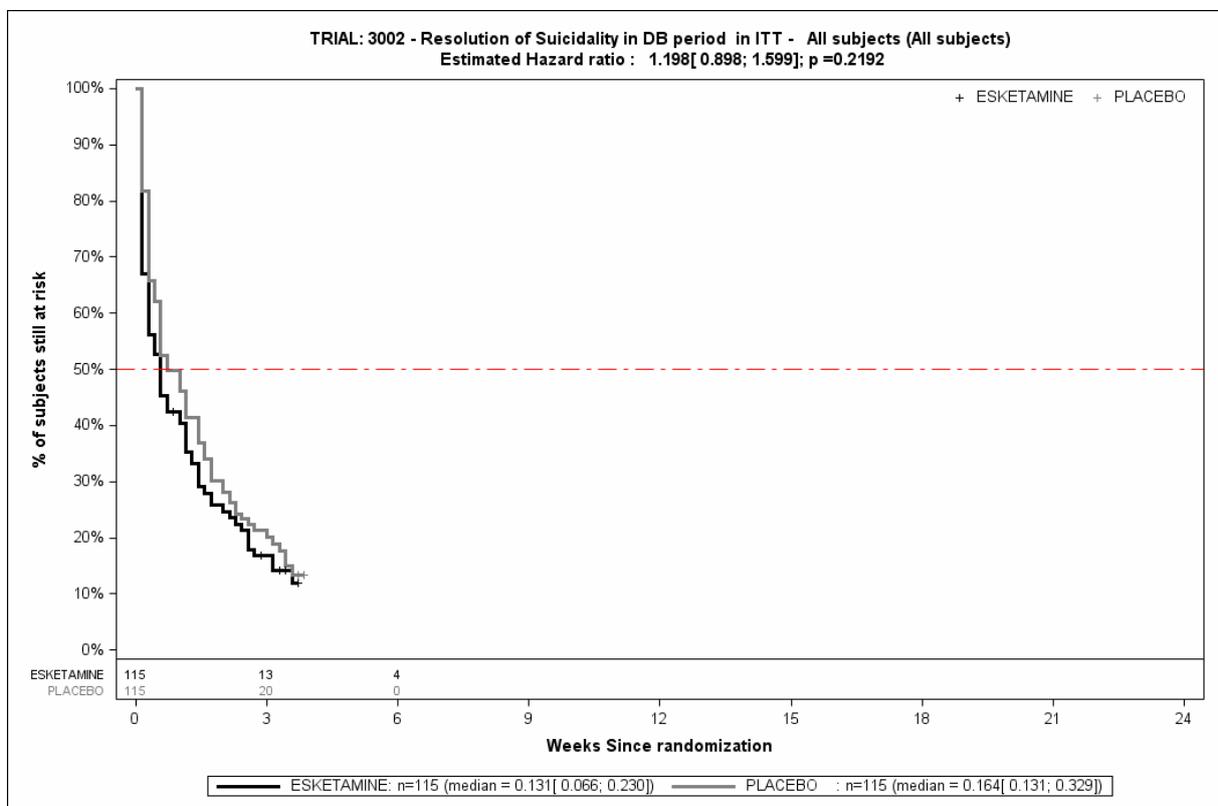
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 92 Ereignisse (80,0%) und im Kontrollarm 93 Ereignisse (80,9%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,96 Tage im Behandlungsarm und 4,87 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,90; 1,60] p=0,2192).

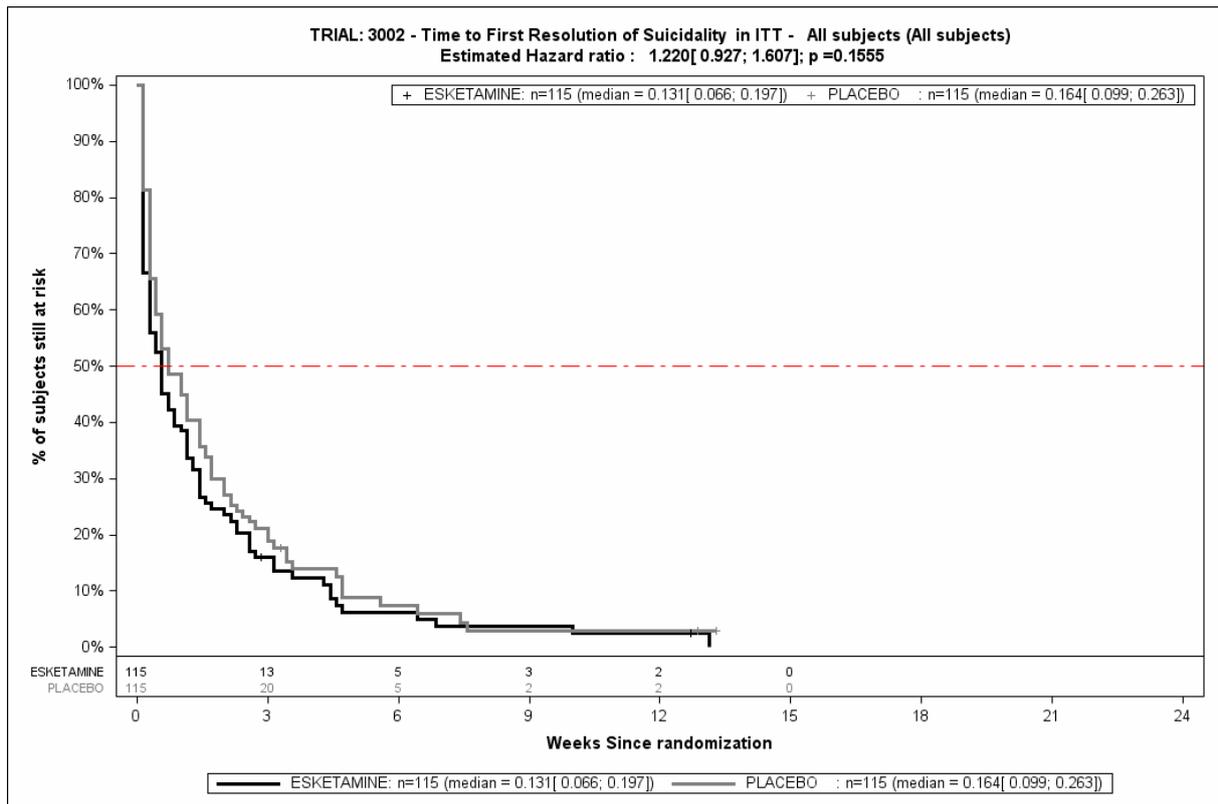
Bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 103 Ereignisse (89,6%) und im Kontrollarm 101 Ereignisse (87,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,96 Tage im Behandlungsarm und 4,87 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,93; 1,61] p=0,1555).



Quelle: (115)

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB), SUI3002, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3002, ITT-Population

ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da der Endpunkt Veränderung der CGI-SS-R nur in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben wurde, kann keine Metaanalyse erfolgen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6.2 Morbidität – Unmittelbares Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I

Tabelle 4-60: Operationalisierung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Der CGI-SR-I (Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk) Item misst das unmittelbare Suizidrisiko mit einem 7-Tages Zeithorizont aus klinischer Perspektive (Einschätzung durch einen Arzt) auf Basis einer sieben-stufigen Likert-Skala mit den Ankern „Kein akutes Suizidrisiko“ (0 Punkte) bis hin zu „Extremes akutes Suizidrisiko“ (6 Punkte). Eine niedrigere Punktzahl ist mit einer Verbesserung des unmittelbaren Suizidrisikos zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Der CGI-SR-I wird zu folgenden Zeitpunkten bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), Tag 2, Tag 4, Tag 8, Tag 11, Tag 15, Tag 18, Tag 22 und Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung • Follow-up Phase: Tag 32, Tag 39, Tag 46, Tag 53, Tag 67 und Tag 90 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Für die Gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für den CGI-SR-I die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1 und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25 und Tag 90
SUI2001	Dieser Endpunkt wurde in der Studie SUI2001 nicht erhoben.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk; OC: observed cases	
Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Einschätzung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	nicht erhoben					
CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die Studien SUI3001 und SUI3002 niedrig. Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SR-I wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SR-I durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. In den Studien SUI3001 und SUI3002 waren die Rater der SIBAT-Bewertung nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer der Studien SUI3001 und SUI3002 wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die keine SIBAT-Rater waren. Alle SIBAT-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential aller SIBAT-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I gegenüber Baseline**Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1+4h, Tag 2)**

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h										
SUI3001& SUI3002	221	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,04 (0,08)	224	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,73 (0,08)	-0,32 [-0,53; -0,11] p=0,0030	-0,27 [-0,46; -0,08]
SUI3001	109	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,98 (0,12)	112	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,76 (0,11)	-0,21 [-0,52; 0,09] p=0,1720	-0,17 [-0,44; 0,09]
SUI3002	112	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,13 (0,10)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,71 (0,11)	-0,41 [-0,69; -0,13] p=0,0043	-0,37 [-0,63; -0,10]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2										
SUI3001& SUI3002	219	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,32 (0,08)	223	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,08 (0,08)	-0,24 [-0,47; -0,02] p=0,0366	-0,19 [-0,38; 0,00]
SUI3001	111	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,25 (0,12)	112	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,18 (0,12)	-0,06 [-0,38; 0,25] p=0,6863	-0,05 [-0,31; 0,21]
SUI3002	108	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,40 (0,12)	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,97 (0,13)	-0,43 [-0,76; -0,10] p=0,0113	-0,33 [-0,60; -0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,32 [-0,53; -0,11]; p=0,0030).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,24 [-0,47; -0,02]; p=0,0366).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,21 [-0,52; 0,09]; p=0,1720).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,06 [-0,38; 0,25]; p=0,6863).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,41 [-0,69; -0,13]; p=0,0043).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,43 [-0,76; -0,10]; p=0,0113).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4										
SUI3001& SUI3002	216	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,76 (0,09)	221	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,54 (0,09)	-0,22 [-0,47; 0,02] p=0,0756	-0,16 [-0,35; 0,02]
SUI3001	109	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,70 (0,12)	110	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,42 (0,12)	-0,28 [-0,59; 0,04] p=0,0819	-0,22 [-0,49; 0,04]
SUI3002	107	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,84 (0,14)	111	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,67 (0,14)	-0,17 [-0,55; 0,21] p=0,3789	-0,11 [-0,38; 0,15]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8										
SUI3001& SUI3002	202	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,14 (0,09)	213	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,94 (0,09)	-0,20 [-0,44; 0,03] p=0,0890	-0,16 [-0,35; 0,03]
SUI3001	104	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,09 (0,12)	108	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,87 (0,12)	-0,22 [-0,53; 0,09] p=0,1604	-0,18 [-0,45; 0,09]
SUI3002	98	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,19 (0,14)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,01 (0,14)	-0,18 [-0,54; 0,17] p=0,3133	-0,13 [-0,41; 0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11										
SUI3001& SUI3002	195	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,48 (0,09)	201	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,18 (0,09)	-0,30 [-0,53; -0,07] p=0,0111	-0,25 [-0,44; -0,05]
SUI3001	100	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,40 (0,12)	102	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,12)	-0,31 [-0,62; 0,00] p=0,0506	-0,26 [-0,54; 0,01]
SUI3002	95	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,54 (0,13)	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,24 (0,13)	-0,29 [-0,64; 0,05] p=0,0941	-0,23 [-0,51; 0,05]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,22 [-0,47; 0,02]; p=0,0756).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,20 [-0,44; 0,03]; p=0,0890).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,30 [-0,53; -0,07]; p=0,0111).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,28 [-0,59; 0,04]; p=0,0819).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,22 [-0,53; 0,09]; p=0,1604).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,31 [-0,62; 0,00]; p=0,0506).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,17 [-0,55; 0,21]; p=0,3789).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,18 [-0,54; 0,17]; p=0,3133).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,29 [-0,64; 0,05]; p=0,0941).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25										
SUI3001& SUI3002	180	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,86 (0,08)	181	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,65 (0,08)	-0,21 [-0,43; 0,01] p=0,0670	-0,19 [-0,39; 0,02]
SUI3001	95	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,67 (0,11)	93	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,60 (0,11)	-0,07 [-0,38; 0,23] p=0,6490	-0,06 [-0,35; 0,22]
SUI3002	85	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,03 (0,12)	88	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,67 (0,12)	-0,36 [-0,68; -0,04] p=0,0294	-0,32 [-0,62; -0,02]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90										
SUI3001& SUI3002	164	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,88 (0,09)	165	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,88 (0,09)	0,00 [-0,23; 0,23] p=0,9898	0,00 [-0,22; 0,21]
SUI3001	84	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,81 (0,13)	79	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,05 (0,14)	0,24 [-0,12; 0,60] p=0,1866	0,20 [-0,11; 0,51]
SUI3002	80	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,96 (0,12)	86	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,72 (0,12)	-0,24 [-0,54; 0,06] p=0,1105	-0,22 [-0,53; 0,08]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,21 [-0,43; 0,01]; p=0,0670).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,00 [-0,23; 0,23]; p=0,9898).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,07 [-0,38; 0,23]; p=0,6490).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,24 [-0,12; 0,60]; p=0,1866).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,36 [-0,68; -0,04]; p=0,0294).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,24 [-0,54; 0,06]; p=0,1105).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da der Endpunkt Veränderung der CGI-SR-I nur in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben wurde, erfolgt keine Metaanalyse.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6.3 Morbidität – Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT

Tabelle 4-65: Operationalisierung des langfristigen Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Der CGI-SR-LT (Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term) misst, über den 7-Tages Zeithorizont des CGI-SR-I hinaus, das langfristige Suizidrisiko aus klinischer Perspektive (Einschätzung durch einen Arzt) auf Basis einer sieben-stufigen Likert-Skala mit den Anker „Kein langfristiges Suizidrisiko“ (0 Punkte) bis hin zu „Extremes langfristiges Suizidrisiko“ (6 Punkte). Eine niedrigere Punktzahl ist mit einer Verbesserung des unmittelbaren Suizidrisikos zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Der CGI-SR-LT wird zu folgenden Zeitpunkten bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), Tag 2, Tag 4, Tag 8, Tag 11, Tag 15, Tag 18, Tag 22 und Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung • Follow-up Phase: Tag 32, Tag 39, Tag 46, Tag 53, Tag 67 und Tag 90 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Für die Gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für den CGI-SR-LT die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1 und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25 und Tag 90
SUI2001	Dieser Endpunkt wurde in der Studie SUI2001 nicht erhoben.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Long-Term Suicide Risk; OC: observed cases Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Einschätzung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	nicht erhoben					
CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Long-Term Suicide Risk, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die Studien SUI3001 und SUI3002 niedrig. Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SR-LT wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SR-LT durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. In den Studien SUI3001 und SUI3002 waren die Rater der SIBAT-Bewertung nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer der Studien SUI3001 und SUI3002 wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die keine SIBAT-Rater waren. Alle SIBAT-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential aller SIBAT-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT gegenüber Baseline

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h										
SUI3001& SUI3002	221	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,63 (0,06)	224	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,48 (0,06)	-0,16 [-0,32; 0,01] p=0,0593	-0,17 [-0,36; 0,01]
SUI3001	109	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,59 (0,09)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,55 (0,08)	-0,04 [-0,27; 0,19] p=0,7244	-0,05 [-0,31; 0,22]
SUI3002	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,69 (0,09)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,41 (0,09)	-0,28 [-0,51; -0,04] p=0,0224	-0,29 [-0,56; -0,03]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2										
SUI3001& SUI3002	219	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,88 (0,07)	223	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,07)	-0,19 [-0,37; 0,00] p=0,0447	-0,18 [-0,37; 0,00]
SUI3001	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,87 (0,09)	112	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,83 (0,09)	-0,04 [-0,28; 0,20] p=0,7550	-0,04 [-0,30; 0,22]
SUI3002	108	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,90 (0,10)	111	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,56 (0,10)	-0,34 [-0,62; -0,07] p=0,0144	-0,32 [-0,58; -0,05]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Long-Term Suicide Risk; ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,16 [-0,32; 0,01]; p=0,0593).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,19 [-0,37; 0,00]; p=0,0447).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,04 [-0,27; 0,19]; p=0,7244).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,04 [-0,28; 0,20]; p=0,7550).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,28 [-0,51; -0,04]; p=0,0224).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,34 [-0,62; -0,07]; p=0,0144).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4										
SUI3001& SUI3002	216	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,23 (0,07)	221	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,02 (0,07)	-0,21 [-0,40; -0,01] p=0,0372	-0,19 [-0,38; 0,00]
SUI3001	109	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,09)	110	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,03 (0,09)	-0,18 [-0,43; 0,06] p=0,1403	-0,19 [-0,46; 0,08]
SUI3002	107	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,27 (0,11)	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,04 (0,11)	-0,23 [-0,53; 0,07] p=0,1334	-0,19 [-0,46; 0,07]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8										
SUI3001& SUI3002	203	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,57 (0,08)	213	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,40 (0,08)	-0,16 [-0,37; 0,04] p=0,1186	-0,15 [-0,34; 0,05]
SUI3001	104	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,57 (0,10)	108	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,38 (0,10)	-0,19 [-0,46; 0,08] p=0,1724	-0,18 [-0,45; 0,09]
SUI3002	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,58 (0,12)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,44 (0,12)	-0,14 [-0,46; 0,18] p=0,3801	-0,12 [-0,39; 0,16]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11										
SUI3001& SUI3002	195	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,74 (0,08)	201	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,08)	-0,21 [-0,42; 0,00] p=0,0510	-0,19 [-0,39; 0,01]
SUI3001	100	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,71 (0,11)	102	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,59 (0,11)	-0,12 [-0,42; 0,18] p=0,4259	-0,11 [-0,38; 0,17]
SUI3002	95	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,75 (0,11)	99	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,44 (0,11)	-0,31 [-0,61; -0,01] p=0,0433	-0,28 [-0,56; 0,00]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Long-Term Suicide Risk; ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,21 [-0,40; -0,01]; p=0,0372).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,16 [-0,37; 0,04]; p=0,1186).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,21 [-0,42; 0,00]; p=0,0510).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,18 [-0,43; 0,06]; p=0,1403).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,19 [-0,46; 0,08]; p=0,1724).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,12 [-0,42; 0,18]; p=0,4259).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,23 [-0,53; 0,07]; p=0,1334).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,14 [-0,46; 0,18]; p=0,3801).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,31 [-0,61; -0,01]; p=0,0433).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizidrisikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25										
SUI3001& SUI3002	180	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,13 (0,08)	181	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,02 (0,08)	-0,10 [-0,33; 0,12] p=0,3594	-0,09 [-0,30; 0,11]
SUI3001	95	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,10 (0,12)	93	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,10 (0,11)	0,00 [-0,31; 0,31] p=0,9932	0,00 [-0,29; 0,28]
SUI3002	85	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,13 (0,13)	88	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,92 (0,12)	-0,22 [-0,55; 0,12] p=0,2007	-0,19 [-0,48; 0,11]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90										
SUI3001& SUI3002	164	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,34 (0,09)	165	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,25 (0,09)	-0,09 [-0,33; 0,16] p=0,4762	-0,07 [-0,29; 0,14]
SUI3001	84	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,31 (0,14)	79	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,40 (0,14)	0,08 [-0,30; 0,46] p=0,6696	0,06 [-0,24; 0,37]
SUI3002	80	4,00 [1,00; 6,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,38 (0,13)	86	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,10 (0,13)	-0,28 [-0,60; 0,04] p=0,0876	-0,24 [-0,55; 0,07]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Long-Term Suicide Risk; ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,10 [-0,33; 0,12]; p=0,3594).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,09 [-0,33; 0,16]; p=0,4762).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,00 [-0,31; 0,31]; p=0,9932).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,08 [-0,30; 0,46]; p=0,6696).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,22 [-0,55; 0,12]; p=0,2007).

Bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,28 [-0,60; 0,04]; p=0,0876).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da der Endpunkt Veränderung der CGI-SR-LT nur in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben wurde, kann keine Metaanalyse erfolgen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6.4 Morbidität – Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST

Tabelle 4-70: Operationalisierung der Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Der FoST (Frequency of Suicidal Thinking) misst die Häufigkeit von Suizidgedanken aus klinischer Perspektive (Einschätzung durch einen Arzt) auf Basis einer sechs-stufigen Likert-Skala mit den Ankern „Nie“ (0 Punkte) bis hin zu „Ständig“ (5 Punkte). Eine niedrigere Punktzahl ist mit einer Verringerung der Häufigkeit von Suizidgedanken zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Der FoST wird zu folgenden Zeitpunkten bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), Tag 2, Tag 4, Tag 8, Tag 11, Tag 15, Tag 18, Tag 22 und Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung • Follow-up Phase: Tag 32, Tag 39, Tag 46, Tag 53, Tag 67 und Tag 90 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Für die gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für den FoST die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1 und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25 und Tag 90
SUI2001	Dieser Endpunkt wurde in der Studie SUI2001 nicht erhoben.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; FoST: Frequency of Suicidal Thinking; OC: observed cases Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	nicht erhoben					
FoST: Frequency of Suicidal Thinking, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die Studien SUI3001 und SUI3002 niedrig. Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des FoST wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/FoST durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. In den Studien SUI3001 und SUI3002 waren die Rater der SIBAT-Bewertung nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer der Studien SUI3001 und SUI3002 wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die keine SIBAT-Rater waren. Alle SIBAT-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential aller SIBAT-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST gegenüber Baseline**Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)**

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des FoST zu Tag 1+4h										
SUI3001& SUI3002	221	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,38 (0,08)	224	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,96 (0,08)	-0,42 [-0,64; -0,19] p=0,0003	-0,33 [-0,52; -0,15]
SUI3001	109	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,28 (0,12)	112	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,99 (0,12)	-0,29 [-0,60; 0,02] p=0,0677	-0,23 [-0,50; 0,03]
SUI3002	112	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,12)	112	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,97 (0,12)	-0,55 [-0,87; -0,22] p=0,0010	-0,42 [-0,69; -0,16]
Veränderung des FoST zu Tag 2										
SUI3001& SUI3002	219	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,46 (0,09)	223	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,32 (0,09)	-0,15 [-0,38; 0,08] p=0,2133	-0,11 [-0,30; 0,07]
SUI3001	111	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,46 (0,12)	112	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,33 (0,12)	-0,14 [-0,46; 0,19] p=0,4078	-0,10 [-0,37; 0,16]
SUI3002	108	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,44 (0,12)	111	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,29 (0,13)	-0,16 [-0,49; 0,18] p=0,3506	-0,12 [-0,39; 0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 1+4h ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,42 [-0,64; -0,19]; p=0,0003).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,15 [-0,38; 0,08]; p=0,2133).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 1+4h kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,29 [-0,60; 0,02]; p=0,0677).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,14 [-0,46; 0,19]; p=0,4078).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 1+4h ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,55 [-0,87; -0,22]; p=0,0010).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,16 [-0,49; 0,18]; p=0,3506).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des FoST zu Tag 4										
SUI3001& SUI3002	216	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,81 (0,09)	221	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,09)	-0,30 [-0,54; -0,06] p=0,0140	-0,23 [-0,41; -0,04]
SUI3001	109	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,81 (0,13)	110	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,12)	-0,34 [-0,67; -0,01] p=0,0411	-0,26 [-0,53; 0,00]
SUI3002	107	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,78 (0,13)	111	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,13)	-0,27 [-0,62; 0,08] p=0,1338	-0,19 [-0,46; 0,07]
Veränderung des FoST zu Tag 8										
SUI3001& SUI3002	203	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,09)	213	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,88 (0,09)	-0,18 [-0,41; 0,05] p=0,1264	-0,14 [-0,34; 0,05]
SUI3001	104	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,04 (0,12)	108	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,80 (0,12)	-0,25 [-0,56; 0,07] p=0,1246	-0,20 [-0,47; 0,07]
SUI3002	99	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,05 (0,13)	105	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,95 (0,13)	-0,11 [-0,45; 0,23] p=0,5359	-0,08 [-0,36; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des FoST zu Tag 11										
SUI3001& SUI3002	195	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,27 (0,08)	201	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,94 (0,08)	-0,32 [-0,54; -0,10] p=0,0041	-0,28 [-0,48; -0,08]
SUI3001	100	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,22 (0,11)	102	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,88 (0,11)	-0,34 [-0,64; -0,04] p=0,0282	-0,30 [-0,57; -0,02]
SUI3002	95	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,30 (0,12)	99	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,99 (0,12)	-0,31 [-0,63; 0,01] p=0,0598	-0,26 [-0,54; 0,02]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 4 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,30 [-0,54; -0,06]; p=0,0140).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,18 [-0,41; 0,05]; p=0,1264).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 11 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,32 [-0,54; -0,10]; p=0,0041).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 4 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,34 [-0,67; -0,01]; p=0,0411).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,25 [-0,56; 0,07]; p=0,1246).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 11 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,34 [-0,64; -0,04]; p=0,0282).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 4 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,27 [-0,62; 0,08]; p=0,1338).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,11 [-0,45; 0,23]; p=0,5359).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,31 [-0,63; 0,01]; p=0,0598).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des FoST zu Tag 25										
SUI3001& SUI3002	180	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,52 (0,08)	181	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,43 (0,08)	-0,09 [-0,31; 0,14] p=0,4447	-0,08 [-0,28; 0,13]
SUI3001	95	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,42 (0,11)	93	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,42 (0,11)	0,01 [-0,28; 0,30] p=0,9610	0,01 [-0,28; 0,29]
SUI3002	85	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,56 (0,13)	88	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,38 (0,13)	-0,18 [-0,53; 0,17] p=0,3060	-0,15 [-0,45; 0,15]
Veränderung des FoST zu Tag 90										
SUI3001& SUI3002	164	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,59 (0,09)	165	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,44 (0,09)	-0,15 [-0,38; 0,07] p=0,1785	-0,14 [-0,36; 0,08]
SUI3001	84	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,46 (0,13)	79	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,47 (0,14)	0,01 [-0,35; 0,37] p=0,9606	0,01 [-0,30; 0,31]
SUI3002	80	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,68 (0,11)	86	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 3,00]	-2,37 (0,11)	-0,30 [-0,57; -0,04] p=0,0265	-0,31 [-0,62; -0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,09 [-0,31; 0,14]; p=0,4447).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,15 [-0,38; 0,07]; p=0,1785).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,01 [-0,28; 0,30]; p=0,9610).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,01 [-0,35; 0,37]; p=0,9606).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,18 [-0,53; 0,17]; p=0,3060).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des FoST zu Tag 90 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,30 [-0,57; -0,04]; p=0,0265).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da der Endpunkt Veränderung der FoST nur in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben wurde, kann keine Metaanalyse erfolgen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6.5 Morbidität –Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell

Tabelle 4-75: Operationalisierung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell gemäß Modul 5 Item 3

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Das Selbsteinschätzungssitem (Modul 5; Item 3) misst die Häufigkeit von Suizidgedanken aus Perspektive des Patienten auf Basis einer fünf-stufigen Likert-Skala mit den Ankern “Ich habe keine Selbstmordgedanken” (0 Punkte) bis hin zu “Ich habe die ganze Zeit Selbstmordgedanken” (4 Punkte).</p> <p>Die patientenberichtete Häufigkeit von Suizidgedanken wird zu folgenden Zeitpunkten bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), Tag 2, Tag 4, Tag 8, Tag 11, Tag 15, Tag 18, Tag 22 und Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung • Follow-up Phase: Tag 32, Tag 39, Tag 46, Tag 53, Tag 67 und Tag 90 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Für die Gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für die patientenberichtete Häufigkeit von Suizidgedanken die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung der patientenberichteten Häufigkeit von Suizidgedanken gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1 und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25 und Tag 90
SUI2001	Dieser Endpunkt wurde in der Studie SUI2001 nicht erhoben.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; OC: observed cases	
Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	nicht erhoben					
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die Studien SUI3001 und SUI3002 niedrig. Bei der Erhebung des SIBAT und – in Analogie der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken durch Patienten – wurde die Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer konsequent vorgenommen.

Alle SIBAT-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential aller SIBAT-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Selbsteinschätzung der Häufigkeit ist ein patientenberichteter Endpunkt. Daher werden, um die Aussagekraft der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von aktuellen Suizidgedanken weiter einschätzen zu können, die Rücklaufquoten des SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 3 untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. Es werden die Rücklaufquoten für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 einzeln dargestellt (siehe Tabelle 4-77, Tabelle 4-78).

Rücklaufquoten

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 3 für die ITT-Population, Studie SUI3001 und SUI3002

	SUI3001				SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)						
Baseline	114	112 (98,2%)	112	112 (100,0%)	115	114 (99,1%)	115	112 (97,4%)
Tag 1 + 4h	114	111 (97,4%)	112	111 (99,1%)	115	109 (94,8%)	115	112 (97,4%)
Tag 2	114	111 (97,4%)	112	111 (99,1%)	115	106 (92,2%)	115	111 (96,5%)
Tag 4	114	109 (95,6%)	112	110 (98,2%)	115	107 (93,0%)	115	110 (95,7%)
Tag 8	114	105 (92,1%)	112	108 (96,4%)	115	98 (85,2%)	115	106 (92,2%)
Tag 11	114	101 (88,6%)	112	103 (92,0%)	115	96 (83,5%)	115	98 (85,2%)
Tag 15	114	105 (92,1%)	112	100 (89,3%)	115	92 (80,0%)	115	97 (84,3%)
Tag 18	114	102 (89,5%)	112	94 (83,9%)	115	83 (72,2%)	115	90 (78,3%)
Tag 22	114	105 (92,1%)	112	92 (82,1%)	115	90 (78,3%)	115	96 (83,5%)
Tag 25	114	97 (85,1%)	112	93 (83,0%)	115	84 (73,0%)	115	88 (76,5%)
Tag 32	113	96 (85,0%)	112	89 (79,5%)	115	85 (73,9%)	115	91 (79,1%)
Tag39	113	88 (77,9%)	112	81 (72,3%)	115	79 (68,7%)	115	81 (70,4%)
Tag 46	113	89 (78,8%)	112	79 (70,5%)	115	80 (69,6%)	115	85 (73,9%)
Tag 53	113	88 (77,9%)	112	82 (73,2%)	115	77 (67,0%)	115	83 (72,2%)
Tag 67	113	85 (75,2%)	112	78 (69,6%)	115	82 (71,3%)	115	85 (73,9%)
Tag 90	113	82 (72,6%)	112	79 (70,5%)	115	80 (69,6%)	115	86 (74,8%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern in der ITT-Population erwartet.

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet, ESK: Esketamin, PCB: Placebo.

Quelle: (114, 115)

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 3 für die ITT-Population, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002

	SUI3001&SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartetn	Erhaltenn (%)	Erwartetn	Erhaltenn (%)
Baseline	229	226 (98,7%)	227	224 (98,7%)
Tag 1 + 4h	229	220 (96,1%)	227	223 (98,2%)
Tag 2	229	217 (94,8%)	227	222 (97,8%)
Tag 4	229	216 (94,3%)	227	220 (96,9%)
Tag 8	229	203 (88,6%)	227	214 (94,3%)
Tag 11	229	197 (86,0%)	227	201 (88,5%)
Tag 15	229	197 (86,0%)	227	197 (86,8%)
Tag 18	229	185 (80,8%)	227	184 (81,1%)
Tag 22	229	195 (85,2%)	227	188 (82,8%)
Tag 25	229	181 (79,0%)	227	181 (79,7%)
Tag 32	228	181 (79,4%)	227	180 (79,3%)
Tag39	228	167 (73,2%)	227	162 (71,4%)
Tag 46	228	169 (74,1%)	227	164 (72,2%)
Tag 53	228	165 (72,4%)	227	165 (72,7%)
Tag 67	228	167 (73,2%)	227	163 (71,8%)
Tag 90	228	162 (71,1%)	227	165 (72,7%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern in der ITT-Population erwartet.

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet, ESK: Esketamin, PCB: Placebo.

Quelle: (113)

Die Rücklaufquote für die Erhebung des SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 3 liegt für beide Therapiearme in den Studien SUI3001 und SUI3002 während der doppelblinden Phase und der Follow-up Phase über 70 Prozent und ist zu jedem Zeitpunkt in beiden Studienarmen ähnlich (Tabelle 4-77, Tabelle 4-78).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der patientenberichteten Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 3**Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)**

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 1+4h										
SUI3001& SUI3002	219	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,83 (0,07)	222	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,66 (0,07)	-0,17 [-0,36; 0,01] p=0,0613	-0,17 [-0,36; 0,02]
SUI3001	110	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,77 (0,10)	111	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,61 (0,10)	-0,16 [-0,43; 0,11] p=0,2455	-0,15 [-0,41; 0,12]
SUI3002	109	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,90 (0,09)	111	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,71 (0,10)	-0,19 [-0,44; 0,06] p=0,1382	-0,19 [-0,45; 0,08]
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 2										
SUI3001& SUI3002	216	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,98 (0,08)	221	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,08)	-0,06 [-0,26; 0,15] p=0,5902	-0,05 [-0,24; 0,14]
SUI3001	110	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,87 (0,11)	111	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,89 (0,11)	0,02 [-0,28; 0,31] p=0,9102	0,01 [-0,25; 0,28]
SUI3002	106	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,11 (0,11)	110	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,11)	-0,13 [-0,43; 0,16] p=0,3731	-0,12 [-0,38; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 1+4h kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,17 [-0,36; 0,01]; p=0,0613).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,06 [-0,26; 0,15]; p=0,5902).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 1+4h kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,16 [-0,43; 0,11]; p=0,2455).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,02 [-0,28; 0,31]; p=0,9102).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 1+4h kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,19 [-0,44; 0,06]; p=0,1382).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,13 [-0,43; 0,16]; p=0,3731).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 4										
SUI3001& SUI3002	215	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,24 (0,07)	219	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,05 (0,07)	-0,19 [-0,39; 0,01] p=0,0583	-0,17 [-0,36; 0,01]
SUI3001	108	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,24 (0,10)	110	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,97 (0,10)	-0,27 [-0,54; 0,00] p=0,0499	-0,25 [-0,52; 0,01]
SUI3002	107	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,23 (0,11)	109	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,12 (0,11)	-0,11 [-0,41; 0,18] p=0,4481	-0,10 [-0,37; 0,17]
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 8										
SUI3001& SUI3002	202	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,53 (0,07)	213	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,39 (0,07)	-0,14 [-0,34; 0,06] p=0,1592	-0,13 [-0,33; 0,06]
SUI3001	104	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,10)	108	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,27 (0,10)	-0,26 [-0,52; 0,01] p=0,0549	-0,25 [-0,52; 0,02]
SUI3002	98	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,53 (0,11)	105	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,11)	-0,01 [-0,31; 0,28] p=0,9247	-0,01 [-0,29; 0,26]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 11										
SUI3001& SUI3002	196	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,60 (0,07)	200	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,07)	-0,09 [-0,28; 0,10] p=0,3746	-0,09 [-0,28; 0,11]
SUI3001	100	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,61 (0,09)	103	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,09)	-0,17 [-0,42; 0,07] p=0,1595	-0,19 [-0,46; 0,09]
SUI3002	96	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,57 (0,11)	97	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,58 (0,11)	0,01 [-0,29; 0,31] p=0,9555	0,01 [-0,27; 0,29]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 4 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,19 [-0,39; 0,01]; p=0,0583).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,14 [-0,34; 0,06]; p=0,1592).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,09 [-0,28; 0,10]; p=0,3746).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 4 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,27 [-0,54; 0,00]; p=0,0499).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,26 [-0,52; 0,01]; p=0,0549).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,17 [-0,42; 0,07]; p=0,1595).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 4 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,11 [-0,41; 0,18]; p=0,4481).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,01 [-0,31; 0,28]; p=0,9247).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,01 [-0,29; 0,31]; p=0,9555).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 25										
SUI3001& SUI3002	180	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,82 (0,07)	181	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,75 (0,07)	-0,07 [-0,27; 0,13] p=0,4758	-0,07 [-0,28; 0,13]
SUI3001	96	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,78 (0,10)	93	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,67 (0,10)	-0,12 [-0,38; 0,15] p=0,3796	-0,12 [-0,41; 0,16]
SUI3002	84	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,80 (0,11)	88	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,79 (0,11)	-0,01 [-0,31; 0,29] p=0,9346	-0,01 [-0,31; 0,29]
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 90										
SUI3001& SUI3002	162	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,79 (0,07)	165	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,77 (0,07)	-0,02 [-0,22; 0,18] p=0,8376	-0,02 [-0,24; 0,20]
SUI3001	82	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,66 (0,11)	79	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,75 (0,12)	0,09 [-0,22; 0,40] p=0,5520	0,09 [-0,22; 0,40]
SUI3002	80	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,85 (0,10)	86	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,73 (0,09)	-0,12 [-0,36; 0,11] p=0,2987	-0,14 [-0,45; 0,16]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,07 [-0,27; 0,13]; p=0,4758).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,02 [-0,22; 0,18]; p=0,8376).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,12 [-0,38; 0,15]; p=0,3796).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,09 [-0,22; 0,40]; p=0,5520).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,01 [-0,31; 0,29]; p=0,9346).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,12 [-0,36; 0,11]; p=0,2987).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da der Endpunkt Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – nur in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben wurde, kann keine Metaanalyse erfolgen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6.6 Morbidität –Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft

Tabelle 4-82: Operationalisierung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Das Selbsteinschätzungsitem (Modul 5; Item 4) misst das Suizidrisiko in der unmittelbaren Zukunft aus Perspektive des Patienten auf Basis einer fünf-stufigen Likert-Skala mit den Ankern “ Ich werde mir in naher Zukunft nicht das Leben nehmen” (0 Punkte) bis hin zu “Ich werde mir in naher Zukunft das Leben nehmen” (4 Punkte).</p> <p>Das patientenberichtete Suizidrisiko in der unmittelbaren Zukunft wird zu folgenden Zeitpunkten bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), Tag 2, Tag 4, Tag 8, Tag 11, Tag 15, Tag 18, Tag 22 und Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung • Follow-up Phase: Tag 32, Tag 39, Tag 46, Tag 53, Tag 67 und Tag 90 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Für die gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für das patientenberichtete Suizidrisiko in der unmittelbaren Zukunft die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung des patientenberichteten Suizidrisikos gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1 und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25 und Tag 90
SUI2001	Dieser Endpunkt wurde in der Studie SUI2001 nicht erhoben.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; OC: observed cases	
Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	nicht erhoben					
FoST: Frequency of Suicidal Thinking, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die Studien SUI3001 und SUI3002 niedrig. Bei der Erhebung des SIBAT und – in Analogie der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken durch Patienten – wurde die Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer konsequent vorgenommen.

Alle SIBAT-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential aller SIBAT-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Selbsteinschätzung der Häufigkeit ist ein patientenberichteter Endpunkt. Daher werden, um die Aussagekraft der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von aktuellen Suizidgedanken weiter einschätzen zu können, die Rücklaufquoten des SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 4 untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. Es werden die Rücklaufquoten für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 einzeln dargestellt (siehe Tabelle 4-84, Tabelle 4-85).

Rücklaufquoten

Tabelle 4-84: Rücklaufquoten der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 4 für die ITT-Population, Studie SUI3001 und SUI3002

	SUI3001				SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)						
Baseline	114	112 (98,2%)	112	112 (100,0%)	115	114 (99,1%)	115	112 (97,4%)
Tag 1 + 4h	114	111 (97,4%)	112	111 (99,1%)	115	109 (94,8%)	115	112 (97,4%)
Tag 2	114	111 (97,4%)	112	111 (99,1%)	115	106 (92,2%)	115	111 (96,5%)
Tag 4	114	109 (95,6%)	112	110 (98,2%)	115	107 (93,0%)	115	110 (95,7%)
Tag 8	114	105 (92,1%)	112	108 (96,4%)	115	98 (85,2%)	115	106 (92,2%)
Tag 11	114	101 (88,6%)	112	103 (92,0%)	115	96 (83,5%)	115	98 (85,2%)
Tag 15	114	105 (92,1%)	112	100 (89,3%)	115	92 (80,0%)	115	97 (84,3%)
Tag 18	114	102 (89,5%)	112	94 (83,9%)	115	83 (72,2%)	115	90 (78,3%)
Tag 22	114	105 (92,1%)	112	92 (82,1%)	115	90 (78,3%)	115	96 (83,5%)
Tag 25	114	97 (85,1%)	112	93 (83,0%)	115	84 (73,0%)	115	88 (76,5%)
Tag 32	113	96 (85,0%)	112	89 (79,5%)	115	85 (73,9%)	115	91 (79,1%)
Tag39	113	88 (77,9%)	112	81 (72,3%)	115	79 (68,7%)	115	81 (70,4%)
Tag 46	113	89 (78,8%)	112	79 (70,5%)	115	80 (69,6%)	115	85 (73,9%)
Tag 53	113	88 (77,9%)	112	82 (73,2%)	115	77 (67,0%)	115	83 (72,2%)
Tag 67	113	85 (75,2%)	112	78 (69,6%)	115	82 (71,3%)	115	85 (73,9%)
Tag 90	113	82 (72,6%)	112	79 (70,5%)	115	80 (69,6%)	115	86 (74,8%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	SUI3001				SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)						
<p>Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.</p> <p>Quelle: (114, 115)</p>								

Tabelle 4-85: Rücklaufquoten Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 4 für die ITT-Population, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002

	SUI3001&SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartetn	Erhaltenn (%)	Erwartetn	Erhaltenn (%)
Baseline	229	226 (98,7%)	227	224 (98,7%)
Tag 1 + 4h	229	220 (96,1%)	227	223 (98,2%)
Tag 2	229	217 (94,8%)	227	222 (97,8%)
Tag 4	229	216 (94,3%)	227	220 (96,9%)
Tag 8	229	203 (88,6%)	227	214 (94,3%)
Tag 11	229	197 (86,0%)	227	201 (88,5%)
Tag 15	229	197 (86,0%)	227	197 (86,8%)
Tag 18	229	185 (80,8%)	227	184 (81,1%)
Tag 22	229	195 (85,2%)	227	188 (82,8%)
Tag 25	229	181 (79,0%)	227	181 (79,7%)
Tag 32	228	181 (79,4%)	227	180 (79,3%)
Tag39	228	167 (73,2%)	227	162 (71,4%)
Tag 46	228	169 (74,1%)	227	164 (72,2%)
Tag 53	228	165 (72,4%)	227	165 (72,7%)
Tag 67	228	167 (73,2%)	227	163 (71,8%)
Tag 90	228	162 (71,1%)	227	165 (72,7%)
<p>Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.</p> <p>Quelle: (113)</p>				

Die Rücklaufquote für die Erhebung des SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 4 liegt für beide Therapiearme in den Studien SUI3001 und SUI3002 während der doppelblinden Phase über 80 Prozent und der Follow-up Phase über 70 Prozent und ist zu jedem Zeitpunkt in beiden Studienarmen ähnlich (Tabelle 4-84, Tabelle 4-85).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der patientenberichteten Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 4

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1+4h, Tag 2)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK			TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 1+4h										
SUI3001& SUI3002	219	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,57 (0,06)	222	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,39 (0,06)	-0,19 [-0,34; -0,04] p=0,0153	-0,22 [-0,41; -0,03]
SUI3001	110	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,58 (0,07)	111	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,42 (0,07)	-0,15 [-0,35; 0,04] p=0,1242	-0,20 [-0,46; 0,07]
SUI3002	109	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,58 (0,09)	111	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,35 (0,09)	-0,23 [-0,47; 0,01] p=0,0577	-0,24 [-0,51; 0,02]
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 2										
SUI3001& SUI3002	216	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,67 (0,06)	221	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,53 (0,06)	-0,14 [-0,31; 0,03] p=0,0988	-0,15 [-0,34; 0,04]
SUI3001	110	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,74 (0,09)	111	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,50 (0,08)	-0,24 [-0,46; -0,02] p=0,0342	-0,27 [-0,54; -0,01]
SUI3002	106	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,62 (0,09)	110	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,57 (0,10)	-0,06 [-0,31; 0,20] p=0,6620	-0,06 [-0,32; 0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 1+4h ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,19 [-0,34; -0,04]; p=0,0153).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,14 [-0,31; 0,03]; p=0,0988).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 1+4h kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,15 [-0,35; 0,04]; p=0,1242).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,24 [-0,46; -0,02]; p=0,0342).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 1+4h kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,23 [-0,47; 0,01]; p=0,0577).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,06 [-0,31; 0,20]; p=0,6620).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)Tabelle 4-87: Ergebnisse für Morbidität – Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko)
Frage 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 4										
SUI3001& SUI3002	215	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,90 (0,07)	219	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,77 (0,07)	-0,13 [-0,32; 0,06] p=0,1698	-0,13 [-0,32; 0,06]
SUI3001	108	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,99 (0,09)	110	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,09)	-0,30 [-0,55; -0,06] p=0,0154	-0,31 [-0,58; -0,05]
SUI3002	107	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,83 (0,11)	109	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,87 (0,11)	0,04 [-0,24; 0,33] p=0,7780	0,04 [-0,23; 0,30]
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 8										
SUI3001& SUI3002	202	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,24 (0,07)	213	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,07 (0,07)	-0,17 [-0,35; 0,01] p=0,0610	-0,18 [-0,37; 0,02]
SUI3001	104	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,35 (0,09)	108	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,08)	-0,34 [-0,56; -0,11] p=0,0036	-0,38 [-0,66; -0,11]
SUI3002	98	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,14 (0,11)	105	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,10)	-0,01 [-0,29; 0,27] p=0,9477	-0,01 [-0,28; 0,27]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 11										
SUI3001& SUI3002	196	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,40 (0,06)	200	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,21 (0,06)	-0,20 [-0,37; -0,03] p=0,0231	-0,22 [-0,42; -0,02]
SUI3001	100	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,49 (0,08)	103	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,19 (0,08)	-0,30 [-0,52; -0,08] p=0,0084	-0,36 [-0,63; -0,08]
SUI3002	96	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,33 (0,10)	97	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,23 (0,10)	-0,10 [-0,36; 0,17] p=0,4742	-0,10 [-0,38; 0,18]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 4 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,13 [-0,32; 0,06]; p=0,1698).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,17 [-0,35; 0,01]; p=0,0610).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 11 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,20 [-0,37; -0,03]; p=0,0231).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 4 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,30 [-0,55; -0,06]; p=0,0154).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 8 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,34 [-0,56; -0,11]; p=0,0036).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 11 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,30 [-0,52; -0,08]; p=0,0084).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 4 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,04 [-0,24; 0,33]; p=0,7780).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,01 [-0,29; 0,27]; p=0,9477).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,10 [-0,36; 0,17]; p=0,4742).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 25										
SUI3001& SUI3002	180	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,56 (0,07)	181	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,07)	-0,13 [-0,31; 0,06] p=0,1796	-0,14 [-0,34; 0,07]
SUI3001	96	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,65 (0,09)	93	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,09)	-0,14 [-0,37; 0,09] p=0,2180	-0,17 [-0,46; 0,11]
SUI3002	84	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,42 (0,11)	88	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,11)	-0,10 [-0,40; 0,20] p=0,5030	-0,10 [-0,40; 0,20]
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 90										
SUI3001& SUI3002	162	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,06)	165	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,57 (0,06)	-0,05 [-0,22; 0,11] p=0,5303	-0,07 [-0,28; 0,15]
SUI3001	82	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,63 (0,10)	79	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,64 (0,10)	0,00 [-0,26; 0,27] p=0,9743	0,00 [-0,30; 0,31]
SUI3002	80	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,56 (0,08)	86	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,47 (0,08)	-0,09 [-0,30; 0,12] p=0,4016	-0,12 [-0,42; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,13 [-0,31; 0,06]; p=0,1796).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,05 [-0,22; 0,11]; p=0,5303).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,14 [-0,37; 0,09]; p=0,2180).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,00 [-0,26; 0,27]; p=0,9743).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,10 [-0,40; 0,20]; p=0,5030).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,09 [-0,30; 0,12]; p=0,4016).

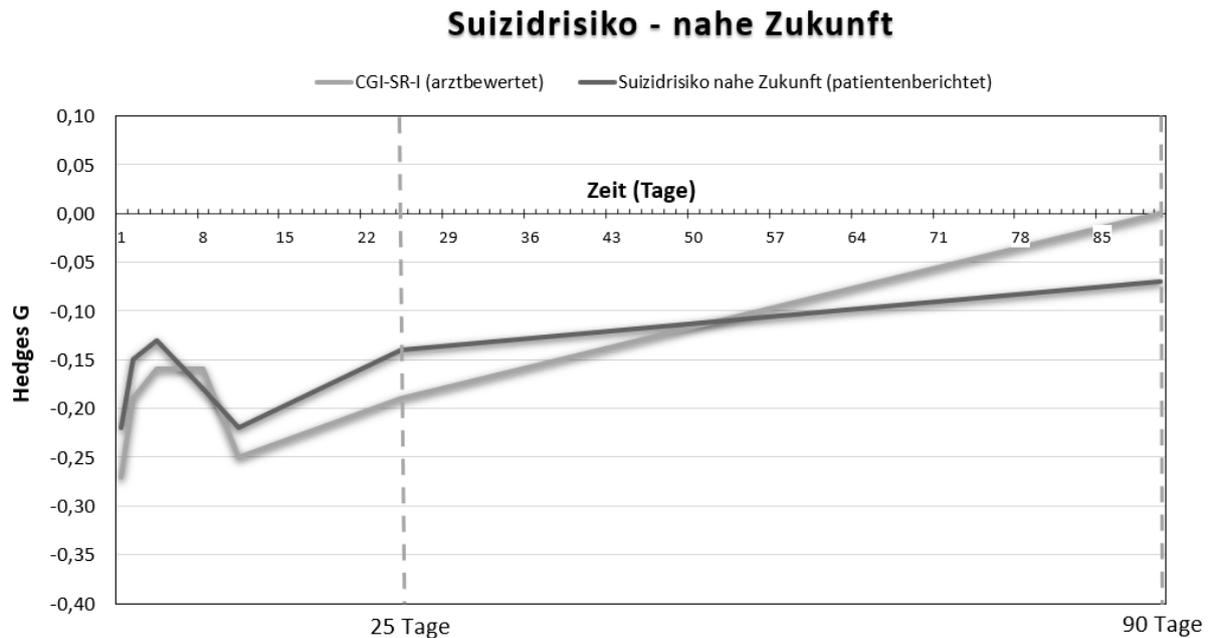
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da der Endpunkt Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft nur in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben wurde, kann keine Metaanalyse erfolgen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6.7 Morbidität – Gegenüberstellung Arzt- und Patientenberichteter Endpunkte zur Suizidalität

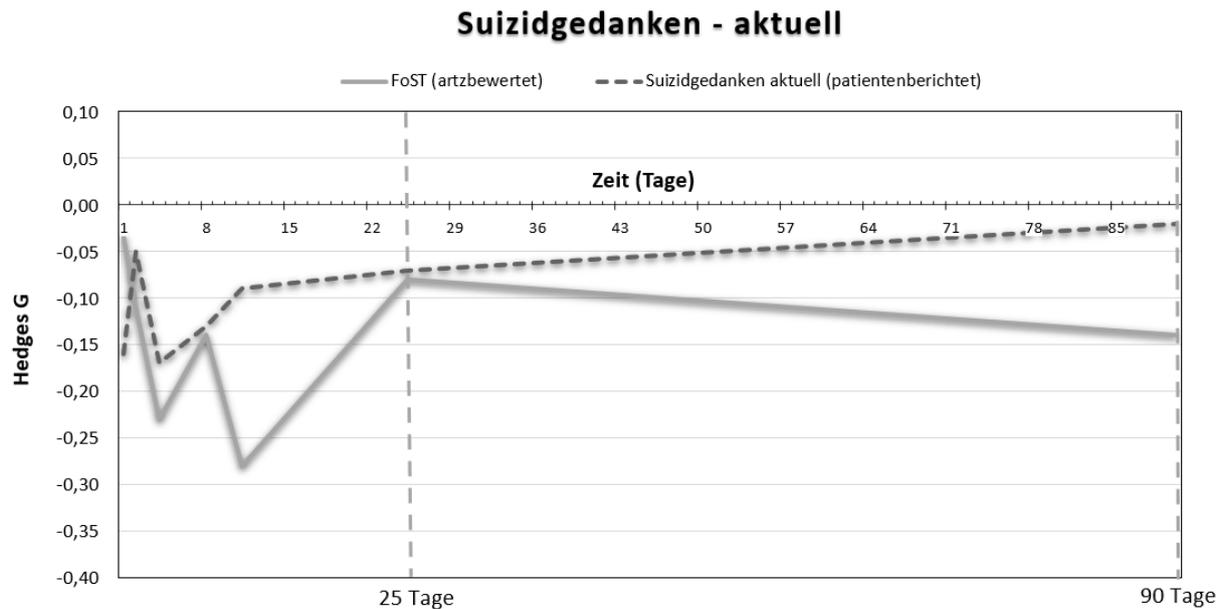
Den zwei arztbewerteten Endpunkten, dem CGI-SR-I (4.3.1.3.1.6.2) und dem FoST (4.3.1.3.1.6.4), stehen komplementär zwei patientenberichtete Endpunkte, Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft (4.3.1.3.1.6.6) und Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken (4.3.1.3.1.6.5) gegenüber. Die vergleichbaren Fragen aus Arzt- und Patientenperspektive sind hier im zeitlichen Verlauf, über alle Erhebungszeitpunkte auf Basis der gepoolten Daten der SUI3001&SUI3002 graphisch dargestellt.



Quelle: Eigene Darstellung gemäß Daten der gepoolten Analysen (SUI3001&SUI3002) (113)

Abbildung 4-111: Ergebnisse für Mortalität – Suizidrisiko in naher Zukunft aus Arzt- und Patientenperspektive

Es zeigt sich, dass das Suizidrisiko in der nahen Zukunft vom behandelnden Arzt als auch vom Patienten über den gesamten Erhebungszeitraum absolut vergleichbar eingeschätzt wird. Negative Effektstärken (Hedges' g) zeigen einen Vorteil für Esketamin an.



Quelle: Eigene Darstellung gemäß Daten der gepoolten Analysen (SUI3001&SUI3002) (113)

Abbildung 4-112: Ergebnisse für Mortalität – Suizidgedanken aktuell aus Arzt- und Patientenperspektive

Es zeigt sich, dass die Häufigkeit von „Suizidgedanken aktuell“ vom behandelnden Arzt als auch vom Patienten initial aber besonders zu 25 Tag vergleichbar eingeschätzt wird. Negative Effektstärken (Hedges' g) zeigen einen Vorteil für Esketamin an.

4.3.1.3.1.6.8 Morbidität – Suizidrisiko gemäß CGJ-SR (Vorgängerversion des SIBAT)

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	Dieser Endpunkt wurde in den Studien SUI3001 und SUI3002 nicht erhoben.
SUI2001	<p>Der CGJ-SR (Clinical Global Judgment of Suicide Risk) ist der Vorgänger des CGI-SS-R und misst das Suizidrisiko auf einer sieben-stufigen Skala, die von „nicht suizidal“ (0 Punkte), „gelegentlich Suizidgedanken, aber keine spezifische Intervention erforderlich“ (1 Punkt), „spezifischen Suizidgedanken, der Patient wird aufgefordert bei Bedarf professionelle Hilfe wahrzunehmen“ (2 Punkte), „Suizidrisiko erfordert ambulante Nachsorge (Terminvereinbarung), jedoch keine weitere sofortige Intervention“ (3 Punkte), „Suizidrisiko erfordert sofortiges Eingreifen, jedoch keinen Krankenhausaufenthalt (z. B. Medikamente, dringende ambulante Nachsorge) (4 Punkte), „Suizidrisiko erfordert einen sofortigen Krankenhausaufenthalt, jedoch keine Suizidmaßnahmen“ (5 Punkte) bis zu „Suizidrisiko erfordert einen sofortigen Krankenhausaufenthalt inklusive Suizidmaßnahmen“ (6 Punkte) reicht.</p> <p>Der CGJ-SR wird zu folgenden Zeitpunkten bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), Tag 2, Tag 3, Tag 4, Tag 5, Tag 8, Tag 11, Tag 15, Tag 18, Tag 22 und Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung • Follow-up Phase: Tag 32, Tag 39, Tag 46, Tag 53, Tag 67 und Tag 81 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Für die Studien SUI2001 werden für den CGJ-SR die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos gegenüber Baseline wird über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) bestimmt <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 1 und Tag 2 ○ zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 ○ zu Tag 25 und Tag 90
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CGJ-SR: Clinical Global Judgment of Suicide Risk; OC: observed cases Quelle: (97, 98, 112)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Suizidrisikos gemäß CGJ-SR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001			nicht erhoben			
SUI3002			nicht erhoben			
SUI2001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CGJ-SR: Clinical Global Judgment of Suicide Risk, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die Studie SUI2001 niedrig. Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGJ-SR wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGJ-SR durchgeführt haben, sollten keine Vitalparameter, wie MOAA/S, CADSS und BPRS+ untersuchen. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Der CGJ-SR wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den CGJ-SR somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential des CGJ-SR wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR (Vorgängerversion des SIBAT)

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1+4h, Tag 2)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 1+4h										
SUI2001	33	6,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 1,00]	-1,41 (0,37)	31	5,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,77 (0,42)	-0,64 [-1,63; 0,35] p=0,2013	-0,29 [-0,779; 0,21]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2										
SUI2001	34	6,00 [5,00; 6,00]	-1,50 [-6,00; 1,00]	-2,41 (0,42)	29	5,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 0,00]	-1,24 (0,51)	-1,17 [-2,31; -0,02] p=0,0457	-0,45 [-0,948; 0,06]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (116)</p>										

SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 1+4h kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,64 [-1,63; 0,35]; p=0,2013).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -1,17 [-2,31; -0,02]; p=0,0457).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 4										
SUI2001	23	6,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-2,52 (0,63)	24	5,00 [4,00; 6,00]	-1,50 [-6,00; 0,00]	-1,61 (0,69)	-0,91 [-2,43; 0,62] p=0,2352	-0,28 [-0,855; 0,30]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 8										
SUI2001	31	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 1,00]	-3,59 (0,43)	29	5,00 [4,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-3,20 (0,49)	-0,39 [-1,55; 0,77] p=0,4995	-0,15 [-0,660; 0,35]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 11										
SUI2001	25	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 0,00]	-3,95 (0,39)	26	5,00 [4,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-3,81 (0,43)	-0,14 [-1,23; 0,95] p=0,7988	-0,07 [-0,615; 0,48]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (116)</p>										

SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 4 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,91 [-2,43; 0,62]; p=0,2352).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,39 [-1,55; 0,77]; p=0,4995).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,14 [-1,23; 0,95]; p=0,7988).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 25 und Tag 91

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25										
SUI2001	81	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -1,00]	-4,57 (0,34)	23	5,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,71 (0,41)	0,13 [-0,83; 1,10] p=0,7778	0,07 [-0,511; 0,66]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 81										
SUI2001	24	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,34 (0,21)	20	5,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -3,00]	-4,74 (0,22)	0,40 [-0,12; 0,91] p=0,1252	0,39 [-0,210; 0,99]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGJ-SR: Clinical Global Judgement of Suicide Risk, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (116)</p>										

SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,13 [-0,83; 1,10]; p=0,7778).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 81 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,40 [-0,12; 0,91]; p=0,1252).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da der Endpunkt CGJ-SR nur in der Studie SUI2001 erhoben wurde, kann keine Metaanalyse erfolgen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 Morbidität – Suizidgedanken gemäß BSS

Tabelle 4-94: Operationalisierung der BSS

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	Dieser Endpunkt wurde in den Studien SUI3001 und SUI3002 nicht erhoben.
SUI2001	<p>Die Beck Scale for Suicide Ideation (BSS) ist ein patientenberichtetes Erhebungsinstrument zur Untersuchung der suizidalen Absicht von Patienten. Die BSS definiert suizidale Gedanken als Präsenz von Gedanken, Plänen und Wünschen einen Suizid zu begehen.</p> <p>Die BSS besteht aus 21 Items, welche verschiedene Aspekte in Bezug auf suizidale Gedanken bewerten. Die ersten 19 Items der Skala messen die Abstufungen der Schwere von suizidalen Wünschen, Einstellungen und Plänen. Jedes Item beinhaltet drei Sätze, welche die Intensität suizidaler Gedanken beschreiben, dies repräsentiert eine drei-Punkte Skala (0 bis 2). Der Studienteilnehmer wählt den Satz, welcher seine derzeitige Situation am besten beschreibt. Die letzten beiden Items erfragen die Anzahl erfolgter Suizidversuche und die Ernsthaftigkeit der Absicht beim letzten Suizidversuch zu sterben.</p> <p>Der BSS Gesamtscore berechnet sich aus der Summe der Punkte der ersten 19 Items und ergibt eine Range vom 0 bis 38 Punkten; ein höherer Wert beschreibt ein höheres Suizidrisiko.</p> <p>Für die Studie SUI2001 werden für die BSS die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung gegenüber Baseline wird mittels einer Mittelwertdifferenz aus der Auswertung einer MMRM-Analyse dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 8 ○ zu Tag 25 und Tag 90
<p>BSS: Beck Scale for Suicide Ideation; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen. Quelle: (97, 98, 112)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001			nicht erhoben			
SUI3002			nicht erhoben			
SUI2001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BSS: Beck Scale for Suicide Ideation, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die Studie SUI2001 niedrig. Bei der Erhebung der BSS sind Studienärzte und Studienteilnehmer verblindet. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Die Endpunkte der BSS werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential von Suizidgedanken gemäß BSS wird als niedrig eingestuft.

Um die Aussagekraft der BSS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population.

Tabelle 4-96: Rücklaufquote der BSS für die ITT-Population, SUI2001

	SUI2001			
	TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	36	35 (97,2%)	32	31 (96,9%)
Tag 1 + 4h	36	35 (97,2%)	32	31 (96,9%)
Tag 2	36	35 (97,2%)	32	31 (96,9%)
Tag 4	36	27 (75,0%)	32	26 (81,3%)
Tag 8	36	31 (86,1%)	32	30 (93,8%)
Tag 11	36	25 (69,4%)	32	26 (81,3%)
Tag 15	36	29 (80,6%)	32	25 (78,1%)

	SUI2001			
	TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Tag 18	36	23 (63,9%)	32	26 (81,3%)
Tag 22	36	28 (77,8%)	32	25 (78,1%)
Tag 25 (vor Dosis)	36	24 (66,7%)	32	23 (71,9%)
Tag 32	36	26 (72,2%)	32	22 (68,8%)
Tag 39	36	26 (72,2%)	32	21 (65,6%)
Tag 46	36	26 (72,2%)	32	20 (62,5%)
Tag 53	36	24 (66,7%)	32	20 (62,5%)
Tag 67	36	26 (72,2%)	32	19 (59,4%)
Tag 81	36	24 (66,7%)	32	19 (59,4%)
<p>Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.</p> <p>TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.</p> <p>Quelle: (116)</p>				

Die Rücklaufquote für die Erhebung der BSS liegt für beide Therapiearme in der Studie SUI2001 während der doppelblinden Phase über 65 Prozent und der Follow-up Phase über 59 Prozent (siehe Tabelle 4-26).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des BSS-Gesamtscores für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Veränderung des BSS-Gesamtscores (SUI2001)

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 1, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BSS zu Tag 1										
SUI2001	34	24,00 (5,45)	14,19 (1,65)	-8,33 (1,65)	31	21,39 (8,28)	15,74 (1,76)	-6,78 (1,76)	-1,55 [-6,18; 3,08] p=0,5043	-0,16 [-0,65; 0,33]
Veränderung der BSS zu Tag 2										
SUI2001	34	24,00 (5,45)	11,49 (1,72)	-11,04 (1,72)	31	21,39 (8,28)	13,29 (1,84)	-9,23 (1,84)	-1,81 [-6,65; 3,04] p=0,4583	-0,18 [-0,66; 0,31]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>BSS: Beck Scale of Suicidality, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (116)</p>										

SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BSS zu Tag 1+4h kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,55 [-6,18; 3,08]; p=0,5043).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BSS zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,81 [-6,65; 3,04]; p=0,4583).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BSS zu Tag 4										
SUI2001	27	24,00 (5,45)	12,66 (1,97)	-9,86 (1,97)	26	21,39 (8,28)	13,27 (2,06)	-9,25 (2,06)	-0,61 [-6,15; 4,93] p=0,8265	-0,06 [-0,60; 0,48]
Veränderung der BSS zu Tag 8										
SUI2001	30	24,00 (5,45)	8,58 (1,63)	-13,95 (1,63)	30	21,39 (8,28)	10,23 (1,71)	-12,29 (1,71)	-1,66 [-6,18; 2,87] p=0,4654	-0,18 [-0,69; 0,33]
Veränderung der BSS zu Tag 11										
SUI2001	24	24,00 (5,45)	7,24 (1,42)	-15,29 (1,42)	25	21,39 (8,28)	9,61 (1,50)	-12,91 (1,50)	-2,37 [-6,29; 1,54] p=0,2297	-0,32 [-0,89; 0,24]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>BSS: Beck Scale of Suicidality, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (116)</p>										

SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BSS zu Tag 4 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,61 [-6,15; 4,93]; p=0,8265).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BSS zu Tag 8 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,66 [-6,18; 2,87]; p=0,4654).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BSS zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,37 [-6,29; 1,54]; p=0,2297).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25 und Tag 81) (und Follow-Up)

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 25 und Tag 81

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BSS zu Tag 25										
SUI2001	23	24,00 (5,45)	3,26 (1,54)	-19,27 (1,54)	23	21,39 (8,28)	7,43 (1,61)	-15,10 (1,61)	-4,17 [-8,42; 0,08] p=0,0544	-0,54 [-1,13; 0,05]
Veränderung der BSS zu Tag 81										
SUI2001	23	24,00 (5,45)	3,68 (1,63)	-18,80 (1,63)	19	21,39 (8,28)	5,03 (1,79)	-17,44 (1,79)	-1,36 [-5,89; 3,18] p=0,5571	-0,17 [-0,78; 0,44]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>BSS: Beck Scale of Suicidality, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (116)</p>										

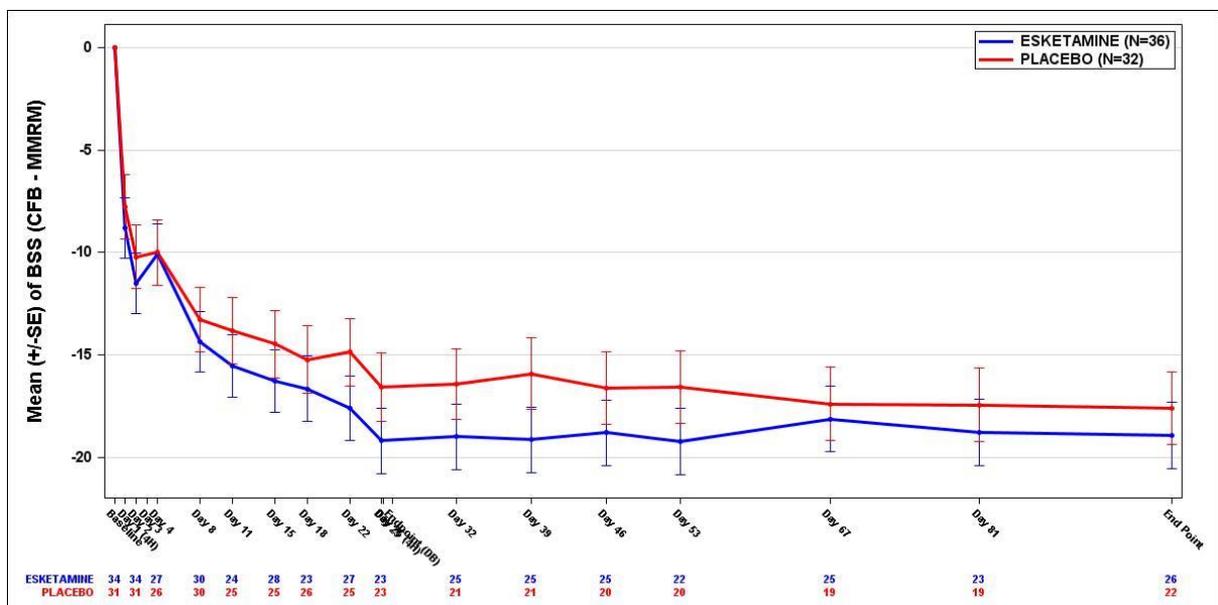
SUI2001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BSS zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,17 [-8,42; 0,08]; $p=0,0544$).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der BSS zu Tag 81 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,36 [-5,89; 3,18]; $p=0,5571$).

Übersicht über die Werte im Studienverlauf

Die folgende Grafik stellt eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar. Neben den Zeitpunkten der gesamten Kurzzeitbehandlung sowie des Follow-Up sind den Grafiken Ergebnisse zu allen erhobenen Zeitpunkten zu entnehmen (116).



Quelle: (116)

Abbildung 4-113: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore gegenüber Baseline, SUI2001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Hinweis: die BSS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da der Endpunkt BSS nur in der Studie SUI2001 erhoben wurde, kann keine Metaanalyse erfolgen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 Morbidität – Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-100: Operationalisierung des Allgemeinen Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Die EQ-5D VAS ist eine Komponente des Instruments EuroQoL 5 Dimensions (EQ 5D). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) zum Gesundheitszustand. Bei der EQ-VAS hat der Patient auf einer Skala von 0 (schlechtester sich vorzustellender Gesundheitszustand) bis 100 (bester sich vorzustellender Gesundheitszustand) die Möglichkeit seinen allgemeinen Gesundheitszustand selbst einzuschätzen. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), Tag 2, Tag 11 und Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt • Follow-up Phase: Tag 46 und Tag 90 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Zur Auswertung wird neben einer Mittelwertdifferenz aus der Auswertung über ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen auch eine Responderanalyse durchgeführt. Für eine klinisch bedeutsame Veränderung wird dabei eine Verbesserung und eine Verschlechterung um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte verwendet.</p> <p>Für die gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für die EQ-5D VAS die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung gegenüber Baseline wird mittels einer Mittelwertdifferenz aus der Auswertung einer MMRM-Analyse dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 2 ○ zu Tag 11 ○ zu Tag 25 und Tag 90 • Patienten mit einer Veränderung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 und bis zu Tag 90 <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Anteil der Patienten wird mittels CMH dargestellt. ○ Die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung wird mittels COX berechnet und dargestellt.
SUI2001	Dieser Endpunkt wurde in der Studie SUI2001 nicht erhoben.
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COX: Cox-Proportional Hazards-Funktion; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen.</p> <p>Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	nicht erhoben					
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die Studien SUI3001 und SUI3002 niedrig. Bei der Erhebung der EQ-5D VAS sind Studienärzte und Studienteilnehmer verblindet. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Die Endpunkte der EQ-5D VAS werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential des Allgemeinen Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS wird als niedrig eingestuft.

Um die Aussagekraft der EQ-5D VAS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. Es werden die Rücklaufquoten für die Studien SUI3001 und SUI3002 einzeln, sowie die Rücklaufquoten der gepoolten Daten der Studien SUI3001&SUI3002 dargestellt (siehe Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103).

Tabelle 4-102: Rücklaufquote der EQ-5D VAS, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002, ITT-Population

	SUI3001&SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	229	220 (96,1%)	227	220 (96,9%)
Tag 2	229	219 (95,6%)	227	222 (97,8%)
Tag 11	229	209 (91,3%)	227	211 (93,0%)
Tag 25	229	196 (85,6%)	227	195 (85,9%)
Tag 46	228	176 (77,2%)	227	176 (77,5%)
Tag 90	228	162 (71,1%)	227	165 (72,7%)
<p>Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern aus der ITT-Population erwartet.</p> <p>TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.</p> <p>Quelle: (113)</p>				

In der ITT-Population ist Rücklaufquote für die Erhebung der EQ-5D VAS zu Baseline für beide Therapiearme in der gepoolten Analyse SUI3001&SUI3002 während der doppelblinden Phase über 85 Prozent und der Follow-up Phase über 71 Prozent (siehe Tabelle 4-102).

Tabelle 4-103: Rücklaufquote der EQ-5D VAS, Studie SUI3001 und SUI3002, ITT-Population

	SUI3001				SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)						
Baseline	114	109 (95,6%)	112	111 (99,1%)	115	111 (96,5%)	115	109 (94,8%)
Tag 2	114	111 (97,4%)	112	110 (98,2%)	115	108 (93,9%)	115	112 (97,4%)
Tag 11	114	106 (93,0%)	112	107 (95,5%)	115	103 (89,6%)	115	104 (90,4%)
Tag 25	114	104 (91,2%)	112	97 (86,6%)	115	92 (80,0%)	115	98 (85,2%)
Tag 46	113	94 (83,2%)	112	88 (78,6%)	115	82 (71,3%)	115	88 (76,5%)
Tag 90	113	84 (74,3%)	112	79 (70,5%)	115	78 (67,8%)	115	86 (74,8%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern aus der ITT-Population erwartet.

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.

Quelle: (114, 115)

Die Rücklaufquote für die Erhebung der EQ-5D VAS liegt für beide Therapiearme in den Studien SUI3001 und SUI3002 während der doppelblinden Phase über 80 Prozent und der Follow-up Phase über 70 Prozent (siehe Tabelle 4-103).

Aufgrund der hohen Rücklaufquoten und niedrigen Schwankung bis Tag 25 wird die Verzerrung der EQ-5D VAS auf Basis der Rücklaufquoten als gering eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.1.8.1 Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS gegenüber Baseline

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 2)

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2										
SUI3001& SUI3002	218	40,14 (23,57)	53,64 (1,23)	13,19 (1,23)	221	40,20 (23,82)	48,14 (1,22)	7,69 (1,22)	5,50 [2,21; 8,79] p=0,0011	0,30 [0,11; 0,49]
SUI3001	111	41,36 (25,39)	54,36 (1,65)	12,73 (1,65)	110	41,32 (23,89)	47,95 (1,63)	6,32 (1,63)	6,40 [2,00; 10,80] p=0,0046	0,37 [0,10; 0,64]
SUI3002	107	38,92 (21,64)	52,92 (1,86)	13,70 (1,86)	111	39,08 (23,80)	48,36 (1,88)	9,14 (1,88)	4,56 [-0,43; 9,55] p=0,0733	0,23 [-0,03; 0,50]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ESK: Esketamin, EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: 5,50 [2,21; 8,79]; p=0,0011).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: 6,40 [2,00; 10,80]; p=0,0046).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 4,56 [-0,43; 9,55]; p=0,0733).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 11)

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11										
SUI3001& SUI3002	209	40,14 (23,57)	59,89 (1,45)	19,45 (1,45)	210	40,20 (23,82)	56,00 (1,45)	15,55 (1,45)	3,89 [-0,04; 7,83] p=0,0522	0,19 [-0,01; 0,38]
SUI3001	106	41,36 (25,39)	59,47 (1,88)	17,84 (1,88)	107	41,32 (23,89)	56,62 (1,86)	14,99 (1,86)	2,85 [-2,21; 7,90] p=0,2679	0,15 [-0,12; 0,42]
SUI3002	103	38,92 (21,64)	60,34 (2,23)	21,12 (2,23)	103	39,08 (23,80)	55,47 (2,27)	16,25 (2,27)	4,87 [-1,22; 10,96] p=0,1165	0,21 [-0,06; 0,49]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ESK: Esketamin, EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 3,89 [-0,04; 7,83]; p=0,0522).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,85 [-2,21; 7,90]; p=0,2679).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 4,87 [-1,22; 10,96]; p=0,1165).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25										
SUI3001& SUI3002	196	40,14 (23,57)	63,90 (1,56)	23,45 (1,56)	192	40,20 (23,82)	59,05 (1,57)	18,60 (1,57)	4,85 [0,59; 9,11] p=0,0256	0,22 [0,02; 0,42]
SUI3001	104	41,36 (25,39)	63,07 (1,99)	21,44 (1,99)	97	41,32 (23,89)	60,73 (2,01)	19,10 (2,01)	2,34 [-3,10; 7,79] p=0,3970	0,12 [-0,16; 0,39]
SUI3002	92	38,92 (21,64)	64,88 (2,41)	25,66 (2,41)	95	39,08 (23,80)	57,57 (2,43)	18,35 (2,43)	7,31 [0,73; 13,89] p=0,0297	0,31 [0,02; 0,60]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90										
SUI3001& SUI3002	162	40,14 (23,57)	67,44 (1,81)	26,99 (1,81)	165	40,20 (23,82)	64,63 (1,80)	24,18 (1,80)	2,81 [-2,13; 7,76] p=0,2638	0,12 [-0,10; 0,34]
SUI3001	84	41,36 (25,39)	65,50 (2,42)	24,04 (2,42)	79	41,32 (23,89)	63,62 (2,48)	22,15 (2,48)	1,88 [-4,85; 8,62] p=0,5817	0,08 [-0,22; 0,39]
SUI3002	78	38,92 (21,64)	69,07 (2,68)	29,67 (2,68)	86	39,08 (23,80)	65,64 (2,61)	26,24 (2,61)	3,43 [-3,80; 10,66] p=0,3505	0,14 [-0,16; 0,45]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ESK: Esketamin, EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: 4,85 [0,59; 9,11]; p=0,0256).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,81 [-2,13; 7,76]; p=0,2638).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,34 [-3,10; 7,79]; p=0,3970).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 1,88 [-4,85; 8,62]; p=0,5817).

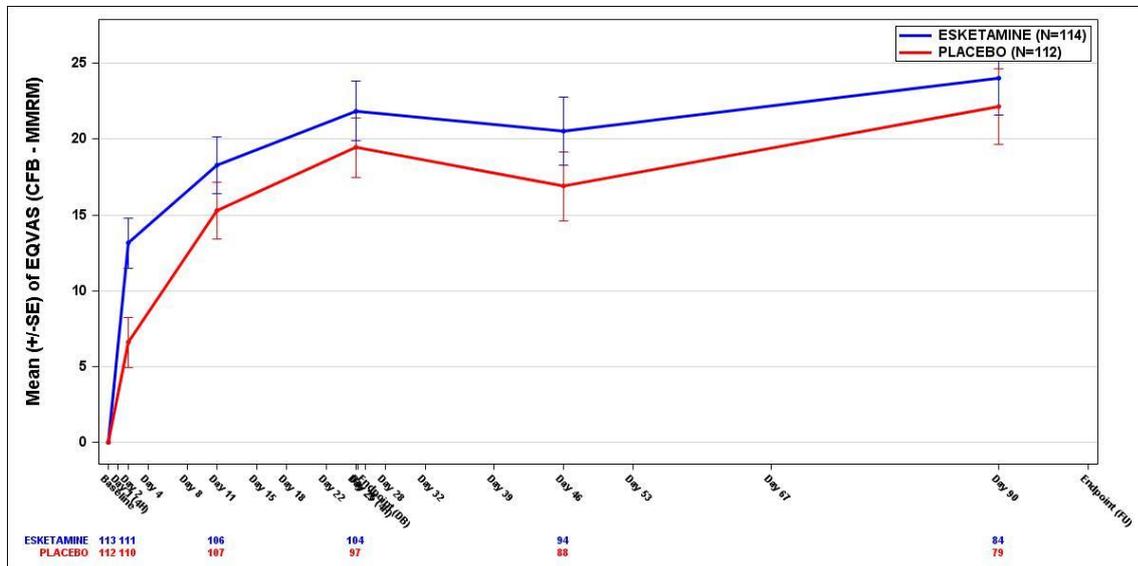
SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: 7,31 [0,73; 13,89]; p=0,0297).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 3,43 [-3,80; 10,66]; p=0,3505).

Übersicht über die Werte im Studienverlauf

Die folgenden Grafiken stellen eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar. Neben den Zeitpunkten der Kurzzeitbehandlung sowie des Follow-Ups sind den Grafiken Ergebnisse zu allen erhobenen Zeitpunkten zu entnehmen (113-115).

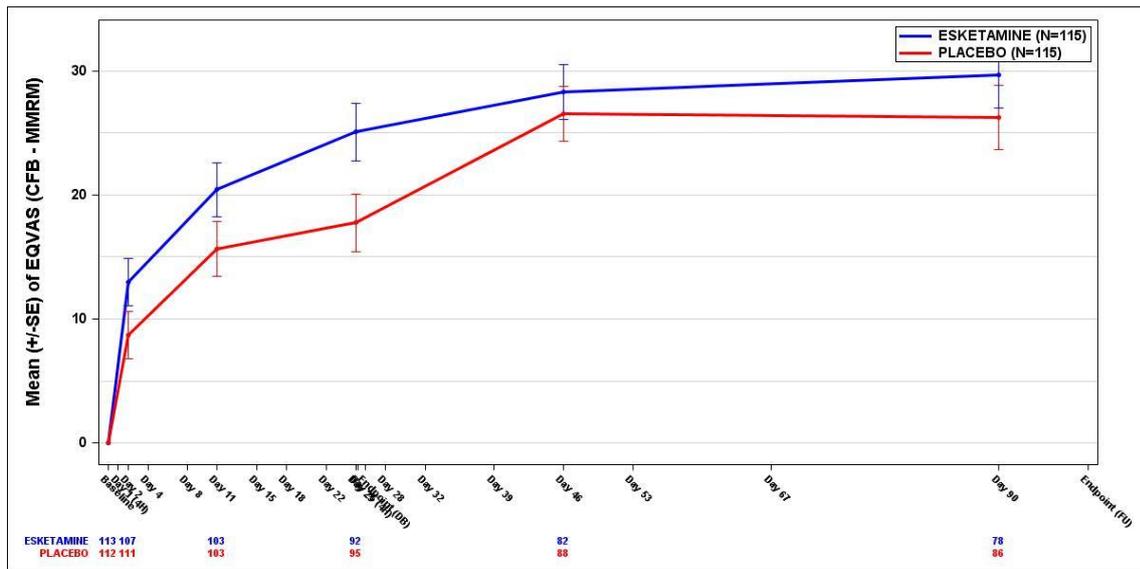


Quelle: (114)

Abbildung 4-114: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS gegenüber Baseline, SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Hinweis: Die EQ-5D VAS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.

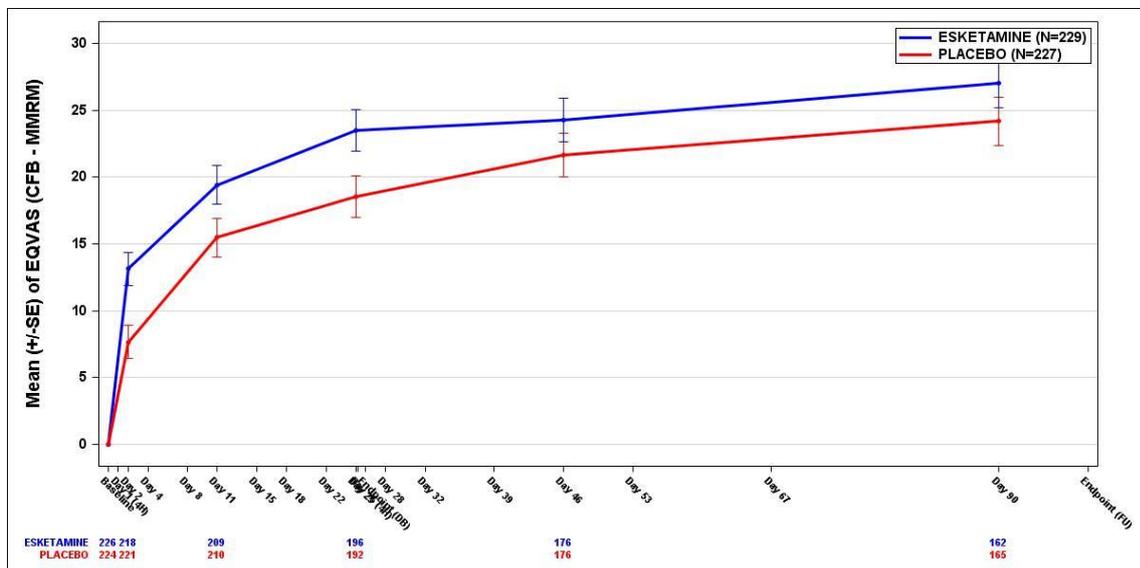


Quelle: (115)

Abbildung 4-115: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS gegenüber Baseline, SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Hinweis: die EQ-5D VAS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.



Quelle: (113)

Abbildung 4-116: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Hinweis: die EQ-5D VAS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung/Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.8.2 Patienten mit einer Veränderung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte

Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , MCID ≥ 10 , MCID ≥ 15 , ITT-Population

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	169/229 (73,8%)	2,13 [2,13; 10,04] ^e	169/227 (74,4%)	10,04 [10,04; 11,87] ^e	1,03 [0,66; 1,60] p=0,8968	1,01 [0,90; 1,13] p=0,8963	0,60% [-7,80%; 8,90%] p=0,8967	1,14 [0,92; 1,41] p=0,2428
SUI3001	82/114 (71,9%)	3,04 [2,13; 10,04] ^e	82/112 (73,2%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	0,83 [0,44; 1,56] p=0,5633	0,95 [0,81; 1,12] p=0,5564	-3,50% [-15,40%; 8,30%] p=0,5599	1,12 [0,82; 1,52] p=0,4755
SUI3002	87/115 (75,7%)	2,13 [2,13; 10,04] ^e	87/115 (75,7%)	10,04 [2,13; 10,04] ^e	1,28 [0,68; 2,40] p=0,4427	1,06 [0,91; 1,24] p=0,4462	4,60% [-7,20%; 16,40%] p=0,4426	1,15 [0,86; 1,55] p=0,3478
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001& SUI3002	183/229 (79,9%)	2,13 [2,13; 10,04] ^e	179/227 (78,9%)	10,04 [10,04; 10,96] ^e	1,14 [0,70; 1,85] p=0,5923	1,03 [0,93; 1,13] p=0,5918	2,10% [-5,60%; 9,80%] p=0,5931	1,13 [0,92; 1,39] p=0,2375
SUI3001	86/114 (75,4%)	3,04 [2,13; 10,04] ^e	88/112 (78,6%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3753	0,94 [0,81; 1,08] p=0,3685	-5,10% [-16,10%; 5,90%] p=0,3659	1,04 [0,77; 1,40] p=0,7973

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
SUI3002	97/115 (84,3%)	2,13 [2,13; 10,04] ^e	91/115 (79,1%)	10,04 [2,13; 10,04] ^e	1,86 [0,90; 3,85] p=0,0835	1,12 [0,98; 1,27] p=0,0877	9,20% [-1,30%; 19,70%] p=0,0848	1,25 [0,94; 1,66] p=0,1317
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	164/229 (71,6%)	10,04 [2,13; 10,04] ^e	162/227 (71,4%)	10,04 [10,04; 10,96] ^e	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8135	1,01 [0,90; 1,14] p=0,8110	1,10% [-7,70%; 9,80%] p=0,8119	1,14 [0,91; 1,41] p=0,2539
SUI3001	78/114 (68,4%)	10,04 [2,13; 11,87] ^e	78/112 (69,6%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	0,83 [0,45; 1,52] p=0,5512	0,95 [0,79; 1,13] p=0,5396	-3,80% [-16,20%; 8,50%] p=0,5425	1,08 [0,79; 1,48] p=0,6425
SUI3002	86/115 (74,8%)	2,13 [2,13; 10,04] ^e	84/115 (73,0%)	10,04 [2,13; 10,96] ^e	1,34 [0,73; 2,47] p=0,3410	1,08 [0,92; 1,28] p=0,3423	5,90% [-6,20%; 18,10%] p=0,3394	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2507
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001& SUI3002	177/229 (77,3%)	10,04 [2,13; 10,04] ^e	175/227 (77,1%)	10,04 [10,04; 10,96] ^e	1,04 [0,65; 1,65] p=0,8825	1,01 [0,91; 1,12] p=0,8820	0,60% [-7,40%; 8,60%] p=0,8823	1,11 [0,90; 1,37] p=0,3344
SUI3001	83/114 (72,8%)	10,04 [2,13; 11,87] ^e	85/112 (75,9%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	0,73 [0,38; 1,40] p=0,3540	0,93 [0,80; 1,08] p=0,3391	-5,50% [-16,90%; 5,80%] p=0,3383	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9041
SUI3002	94/115 (81,7%)	2,13 [2,13; 10,04] ^e	90/115 (78,3%)	10,04 [2,13; 10,96] ^e	1,49 [0,76; 2,93] p=0,2278	1,09 [0,95; 1,25] p=0,2395	6,70% [-4,40%; 17,80%] p=0,2362	1,23 [0,92; 1,64] p=0,1690

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	135/229 (59,0%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	110/227 (48,5%)	13,09 [11,87; NA] ^e	1,64 [1,10; 2,44] p=0,0146	1,25 [1,04; 1,50] p=0,0167	11,80% [2,40%; 21,20%] p=0,0136	1,44 [1,12; 1,85] p=0,0049
SUI3001	68/114 (59,6%)	10,04 [10,04; 11,87] ^e	49/112 (43,8%)	NA [11,87; NA] ^e	1,93 [1,08; 3,45] p=0,0250	1,35 [1,03; 1,79] p=0,0320	15,10% [2,10%; 28,00%] p=0,0228	1,62 [1,12; 2,34] p=0,0101
SUI3002	67/115 (58,3%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	61/115 (53,0%)	11,87 [10,96; NA] ^e	1,41 [0,82; 2,44] p=0,2175	1,17 [0,91; 1,49] p=0,2168	8,60% [-5,00%; 22,10%] p=0,2145	1,28 [0,91; 1,82] p=0,1589
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001& SUI3002	166/229 (72,5%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	154/227 (67,8%)	13,09 [11,87; 24,05] ^e	1,21 [0,78; 1,88] p=0,3946	1,05 [0,93; 1,19] p=0,3920	3,70% [-4,70%; 12,20%] p=0,3865	1,26 [1,01; 1,57] p=0,0362
SUI3001	79/114 (69,3%)	10,04 [10,04; 11,87] ^e	76/112 (67,9%)	24,05 [11,87; 27,09] ^e	0,89 [0,47; 1,66] p=0,7206	0,97 [0,81; 1,15] p=0,7142	-2,20% [-14,10%; 9,60%] p=0,7110	1,22 [0,89; 1,67] p=0,2177
SUI3002	87/115 (75,7%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	78/115 (67,8%)	11,87 [10,96; 24,05] ^e	1,65 [0,88; 3,09] p=0,1154	1,14 [0,97; 1,36] p=0,1200	9,70% [-2,30%; 21,60%] p=0,1118	1,32 [0,97; 1,79] p=0,0783

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. e: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus Quelle: (113-115)</p>								

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 169 Ereignisse (73,8%) und im Kontrollarm 169 Ereignisse (74,4%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,13 Tage im Behandlungsarm und 10,04 Tage im Kontrollarm, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,92; 1,41] p=0,2428).

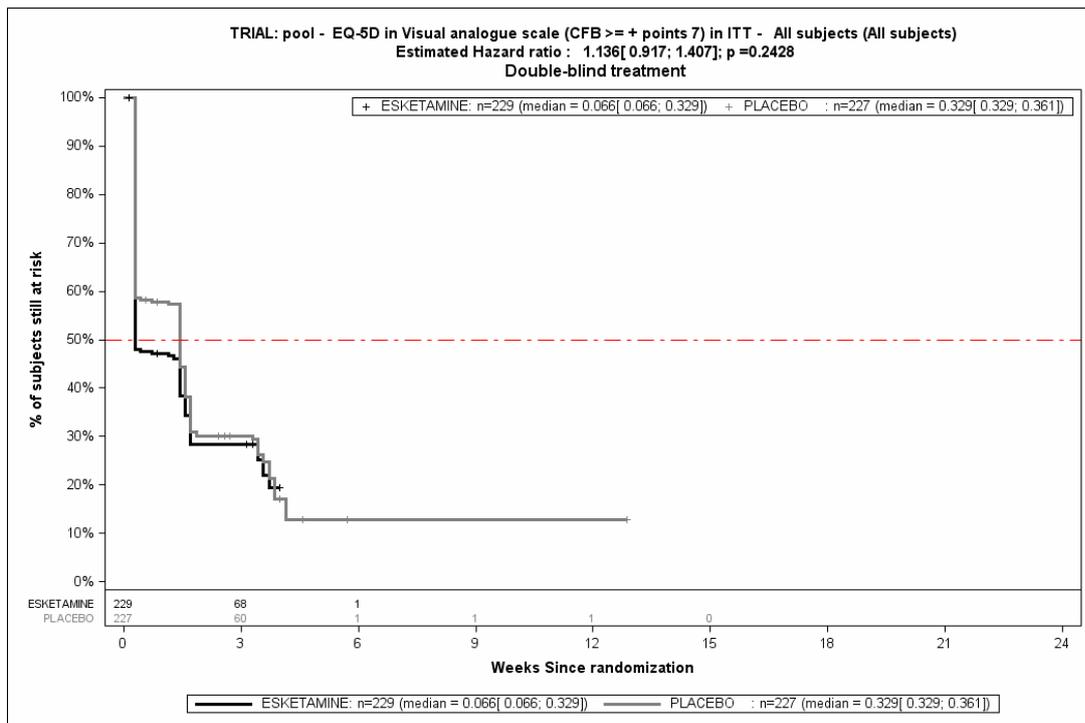
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 183 Ereignisse (79,9%) und im Kontrollarm 179 Ereignisse (78,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,13 Tage im Behandlungsarm und 10,04 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,92; 1,39] p=0,2375).

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 164 Ereignisse (71,6%) und im Kontrollarm 162 Ereignisse (71,4%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,04 Tage im Behandlungsarm und 10,04 Tage im Kontrollarm, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,14 [0,91; 1,41] p=0,2539).

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 177 Ereignisse (77,3%) und im Kontrollarm 175 Ereignisse (77,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,04 Tage im Behandlungsarm und 10,04 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,90; 1,37] p=0,3344).

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 135 Ereignisse (59,0%) und im Kontrollarm 110 Ereignisse (48,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,64 [1,10; 2,44] p=0,0146), das Relative Risiko (RR=1,25 [1,04; 1,50] p=0,0167) und die Risikodifferenz (RD=11,80% [2,40%; 21,20%] p=0,0136) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 13,09 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,44 [1,12; 1,85] p=0,0049).

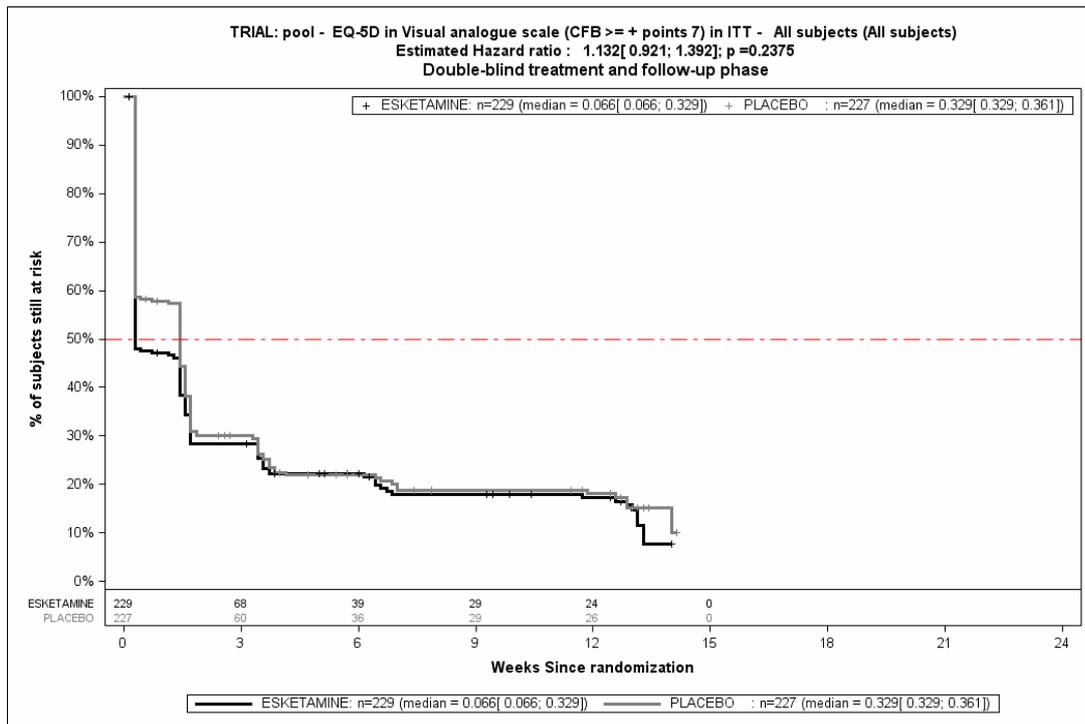
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 166 Ereignisse (72,5%) und im Kontrollarm 154 Ereignisse (67,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 13,09 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,26 [1,01; 1,57] p=0,0362).



Quelle: (113)

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 7 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population

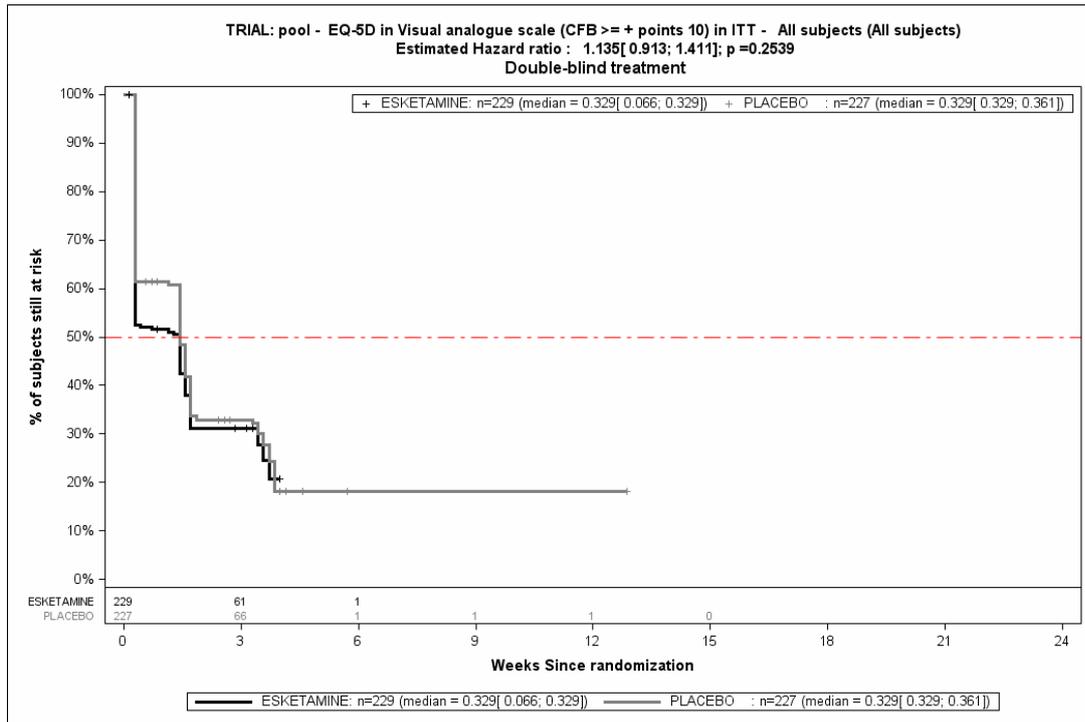
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

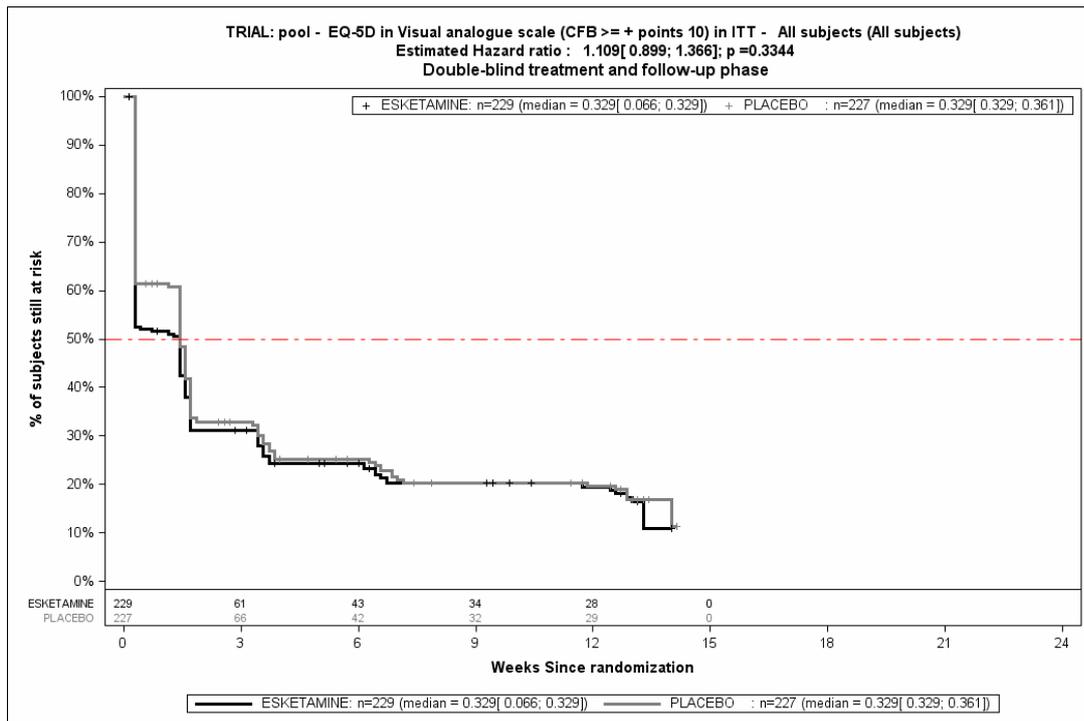
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

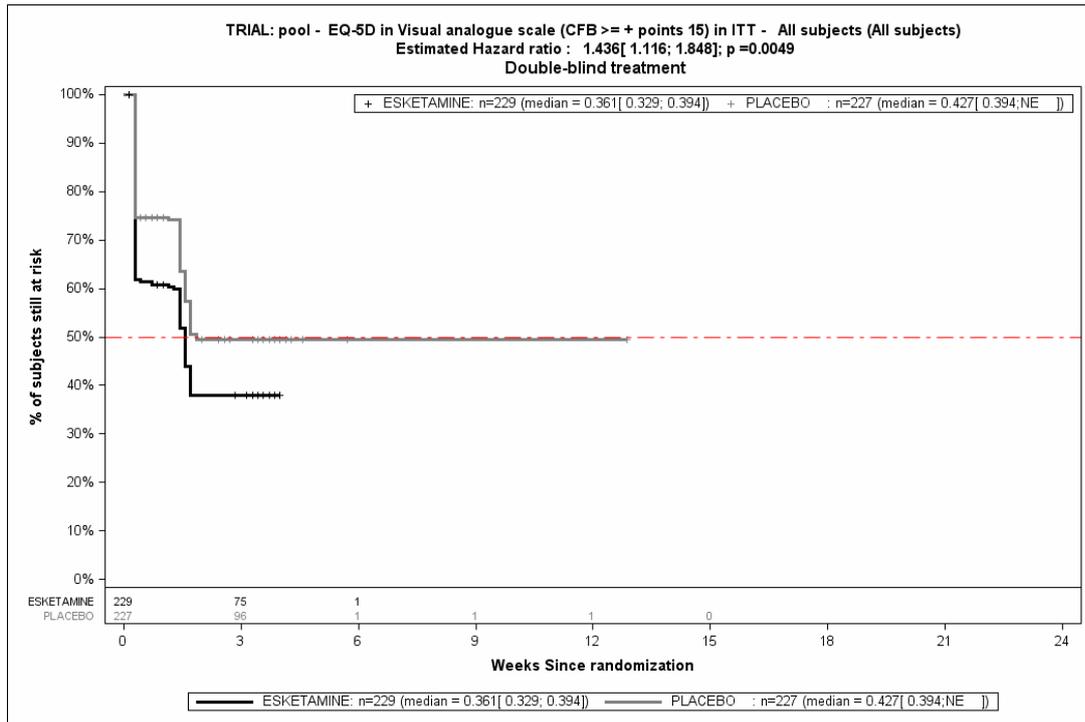
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

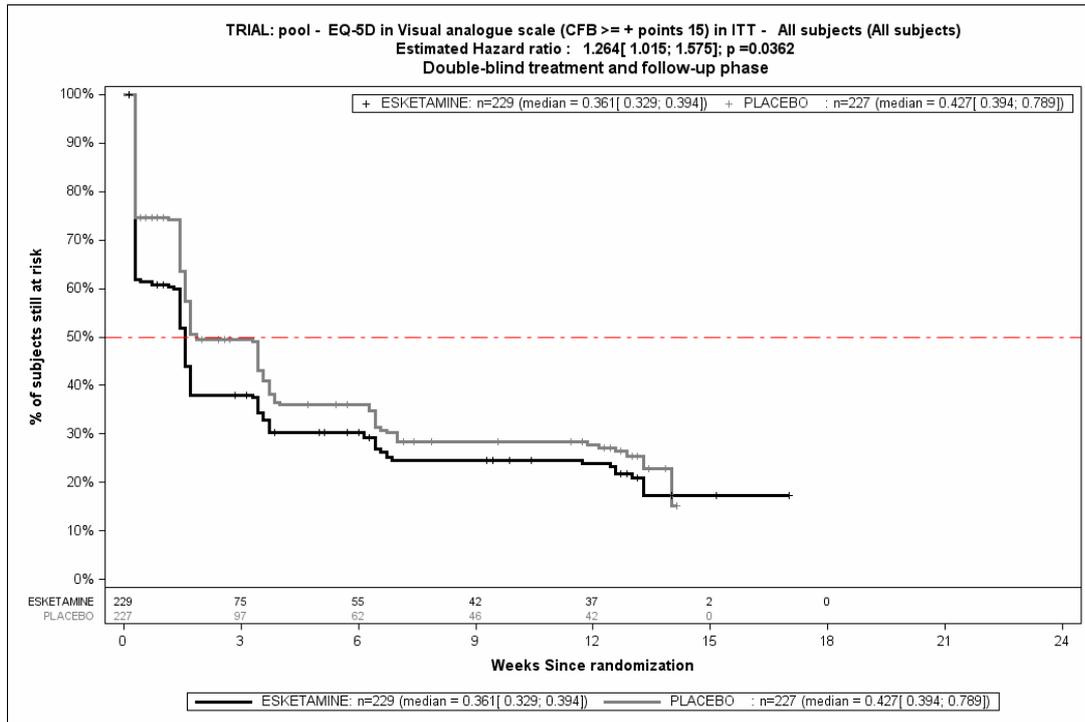
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)



Quelle: (113)

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 82 Ereignisse (71,9%) und im Kontrollarm 82 Ereignisse (73,2%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,04 Tage im Behandlungsarm und 10,96 Tage im Kontrollarm, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,12 [0,82; 1,52] p=0,4755).

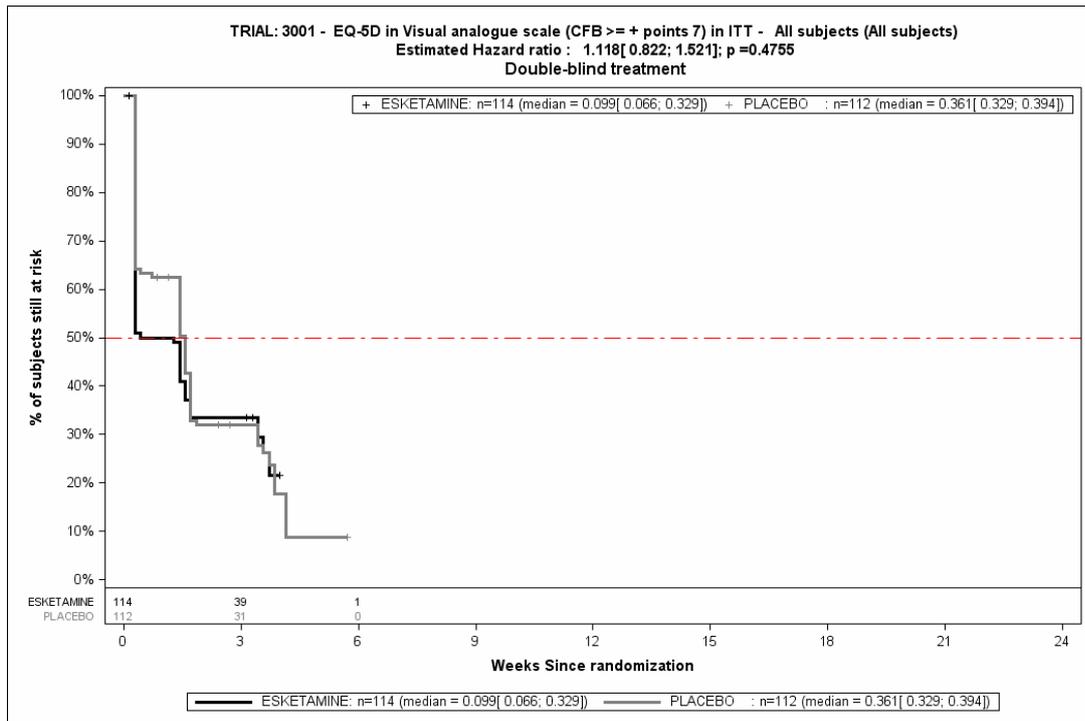
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 86 Ereignisse (75,4%) und im Kontrollarm 88 Ereignisse (78,6%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,04 Tage im Behandlungsarm und 10,96 Tage im Kontrollarm, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,77; 1,40] p=0,7973).

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 78 Ereignisse (68,4%) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (69,6%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,04 Tage im Behandlungsarm und 10,96 Tage im Kontrollarm, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,79; 1,48] p=0,6425).

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 83 Ereignisse (72,8%) und im Kontrollarm 85 Ereignisse (75,9%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,04 Tage im Behandlungsarm und 10,96 Tage im Kontrollarm, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,75; 1,38] p=0,9041).

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 68 Ereignisse (59,6%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (43,8%), Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,93 [1,08; 3,45] p=0,0250), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,03; 1,79] p=0,0320) und die Risikodifferenz (RD=15,10% [2,10%; 28,00%] p=0,0228) signifikante Unterschiede, Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,04 Tage im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,62 [1,12; 2,34] p=0,0101).

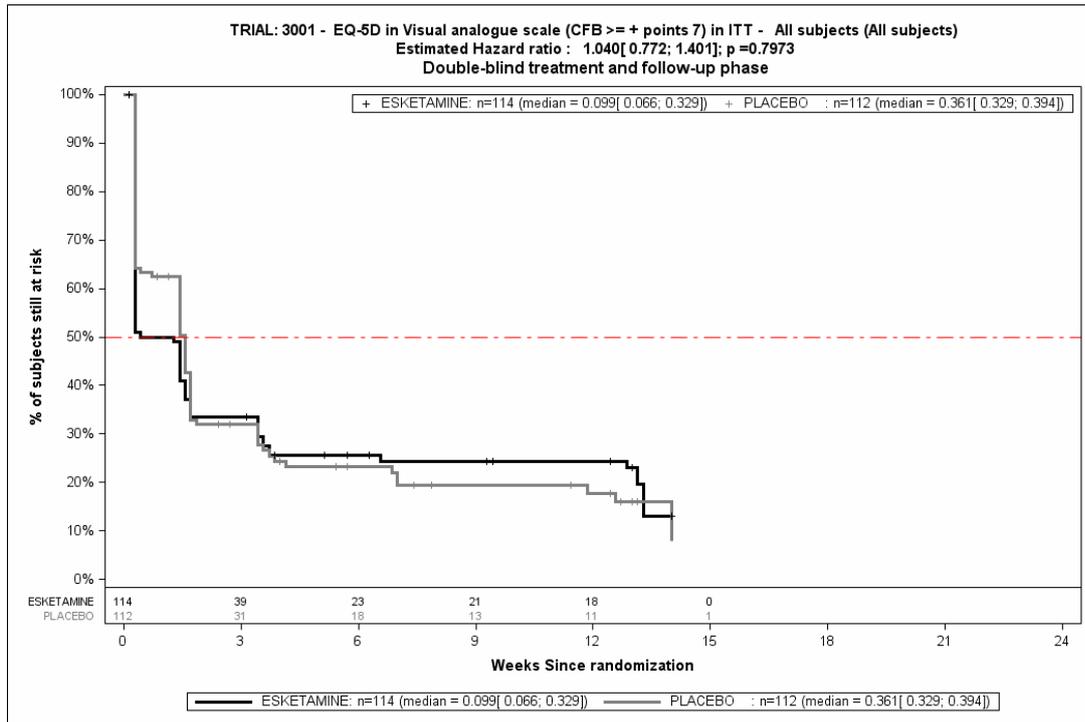
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 79 Ereignisse (69,3%) und im Kontrollarm 76 Ereignisse (67,9%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,04 Tage im Behandlungsarm und 24,05 Tage im Kontrollarm, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,22 [0,89; 1,67] p=0,2177).



Quelle: (114)

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 7 , SUI3001, ITT-Population

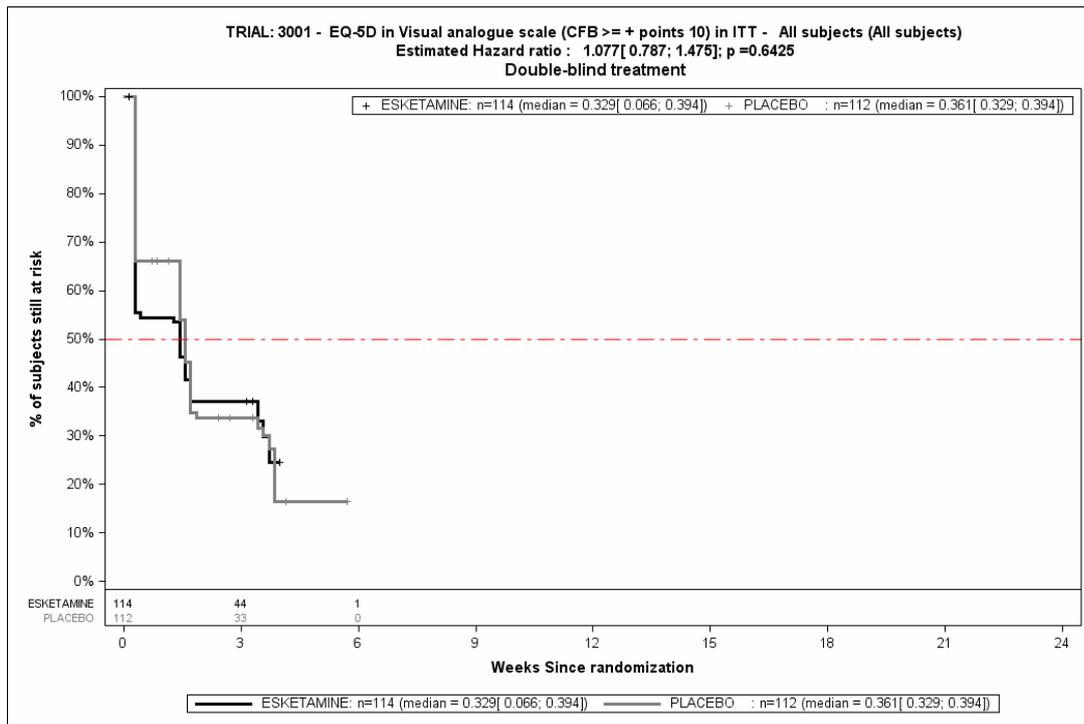
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)



Quelle: (114)

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3001, ITT-Population

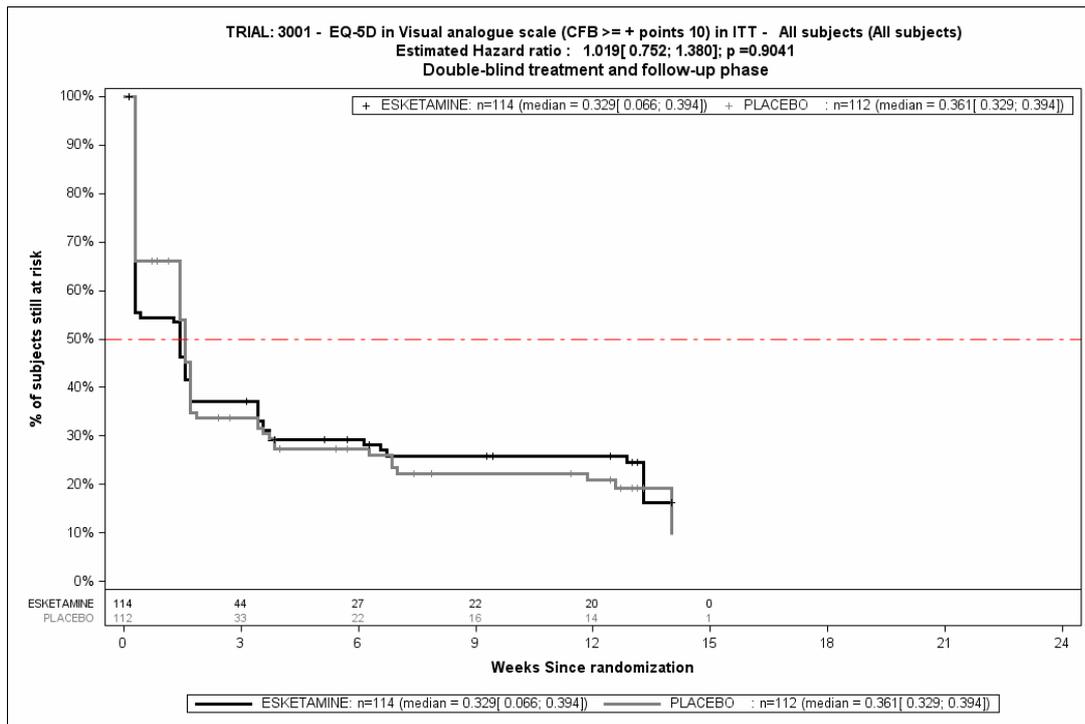
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)



Quelle: (114)

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population

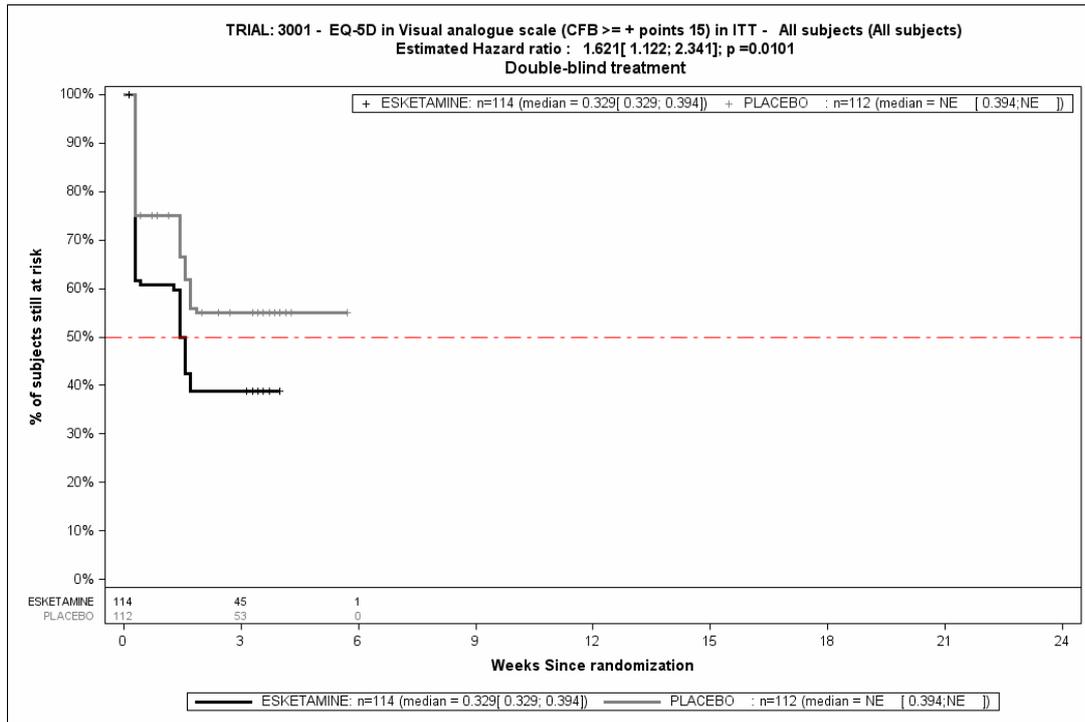
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)



Quelle: (114)

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population

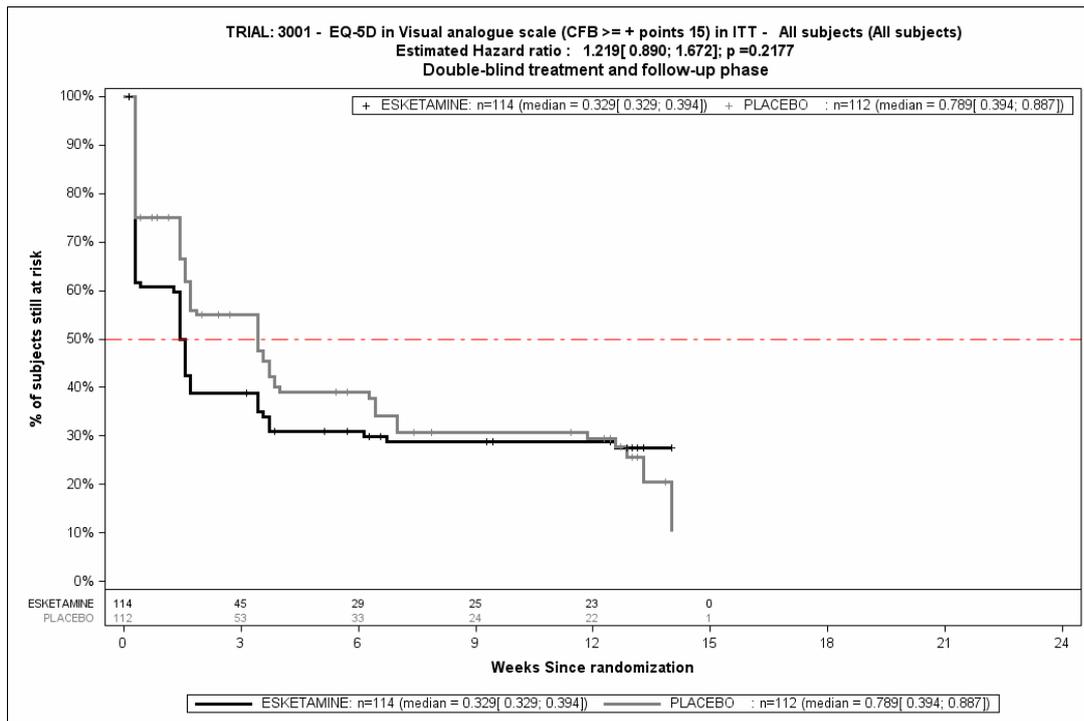
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)



Quelle: (114)

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 87 Ereignisse (75,7%) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (75,7%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,13 Tage im Behandlungsarm und 10,04 Tage Monate im Kontrollarm, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,86; 1,55] p=0,3478).

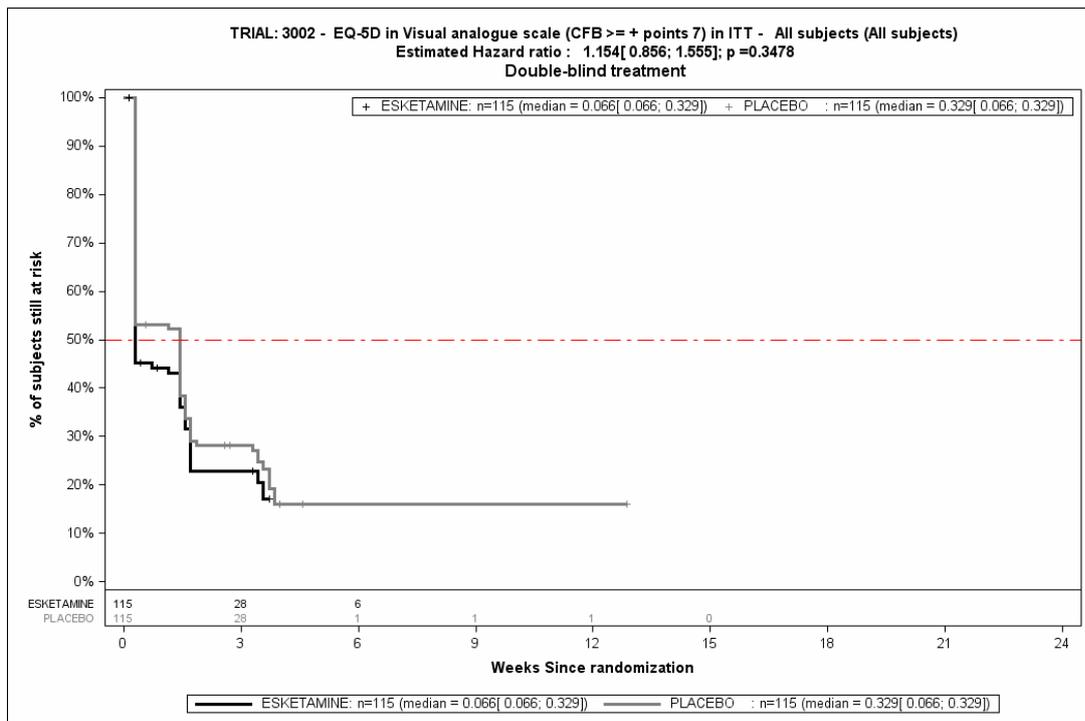
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 97 Ereignisse (84,3%) und im Kontrollarm 91 Ereignisse (79,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,13 Tage im Behandlungsarm und 10,04 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,25 [0,94; 1,66] p=0,1317).

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 86 Ereignisse (74,8%) und im Kontrollarm 84 Ereignisse (73,0%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,13 Tage im Behandlungsarm und 10,04 Tage im Kontrollarm, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,88; 1,61] p=0,2507).

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 94 Ereignisse (81,7%) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (78,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,13 Tage im Behandlungsarm und 10,04 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,23 [0,92; 1,64] p=0,1690).

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 67 Ereignisse (58,3%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (53,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 11,87 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,28 [0,91; 1,82] p=0,1589).

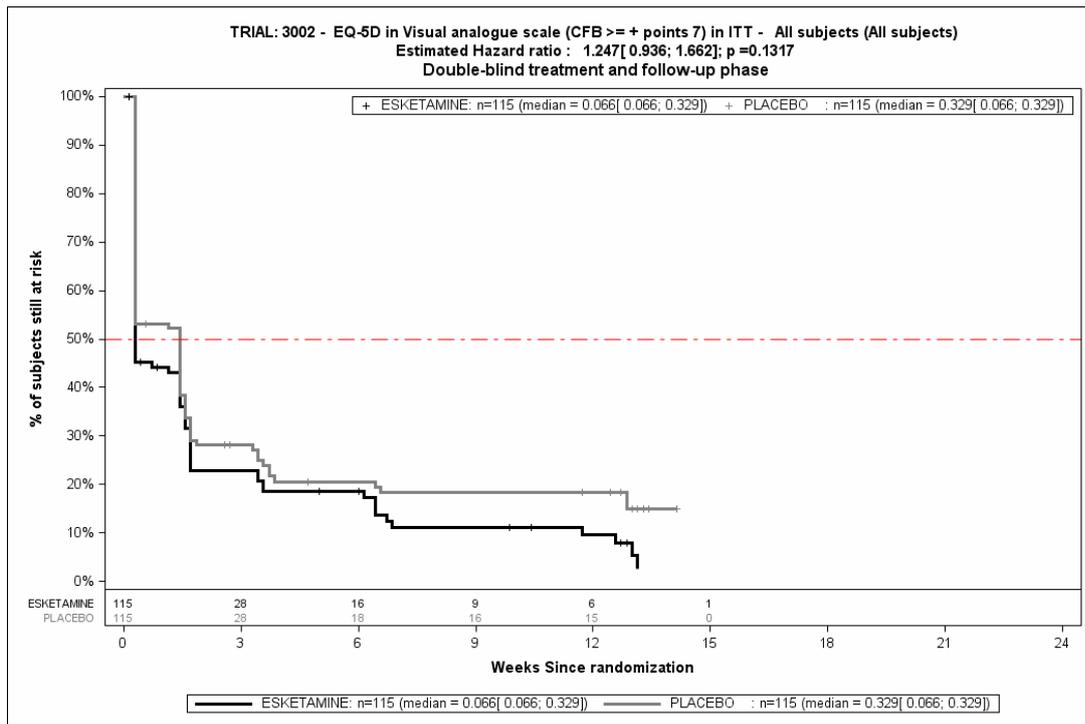
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 87 Ereignisse (75,7%) und im Kontrollarm 78 Ereignisse (67,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 11,87 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,97; 1,79] p=0,0783).



Quelle: (115)

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 7 , SUI3002, ITT-Population

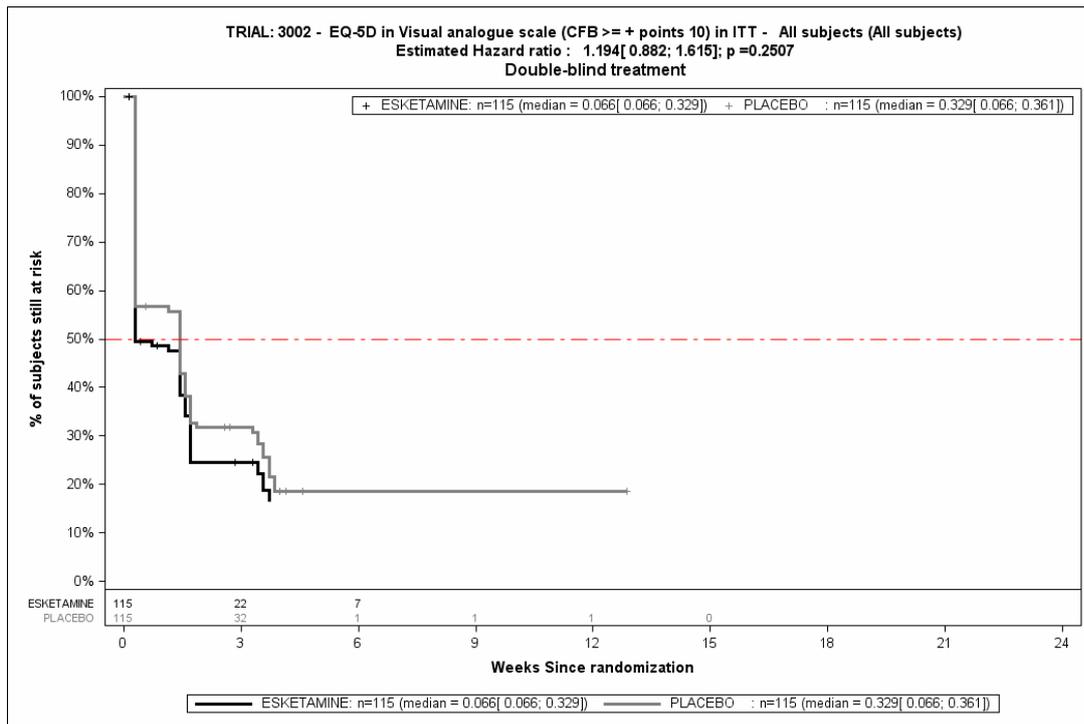
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)



Quelle: (115)

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 7, SUI3002, ITT-Population

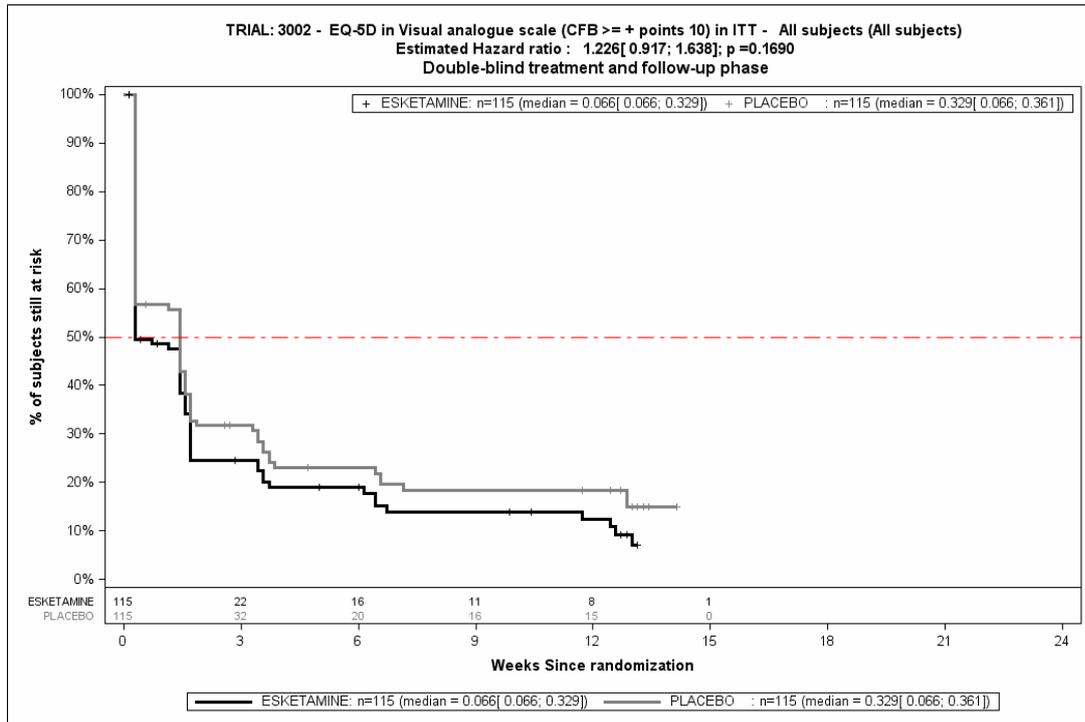
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)



Quelle: (115)

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population

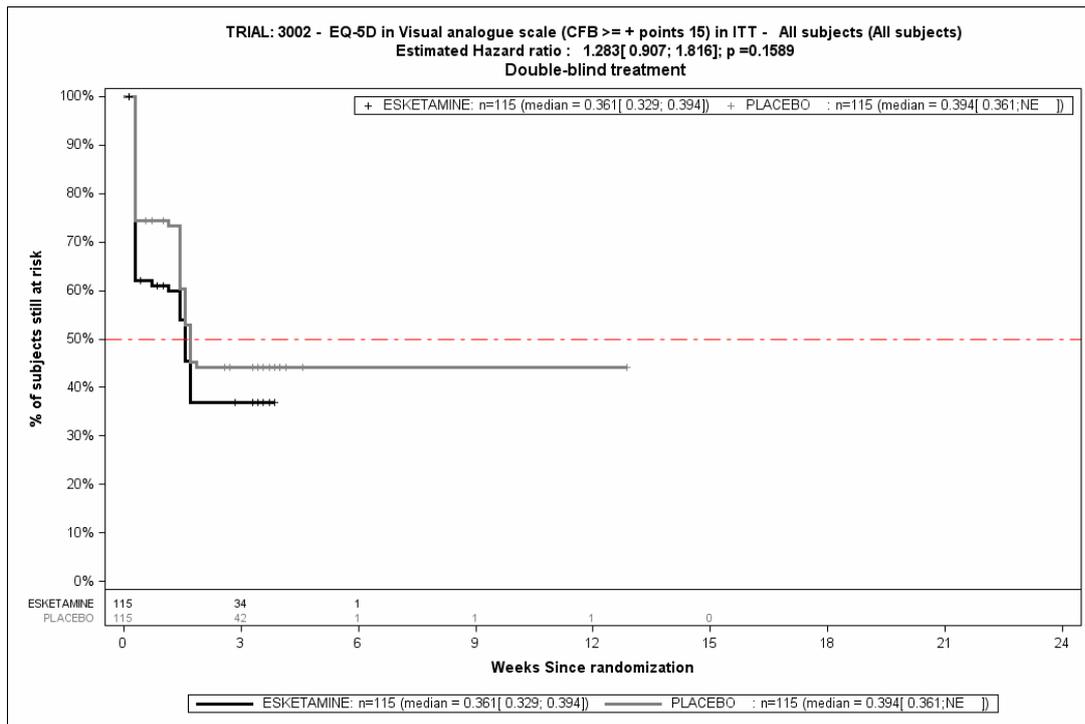
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)



Quelle: (115)

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population

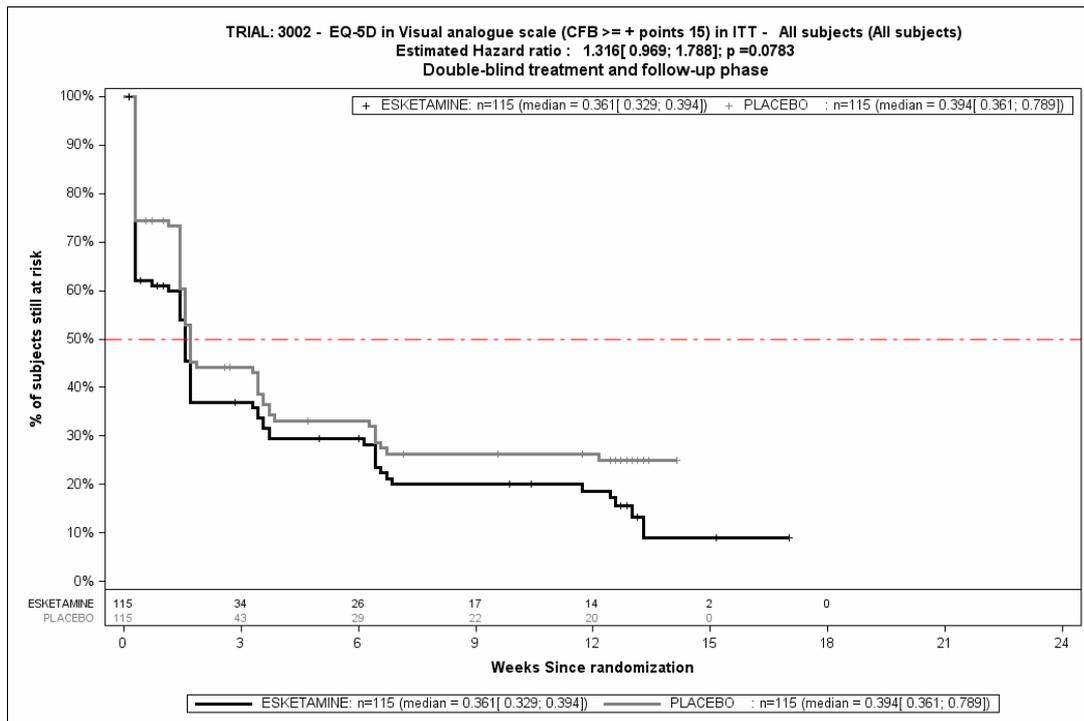
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)



Quelle: (115)

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)



Quelle: (115)

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VASTabelle 4-108: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , MCID ≥ 10 , MCID ≥ 15 , ITT-Population

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	38/229 (16,6%)	NA [NA; NA]	45/227 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,48; 1,33] p=0,3966	0,84 [0,56; 1,26] p=0,3916	-3,20% [-10,50%; 4,00%] p=0,3866	0,88 [0,57; 1,36] p=0,5654
SUI3001	17/114 (14,9%)	NA [NA; NA]	22/112 (19,6%)	NA [27,09; NA] ^e	0,77 [0,37; 1,60] p=0,4848	0,82 [0,46; 1,44] p=0,4806	-3,70% [-13,90%; 6,60%] p=0,4823	0,77 [0,41; 1,45] p=0,4175
SUI3002	21/115 (18,3%)	NA [NA; NA]	23/115 (20,0%)	NA [28,00; NA] ^e	0,83 [0,40; 1,70] p=0,6138	0,86 [0,49; 1,53] p=0,6098	-2,70% [-13,00%; 7,50%] p=0,6012	1,01 [0,56; 1,83] p=0,9683
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001& SUI3002	55/229 (24,0%)	NA [94,05; NA] ^e	59/227 (26,0%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,57; 1,43] p=0,6777	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6768	-1,70% [-9,90%; 6,40%] p=0,6744	0,94 [0,65; 1,35] p=0,7262
SUI3001& SUI3002	55/229 (24,0%)	NA [94,05; NA] ^e	59/227 (26,0%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,57; 1,43] p=0,6777	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6768	-1,70% [-9,90%; 6,40%] p=0,6744	0,94 [0,65; 1,35] p=0,7262
SUI3001	28/114 (24,6%)	94,05 [94,05; NA] ^e	30/112 (26,8%)	NA [93,14; NA] ^e	0,95 [0,51; 1,80] p=0,8829	0,97 [0,61; 1,52] p=0,8827	-0,90% [-12,60%; 10,80%] p=0,8823	0,89 [0,53; 1,49] p=0,6617
SUI3002	27/115 (23,5%)	NA [NA; NA]	29/115 (25,2%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,44; 1,66] p=0,6565	0,90 [0,55; 1,45] p=0,6554	-2,60% [-13,80%; 8,60%] p=0,6511	1,01 [0,60; 1,70] p=0,9805

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	36/229 (15,7%)	NA [NA; NA]	42/227 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,48; 1,37] p=0,4431	0,85 [0,56; 1,29] p=0,4377	-2,80% [-9,90%; 4,20%] p=0,4330	0,90 [0,58; 1,41] p=0,6545
SUI3001	16/114 (14,0%)	NA [NA; NA]	20/112 (17,9%)	NA [27,09; NA] ^e	0,83 [0,39; 1,76] p=0,6242	0,86 [0,47; 1,57] p=0,6198	-2,50% [-12,40%; 7,40%] p=0,6203	0,81 [0,42; 1,57] p=0,5323
SUI3002	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	22/115 (19,1%)	NA [28,00; NA] ^e	0,80 [0,38; 1,66] p=0,5535	0,84 [0,46; 1,50] p=0,5491	-3,20% [-13,30%; 7,00%] p=0,5404	1,00 [0,55; 1,84] p=0,9881
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001& SUI3002	49/229 (21,4%)	NA [94,05; NA] ^e	55/227 (24,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,51; 1,32] p=0,4100	0,86 [0,61; 1,23] p=0,4104	-3,30% [-11,10%; 4,50%] p=0,4047	0,91 [0,62; 1,33] p=0,6145
SUI3001	24/114 (21,1%)	94,05 [94,05; NA] ^e	27/112 (24,1%)	NA [93,14; NA] ^e	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6516	0,89 [0,55; 1,46] p=0,6529	-2,60% [-13,60%; 8,50%] p=0,6496	0,87 [0,50; 1,51] p=0,6223
SUI3002	25/115 (21,7%)	NA [NA; NA]	28/115 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,40; 1,53] p=0,4765	0,83 [0,50; 1,38] p=0,4755	-4,10% [-15,10%; 7,00%] p=0,4691	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8945

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	19/229 (8,3%)	NA [NA; NA]	19/227 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,57; 2,32] p=0,6943	1,14 [0,59; 2,18] p=0,6950	1,10% [-4,20%; 6,40%] p=0,6901	1,03 [0,54; 1,94] p=0,9316
SUI3001	8/114 (7,0%)	NA [NA; NA]	10/112 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,33; 2,45] p=0,8283	0,90 [0,36; 2,25] p=0,8259	-0,80% [-8,20%; 6,60%] p=0,8260	0,80 [0,31; 2,02] p=0,6291
SUI3002	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	9/115 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,55; 3,94] p=0,4489	1,43 [0,56; 3,64] p=0,4584	3,00% [-4,60%; 10,60%] p=0,4414	1,30 [0,54; 3,14] p=0,5576
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001& SUI3002	35/229 (15,3%)	NA [NA; NA]	36/227 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,60; 1,74] p=0,9343	1,02 [0,66; 1,58] p=0,9357	0,30% [-6,70%; 7,20%] p=0,9356	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9772
SUI3001	16/114 (14,0%)	NA [NA; NA]	18/112 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,44; 1,98] p=0,8558	0,94 [0,50; 1,78] p=0,8594	-0,90% [-10,80%; 9,10%] p=0,8600	0,88 [0,45; 1,73] p=0,7184
SUI3002	19/115 (16,5%)	NA [NA; NA]	18/115 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,52; 2,40] p=0,7661	1,09 [0,60; 2,01] p=0,7701	1,50% [-8,30%; 11,20%] p=0,7685	1,13 [0,59; 2,14] p=0,7207

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. e: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage</p> <p>ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>								

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 38 Ereignisse (16,6%) und im Kontrollarm 45 Ereignisse (19,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,57; 1,36] p=0,5654).

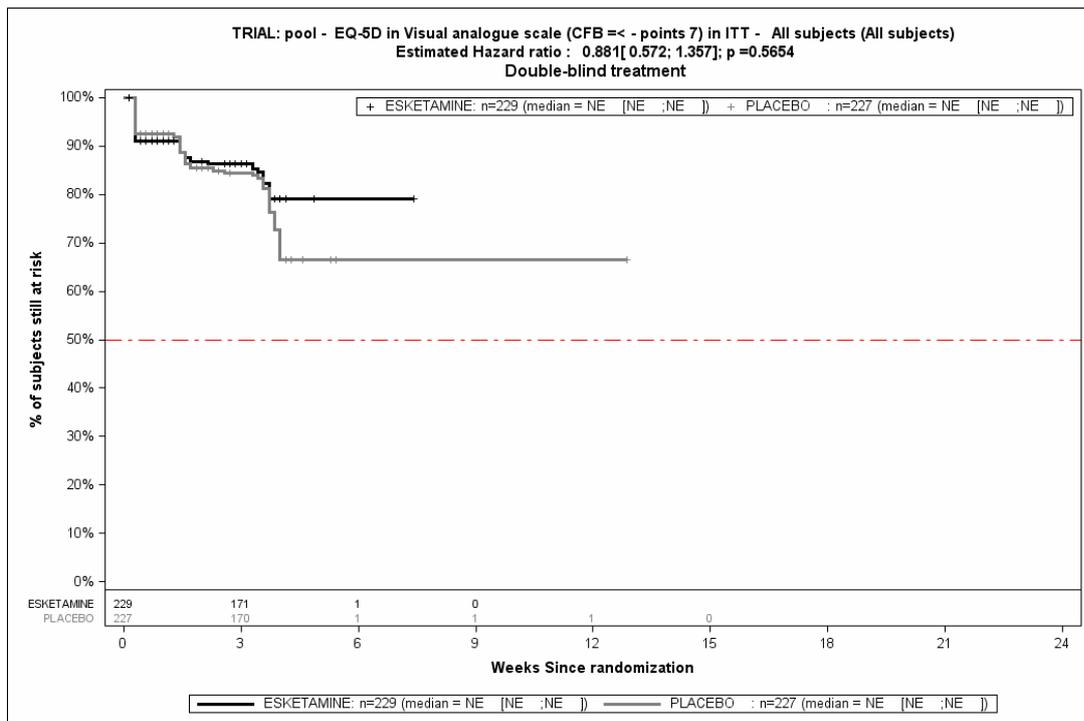
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 55 Ereignisse (24,0%) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (26,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,94 [0,65; 1,35] p=0,7262).

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 36 Ereignisse (15,7%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (18,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,90 [0,58; 1,41] p=0,6545).

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 49 Ereignisse (21,4%) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (24,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,91 [0,62; 1,33] p=0,6145).

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 19 Ereignisse (8,3%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (8,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,54; 1,94] p=0,9316).

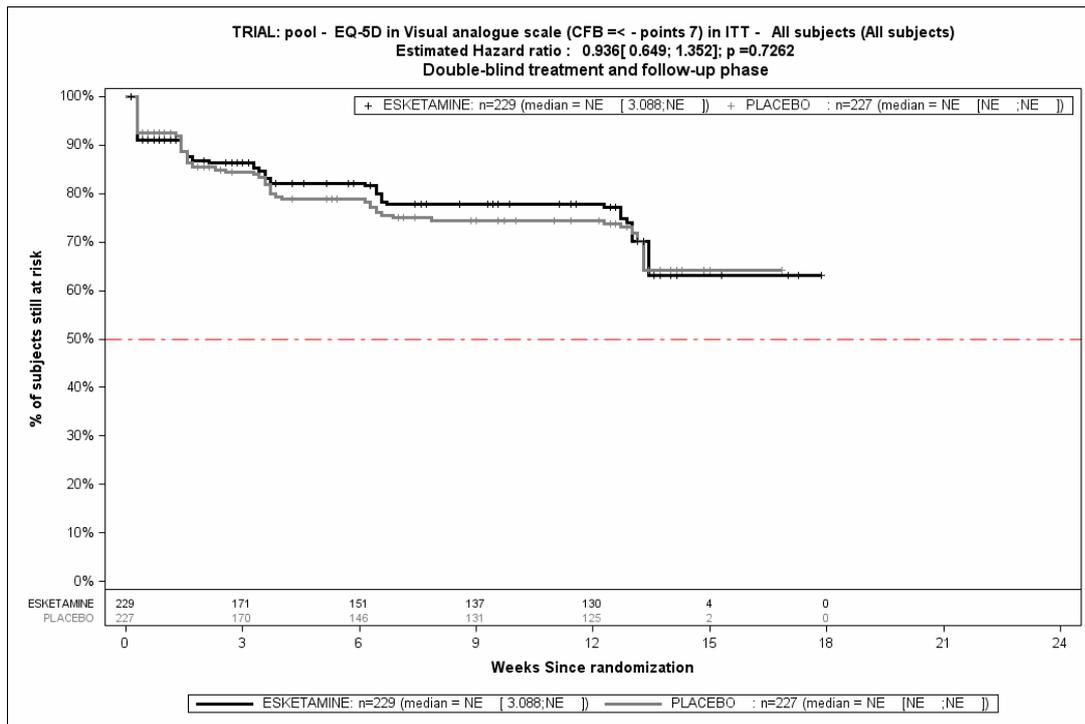
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 35 Ereignisse (15,3%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (15,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,99 [0,62; 1,58] p=0,9772).



Quelle: (113)

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 7 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population

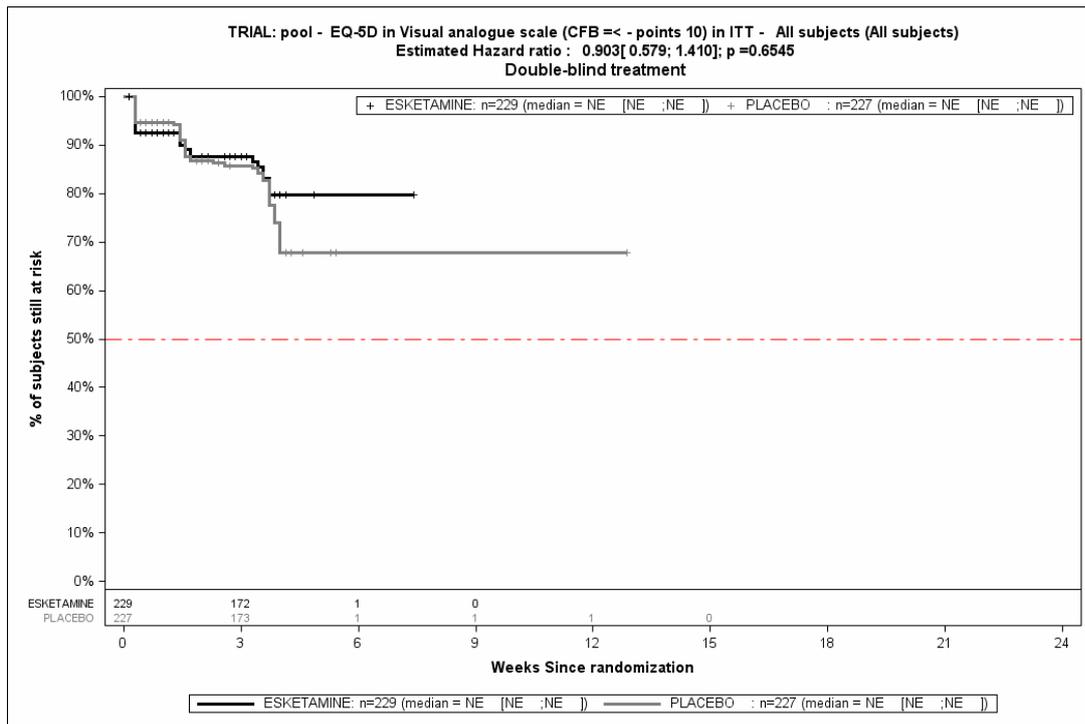
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 7, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

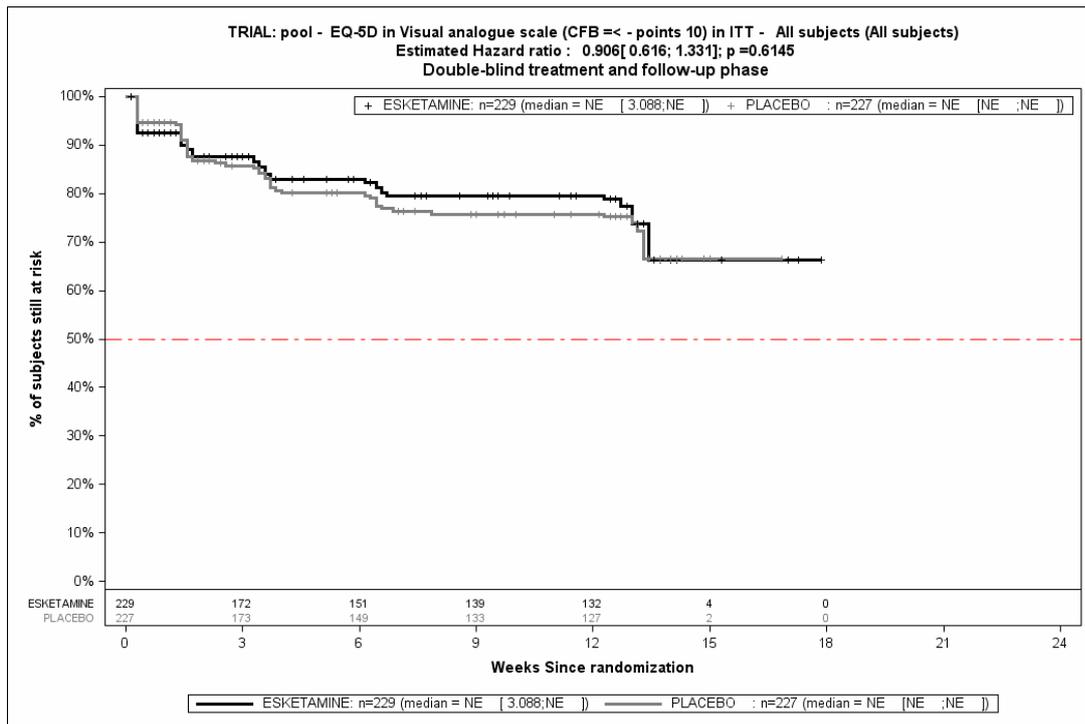
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 10 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population

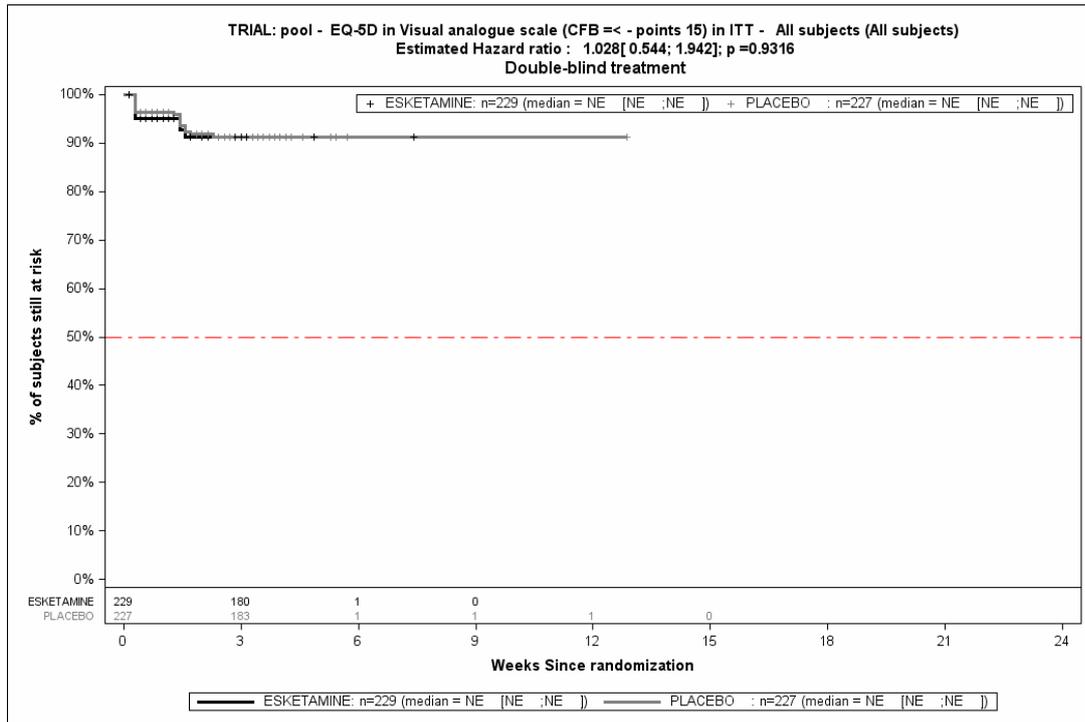
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

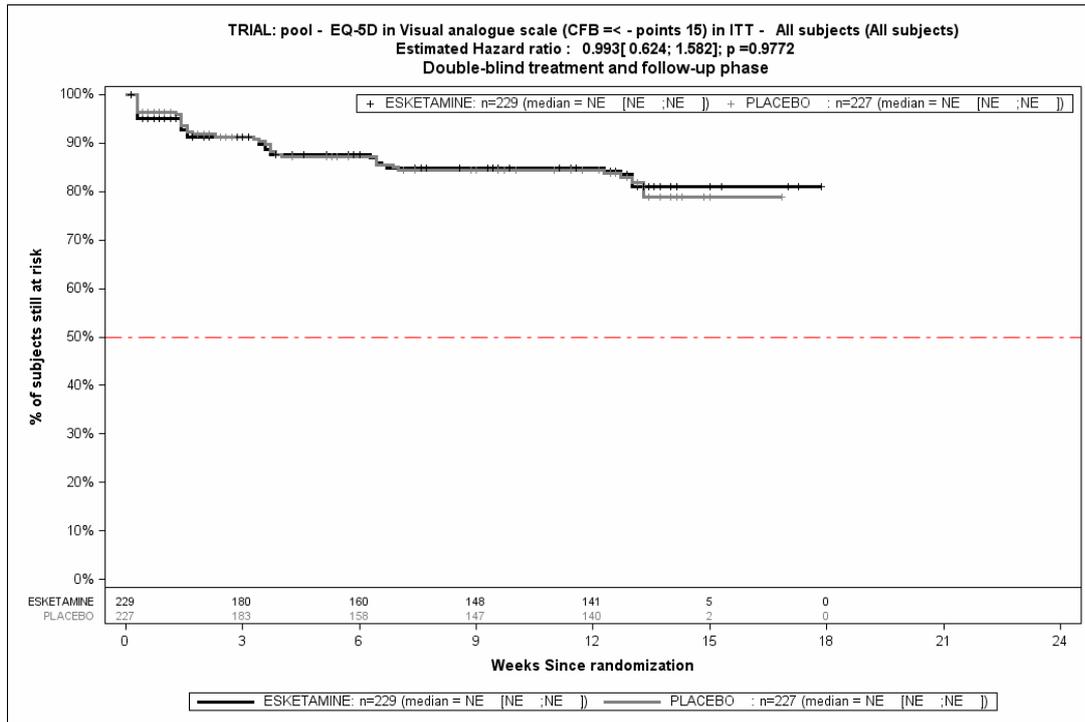
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 17 Ereignisse (14,9%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (19,6%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,77 [0,41; 1,45] p=0,4175).

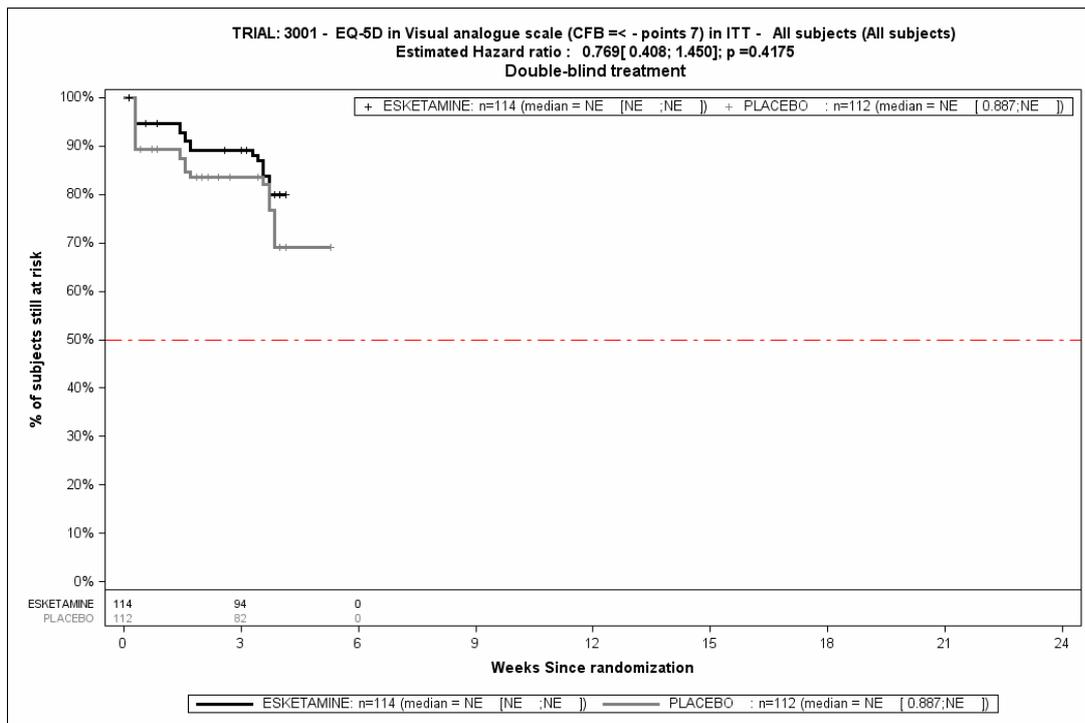
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 28 Ereignisse (24,6%) und im Kontrollarm 30 Ereignisse (26,8%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 94,05 Tage im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,89 [0,53; 1,49] p=0,6617).

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 16 Ereignisse (14,0%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (17,9%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarme. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,81 [0,42; 1,57] p=0,5323).

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 24 Ereignisse (21,1%) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (24,1%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 94,05 Tage im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht, Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,87 [0,50; 1,51] p=0,6223).

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 8 Ereignisse (7,0%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (8,9%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,31; 2,02] p=0,6291).

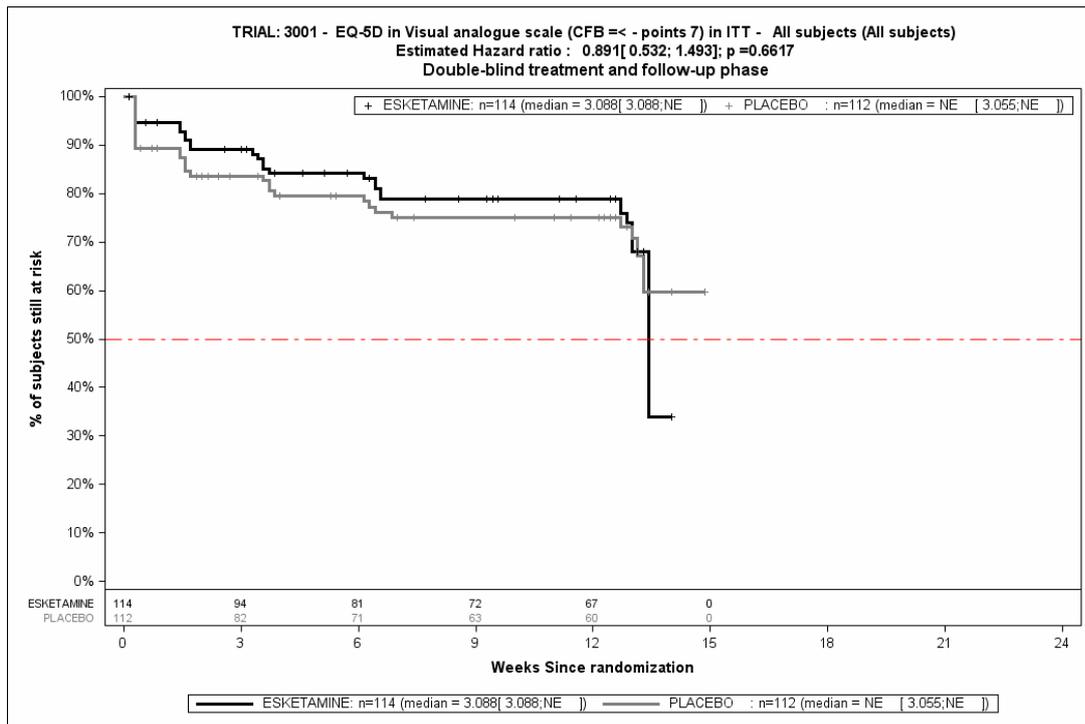
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 16 Ereignisse (14,0%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (16,1%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,88 [0,45; 1,73] p=0,7184).



Quelle: (114)

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 7 , SUI3001, ITT-Population

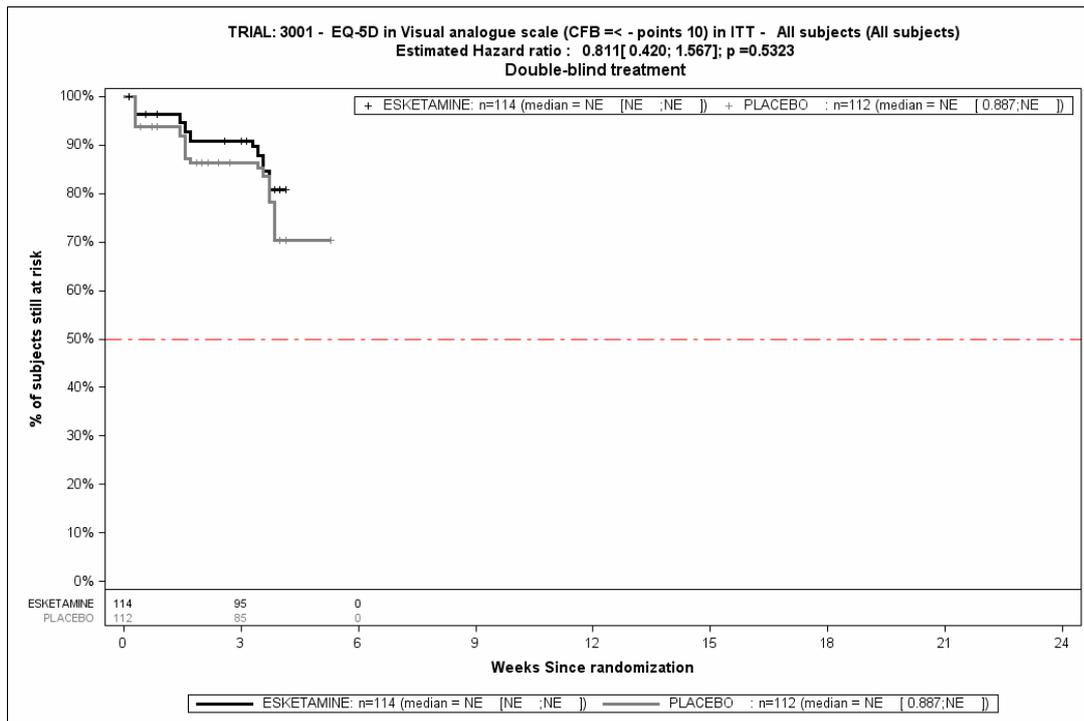
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 7 , SUI3001, ITT-Population

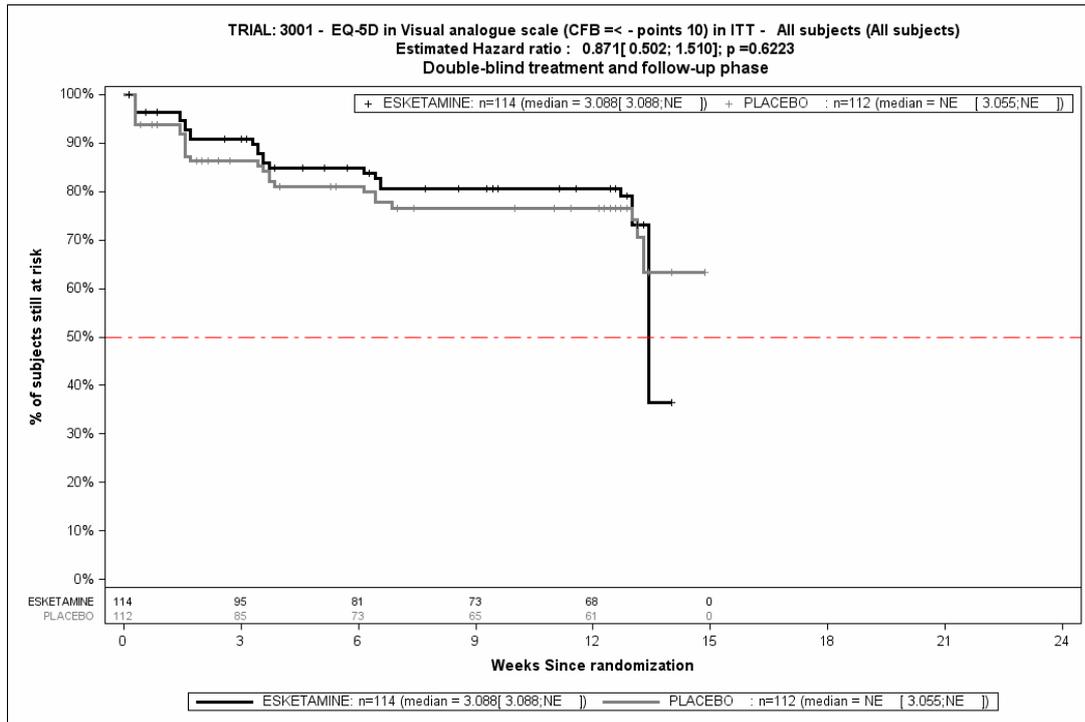
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population

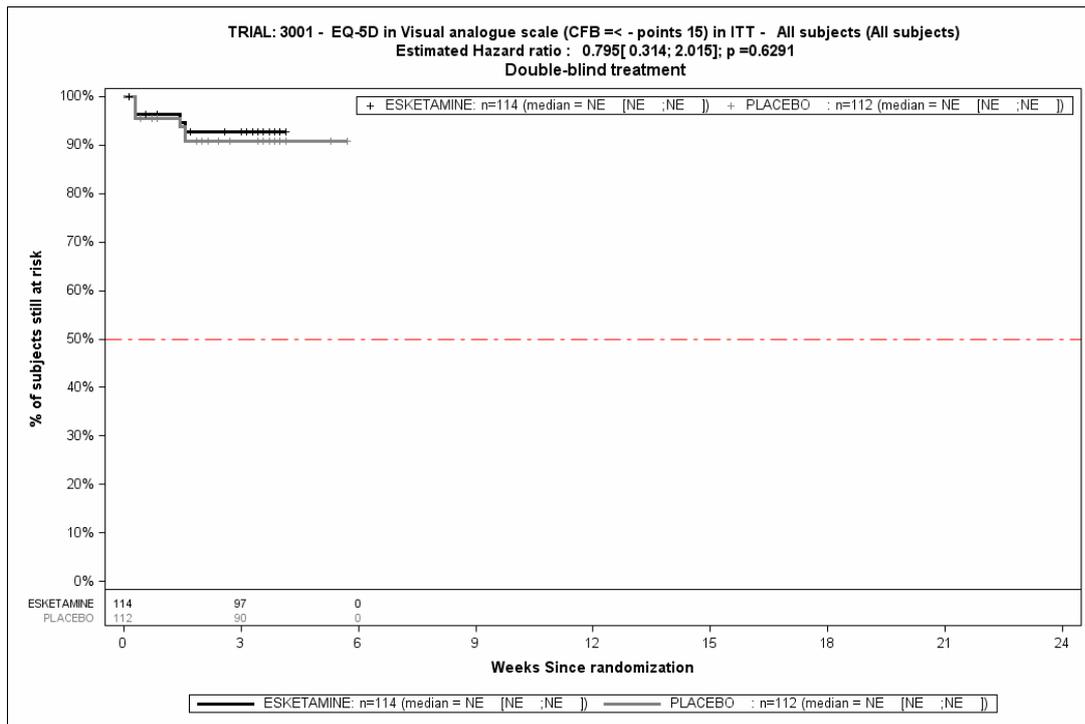
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 10, SUI3001, ITT-Population

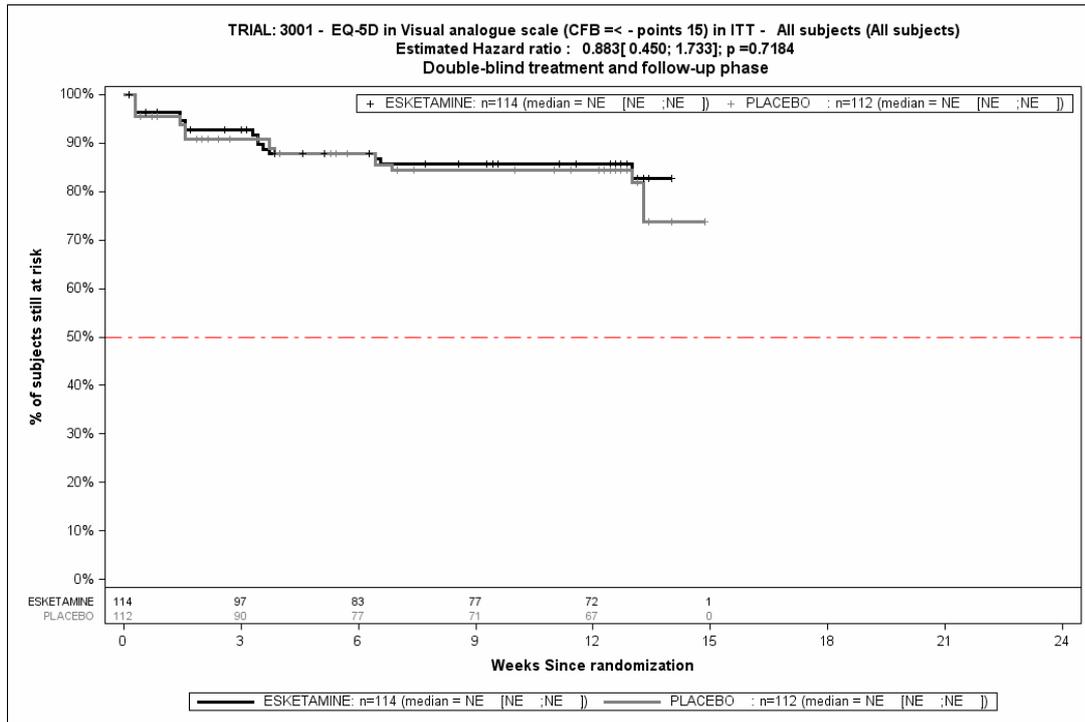
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 15 , SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 21 Ereignisse (18,3%) und im Kontrollarm 23 Ereignisse (20,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,56; 1,83] p=0,9683).

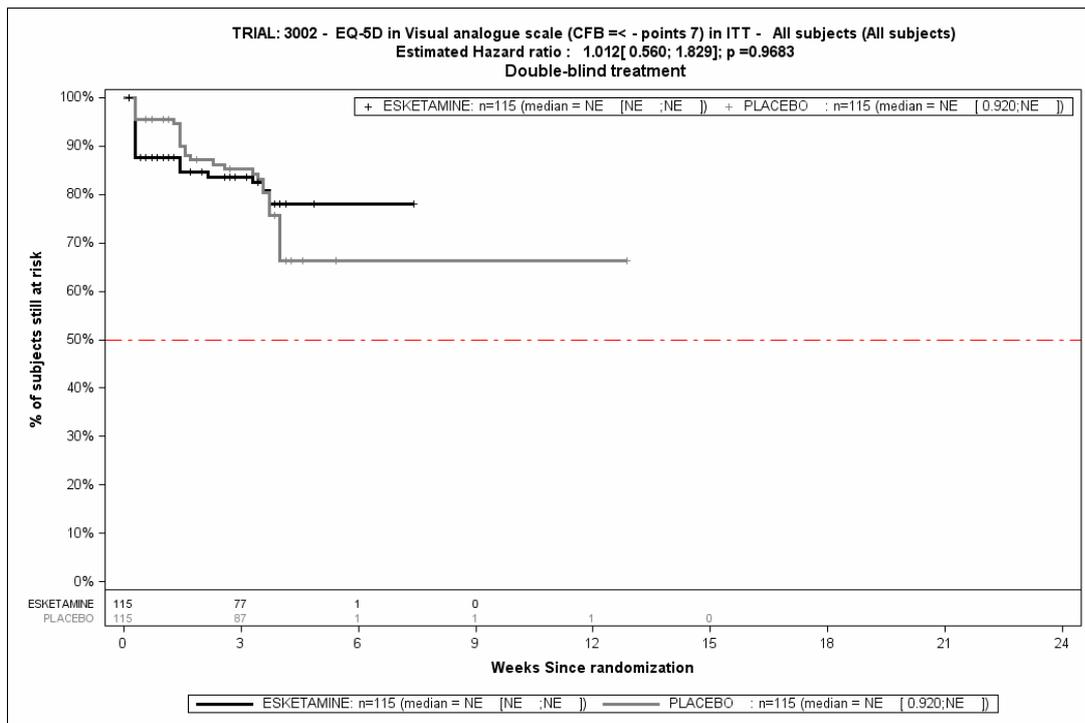
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 27 Ereignisse (23,5%) und im Kontrollarm 29 Ereignisse (25,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,60; 1,70] p=0,9805).

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 20 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (19,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,00 [0,55; 1,84] p=0,9881).

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 25 Ereignisse (21,7%) und im Kontrollarm 28 Ereignisse (24,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,56; 1,65] p=0,8945).

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 11 Ereignisse (9,6%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (7,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,30 [0,54; 3,14] p=0,5576).

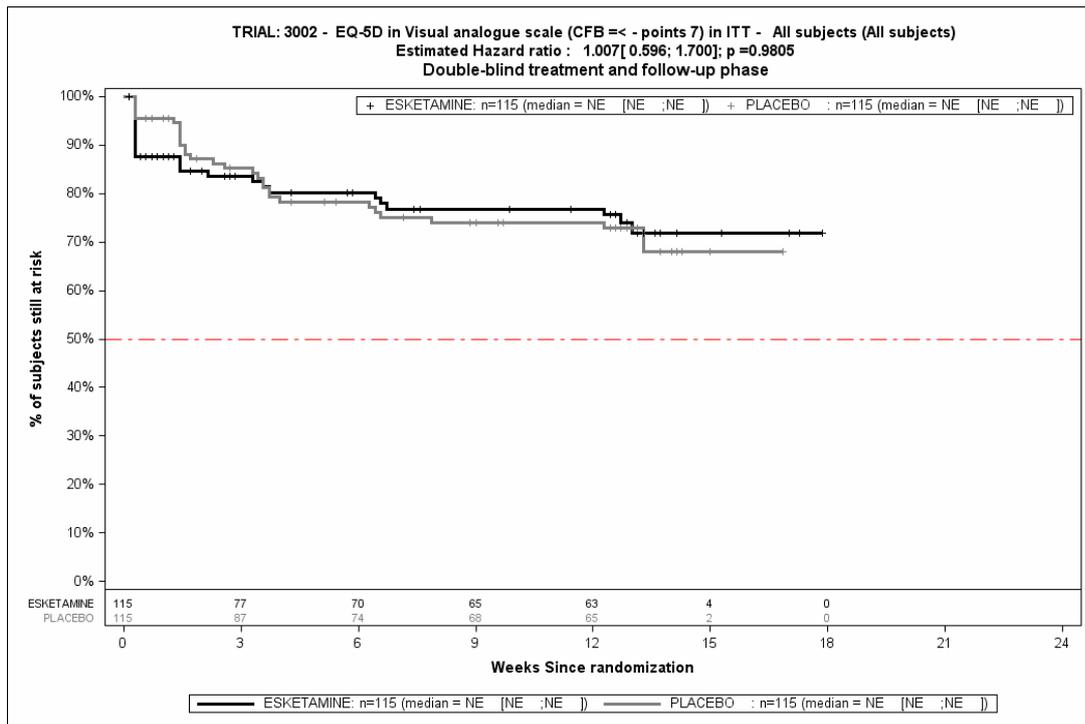
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 19 Ereignisse (16,5%) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (15,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,13 [0,59; 2,14] p=0,7207).



Quelle: (115)

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 7 , SUI3002, ITT-Population

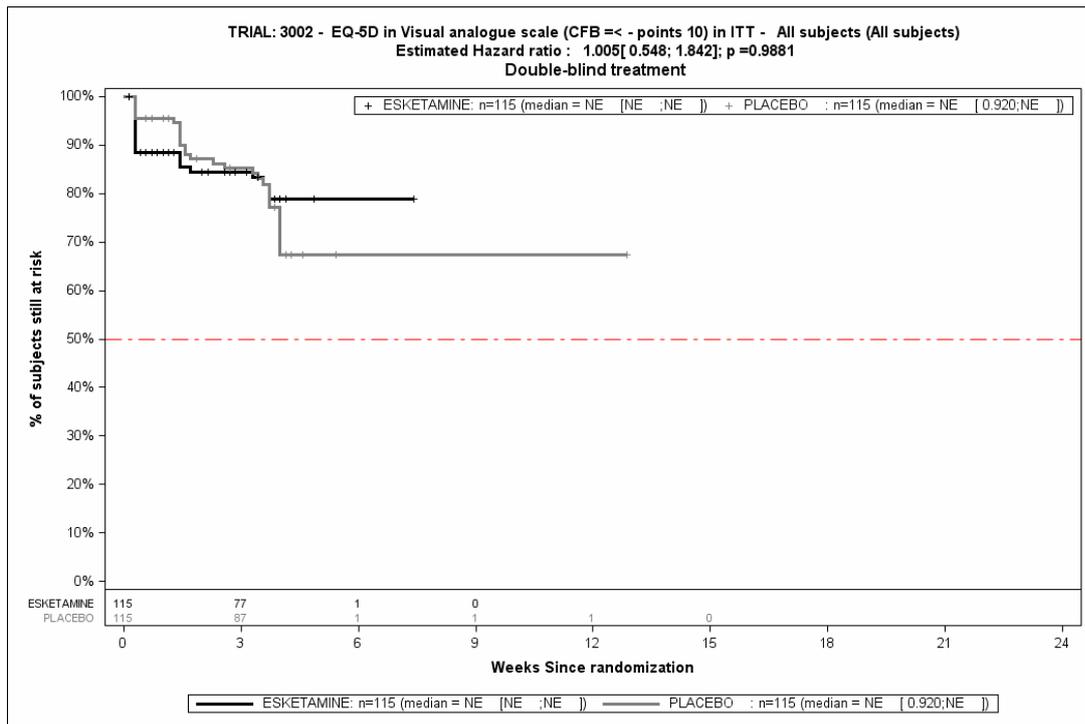
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 7, SUI3002, ITT-Population

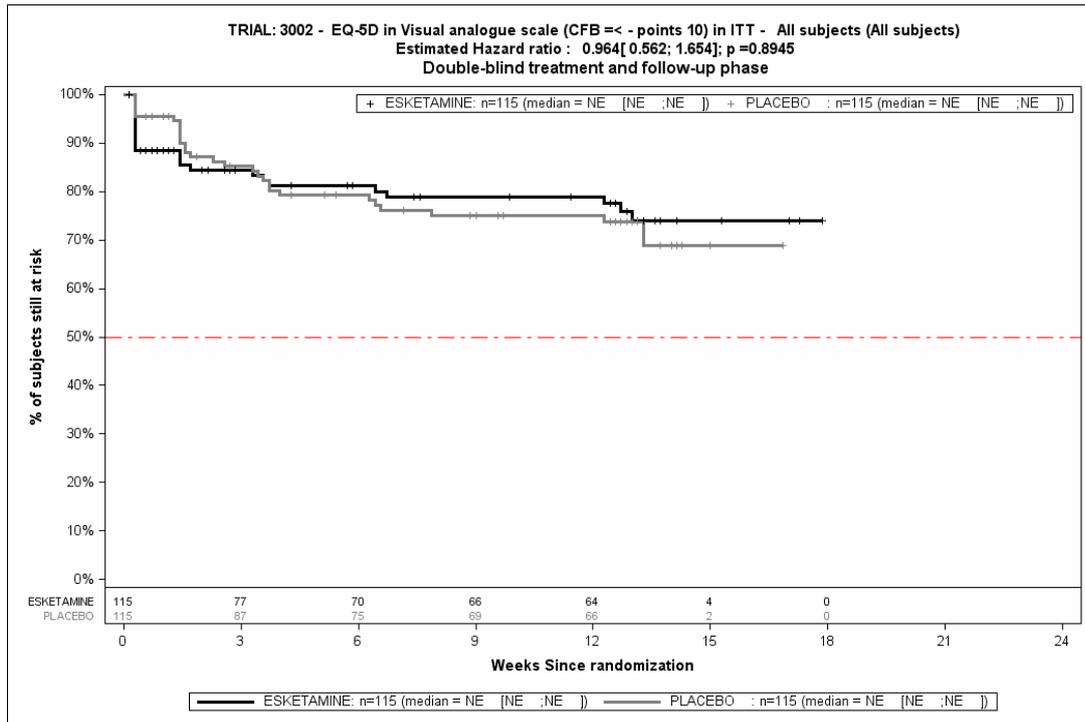
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 10, SUI3002, ITT-Population

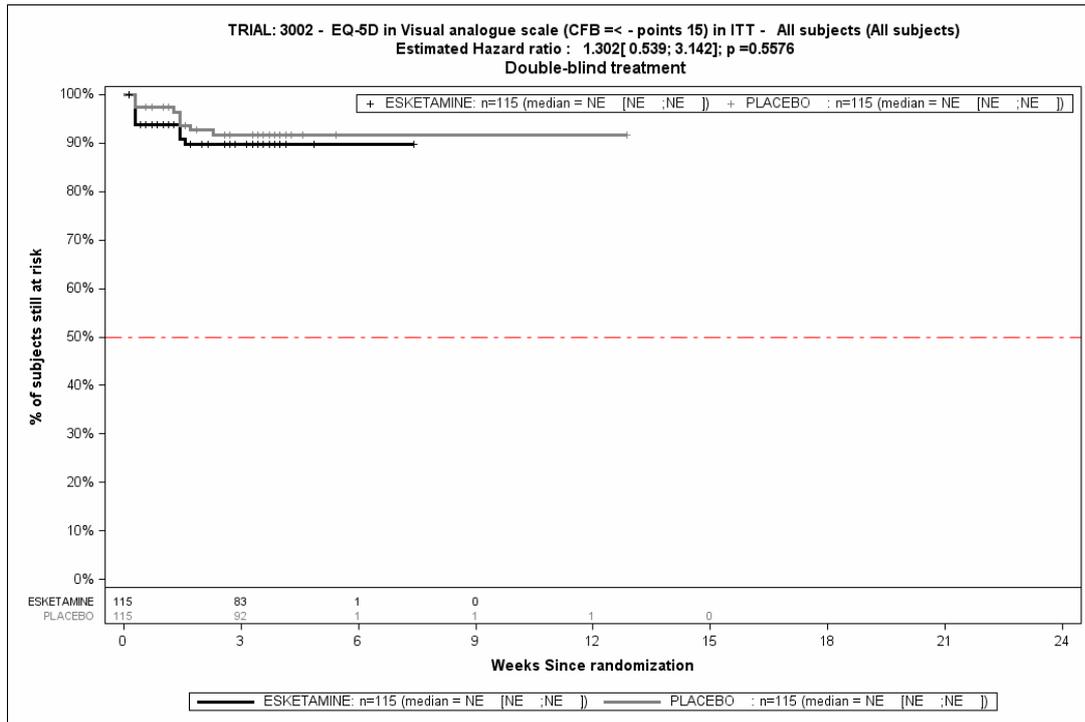
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 10, SUI3002, ITT-Population

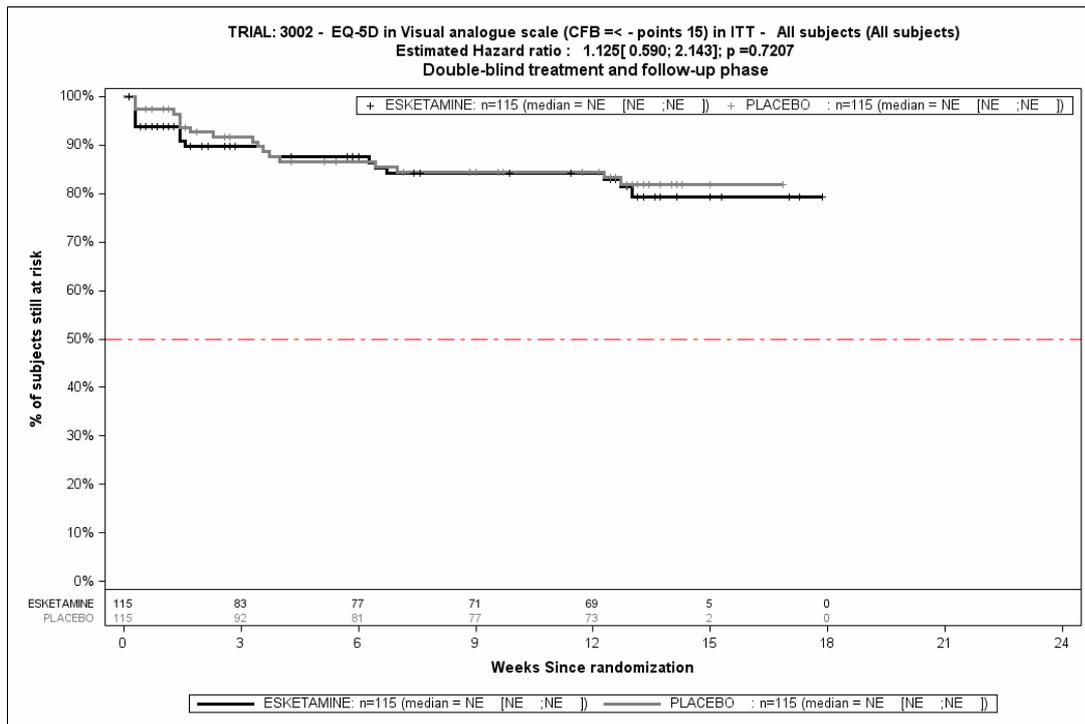
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 15, SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 15, SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da der Endpunkt EQ-5D VAS nur in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben wurde, kann keine Metaanalyse erfolgen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – QLDS

Tabelle 4-109: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Die Quality of Life in Depression Scale (QLDS) ist ein krankheitsspezifisches patientenberichtetes Instrument, das entwickelt wurde, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Depressionen zu messen. Die QLDS umfasst 34 Items, die mit ja/nein oder wahr/nicht wahr beantwortet werden. Der Gesamtscore der QLDS kann zwischen 0 (gute Lebensqualität) und 34 (sehr schlechte Lebensqualität) liegen. Höhere Werte spiegeln dementsprechend eine niedrigere Lebensqualität wider.</p> <p>Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. In den Studien SUI3001 und SUI3002 wurde die QLDS mit einem Erinnerungszeitraum, der sich auf die „aktuelle Situation“ bezieht, angewendet. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen der QLDS durch den Studienteilnehmer sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), Tag 2, Tag 11 und Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt • Follow-up Phase: Tag 46 und Tag 90 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt <p>Für die gepoolten Daten aus SUI3001&SUI3002 sowie die Einzelstudien SUI3001 und SUI3002 werden für die QLDS die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung gegenüber Baseline wird mittels einer Mittelwertdifferenz aus der Auswertung einer MMRM-Analyse dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> ○ zu Tag 2 ○ zu Tag 11 ○ zu Tag 25 und Tag 90 • Patienten mit einer Veränderung des QLDS-Gesamtscores um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 und bis zu Tag 90 <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Anteil der Patienten wird mittels CMH dargestellt. ○ Die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung wird mittels COX berechnet und dargestellt.
SUI2001	Dieser Endpunkt wurde in der Studie SUI2001 nicht erhoben.
<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COX: Cox-Proportional Hazards-Funktion; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; QLDS: Quality of Life in Depression Scale. Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	nicht erhoben					
QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist für die Studien SUI3001 und SUI3002 niedrig. Bei der Erhebung der QLDS sind Studienärzte und Studienteilnehmer verblindet. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Die Endpunkte der QLDS werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotential von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß QLDS wird als niedrig eingestuft.

Um die Aussagekraft der QLDS weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Die Rücklaufquote ist definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population. Es werden die Rücklaufquoten für die Studien SUI3001 und SUI3002 und einzeln, sowie die Rücklaufquoten der gepoolten Daten der Studien SUI3001&SUI3002 dargestellt (siehe Tabelle 4-111, Tabelle 4-112).

Tabelle 4-111: Rücklaufquote der QLDS, gepoolte Daten der Studien SUI3001&SUI3002, ITT-Population

	SUI3001&SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	229	220 (96,1%)	227	220 (96,9%)
Tag 2	229	220 (96,1%)	227	222 (97,8%)
Tag 11	229	224 (97,8%)	227	224 (98,7%)
Tag 25	229	224 (97,8%)	227	225 (99,1%)
Tag 46	228	176 (77,2%)	227	176 (77,5%)
Tag 90	228	180 (78,9%)	227	183 (80,6%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.

Quelle: (113)

Die Rücklaufquote für die Erhebung der QLDS liegt für beide Therapiearme in der gepoolten Analyse SUI3001&SUI3002 während der doppelblinden Phase bei über 96% Prozent und der Follow-Up Phase über 77 Prozent. Im Zeitverlauf bleiben die Rücklaufquoten bis Tag 25 konstant und sinken bis Tag 90 um weniger als 20%. Dabei bleiben die Rücklaufquoten konstant zwischen den beiden Armen (siehe Tabelle 4-111).

Tabelle 4-112: Rücklaufquote der QLDS, Studie SUI3001 und SUI3002, ITT-Population

	SUI3001				SUI3002			
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK		TMA + PCB	
	Erwartet n	Erhalten n (%)						
Baseline	114	109 (95,6%)	112	111 (99,1%)	115	111 (96,5%)	115	109 (94,8%)
Tag 2	114	112 (98,2%)	112	110 (98,2%)	115	108 (93,9%)	115	112 (97,4%)
Tag 11	114	112 (98,2%)	112	111 (99,1%)	115	112 (97,4%)	115	113 (98,3%)
Tag 25	114	112 (98,2%)	112	112 (100,0%)	115	112 (97,4%)	115	113 (98,3%)
Tag 46	113	94 (83,2%)	112	88 (78,6%)	115	82 (71,3%)	115	88 (76,5%)
Tag 90	113	96 (85,0%)	112	90 (80,4%)	115	84 (73,0%)	115	93 (80,9%)

Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind.

TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes: ein umfassender Behandlungsplan, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung einer Behandlung mit Antidepressiva basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.

Quelle: (114, 115)

Die Rücklaufquote für die Erhebung der QLDS liegt für beide Therapiearme in den Studien SUI3001 und SUI3002 während der doppelblinden Phase über 93 Prozent und der Follow-Up Phase über 71 Prozent. Im Zeitverlauf bleiben die Rücklaufquoten bis Tag 25 konstant. Bis zu Tag 90 sinken die Rücklaufquoten auf mindesten 73%. Die Rücklaufquoten der beiden Armen der Studie SUI3001 bleiben konstant. Die Rücklaufquote im TMA+ESK Arm der SUI3002 sinkt um 7% mehr als die Rücklaufquote des TMA+PCB-Arm (siehe Tabelle 4-112).

Aufgrund der hohen Rücklaufquoten und niedrigen Schwankung bis Tag 25 wird die Verzerrung der QLDS auf Basis der Rücklaufquoten als gering eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS gegenüber Baseline**Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 2)**

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs, TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der QLDS zu Tag 2										
SUI3001& SUI3002	219	26,96 (6,26)	20,25 (0,60)	-6,79 (0,60)	221	27,00 (5,79)	22,15 (0,60)	-4,90 (0,60)	-1,89 [-3,51; -0,27] p=0,0221	-0,21 [-0,40; -0,02]
SUI3001	112	27,25 (6,30)	20,90 (0,84)	-6,37 (0,84)	110	27,13 (6,54)	22,56 (0,83)	-4,71 (0,83)	-1,66 [-3,89; 0,56] p=0,1425	-0,19 [-0,45; 0,08]
SUI3002	107	26,67 (6,23)	19,69 (0,89)	-7,12 (0,89)	111	26,87 (4,96)	21,86 (0,90)	-4,95 (0,90)	-2,17 [-4,56; 0,22] p=0,0747	-0,23 [-0,50; 0,03]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs,: versus

Hinweis: Ein geringerer Wert im QLDS-Gesamtscore entspricht einer höheren Lebensqualität.

Quelle: (113-115)

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,89 [-3,51; -0,27]; p=0,0221).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,66 [-3,89; 0,56]; p=0,1425).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,17 [-4,56; 0,22]; p=0,0747).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 11)

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der QLDS zu Tag 11										
SUI3001& SUI3002	209	26,96 (6,26)	15,36 (0,71)	-11,68 (0,71)	210	27,00 (5,79)	17,04 (0,71)	-10,00 (0,71)	-1,68 [-3,60; 0,23] p=0,0851	-0,16 [-0,36; 0,03]
SUI3001	106	27,25 (6,30)	15,79 (0,98)	-11,48 (0,98)	107	27,13 (6,54)	17,93 (0,97)	-9,34 (0,97)	-2,14 [-4,77; 0,49] p=0,1105	-0,21 [-0,48; 0,06]
SUI3002	103	26,67 (6,23)	15,01 (1,04)	-11,79 (1,04)	103	26,87 (4,96)	16,25 (1,06)	-10,56 (1,06)	-1,24 [-4,07; 1,60] p=0,3906	-0,12 [-0,39; 0,16]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Hinweis: Ein geringerer Wert im QLDS-Gesamtscore entspricht einer höheren Lebensqualität.

Quelle: (113-115)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,68 [-3,60; 0,23]; p=0,0851).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,14 [-4,77; 0,49]; p=0,1105).

SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 11 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,24 [-4,07; 1,60]; p=0,3906).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs, TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der QLDS zu Tag 25										
SUI3001& SUI3002	196	26,96 (6,26)	12,54 (0,77)	-14,50 (0,77)	192	27,00 (5,79)	15,66 (0,77)	-11,39 (0,77)	-3,12 [-5,21; -1,02] p=0,0036	-0,29 [-0,49; -0,09]
SUI3001	104	27,25 (6,30)	13,13 (1,06)	-14,14 (1,06)	97	27,13 (6,54)	15,96 (1,07)	-11,31 (1,07)	-2,83 [-5,72; 0,06] p=0,0550	-0,26 [-0,54; 0,01]
SUI3002	92	26,67 (6,23)	11,97 (1,12)	-14,84 (1,12)	95	26,87 (4,96)	15,44 (1,13)	-11,37 (1,13)	-3,47 [-6,52; -0,41] p=0,0263	-0,32 [-0,61; -0,03]
Veränderung der QLDS zu Tag 90										
SUI3001& SUI3002	162	26,96 (6,26)	11,39 (0,87)	-15,59 (0,87)	165	27,00 (5,79)	12,35 (0,86)	-14,63 (0,86)	-0,96 [-3,33; 1,41] p=0,4252	-0,09 [-0,30; 0,13]
SUI3001	84	27,25 (6,30)	12,25 (1,24)	-14,99 (1,24)	79	27,13 (6,54)	12,98 (1,27)	-14,27 (1,27)	-0,73 [-4,18; 2,73] p=0,6791	-0,06 [-0,37; 0,24]
SUI3002	78	26,67 (6,23)	10,52 (1,22)	-16,18 (1,22)	86	26,87 (4,96)	11,71 (1,19)	-14,99 (1,19)	-1,19 [-4,48; 2,09] p=0,4746	-0,11 [-0,42; 0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs, TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Hinweis: Ein geringerer Wert im QLDS-Gesamtscore entspricht einer höheren Lebensqualität.</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,12 [-5,21; -1,02]; p=0,0036).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,96 [-3,33; 1,41]; p=0,4252).

SUI3001

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 25 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,83 [-5,72; 0,06]; p=0,0550).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,73 [-4,18; 2,73]; p=0,6791).

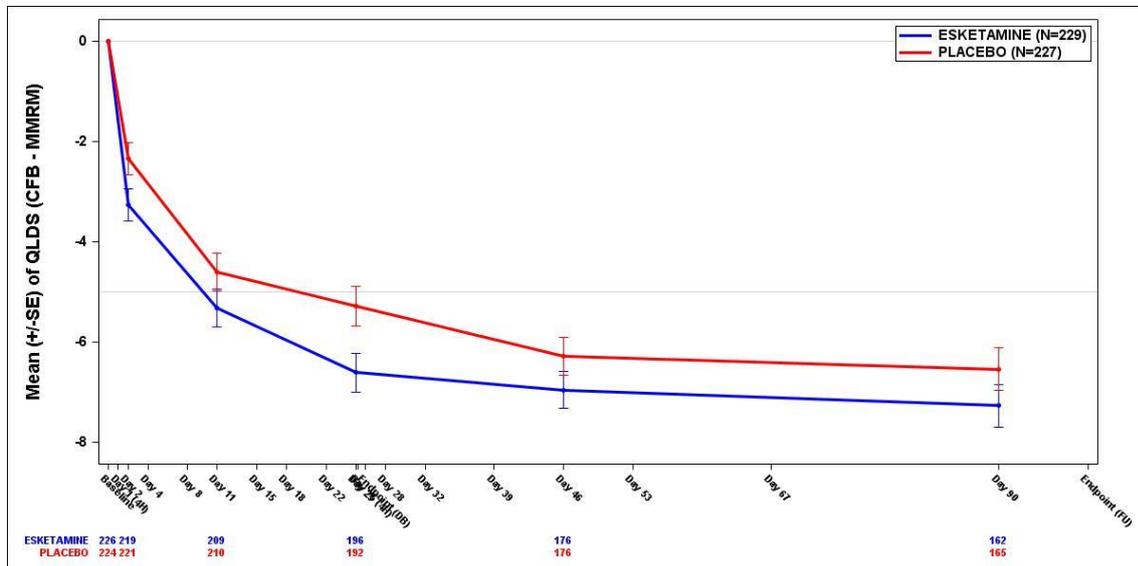
SUI3002

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,47 [-6,52; -0,41]; p=0,0263).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der QLDS zu Tag 90 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,19 [-4,48; 2,09]; p=0,4746).

Übersicht über die Werte im Studienverlauf

Die folgenden Grafiken stellen eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar. Neben den Zeitpunkten der Kurzzeitbehandlung sowie des Follow-Ups sind den Grafiken Ergebnisse zu allen erhobenen Zeitpunkten zu entnehmen (113-115).

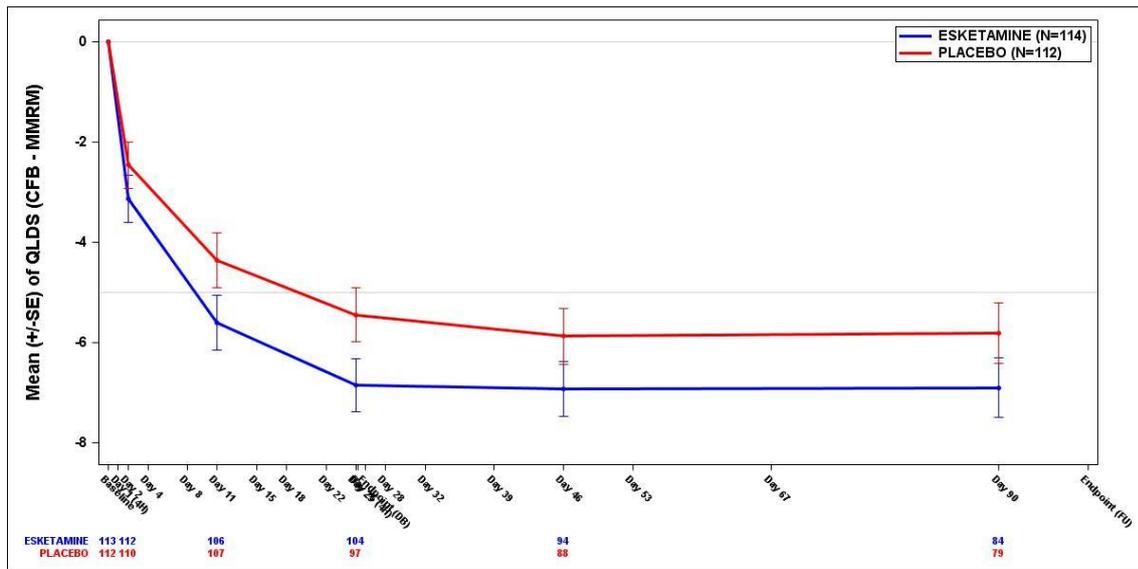


Quelle: (113)

Abbildung 4-153: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS gegenüber Baseline, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Hinweis: die QLDS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.

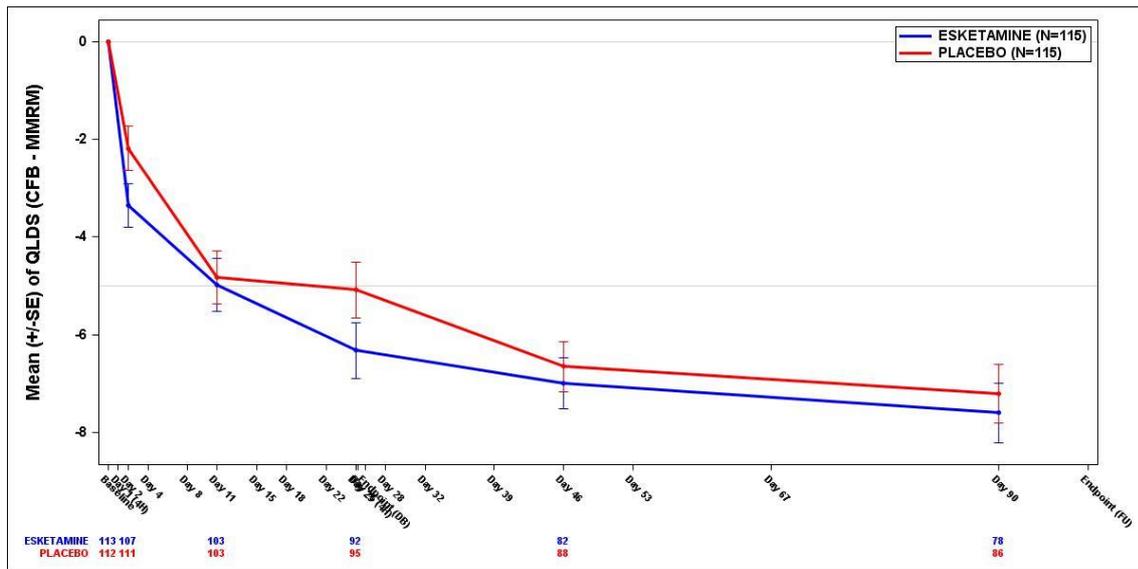


Quelle: (114)

Abbildung 4-154: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS gegenüber Baseline, SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Hinweis: Die QLDS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.



Quelle: (115)

Abbildung 4-155: Übersicht über CFB-Werte im Studienverlauf für den Endpunkt Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS gegenüber Baseline, SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, SE: Standard Error (Standardfehler)

Hinweis: Die QLDS wurde zum Zeitpunkt Tag 25+4h nicht erhoben, der Wert bezieht sich auf Tag 25.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung/Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Patienten mit einer Veränderung der QLDS um ≥ 8 Punkte

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 8, ITT-Population

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	164/229 (71,6%)	10,96 [10,04; 11,87]	146/227 (64,3%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	1,49 [0,99; 2,26] p=0,0543	1,14 [1,00; 1,31] p=0,0560	8,90% [-0,10%; 18,00%] p=0,0538	1,18 [0,94; 1,48] p=0,1466
SUI3001	82/114 (71,9%)	10,96 [10,04; 11,87]	69/112 (61,6%)	11,87 [10,96; 24,96] ^e	1,56 [0,85; 2,85] p=0,1546	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1503	9,20% [-3,30%; 21,60%] p=0,1483	1,28 [0,93; 1,76] p=0,1344
SUI3002	82/115 (71,3%)	10,96 [10,04; 11,87]	77/115 (67,0%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	1,44 [0,82; 2,54] p=0,1933	1,13 [0,93; 1,37] p=0,2035	8,70% [-4,50%; 21,80%] p=0,1976	1,10 [0,80; 1,50] p=0,5587
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001& SUI3002	178/229 (77,7%)	10,96 [10,04; 11,87]	167/227 (73,6%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	1,33 [0,83; 2,12] p=0,2385	1,07 [0,96; 1,18] p=0,2364	4,80% [-3,10%; 12,80%] p=0,2332	1,15 [0,93; 1,42] p=0,2082
SUI3001	88/114 (77,2%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	81/112 (72,3%)	11,87 [10,96; 24,96] ^e	1,16 [0,60; 2,27] p=0,6639	1,03 [0,89; 1,20] p=0,6515	2,60% [-8,60%; 13,70%] p=0,6540	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2501

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
SUI3002	90/115 (78,3%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	86/115 (74,8%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	1,51 [0,78; 2,91] p=0,2149	1,10 [0,94; 1,27] p=0,2282	7,10% [-4,20%; 18,40%] p=0,2174	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5231

a: Analyse-Population: ITT-Population.
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
 c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).
 d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.
 e: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage

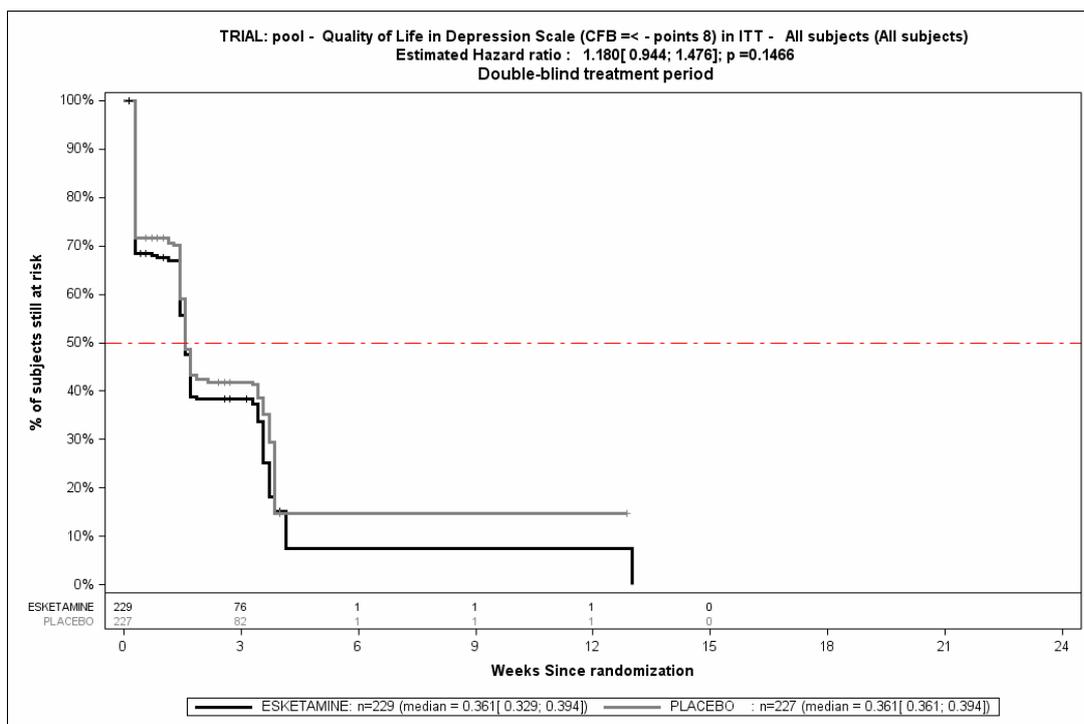
ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.,: versus

Quelle:(113-115)

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 164 Ereignisse (71,6%) und im Kontrollarm 146 Ereignisse (64,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 10,96 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,94; 1,48] p=0,1466).

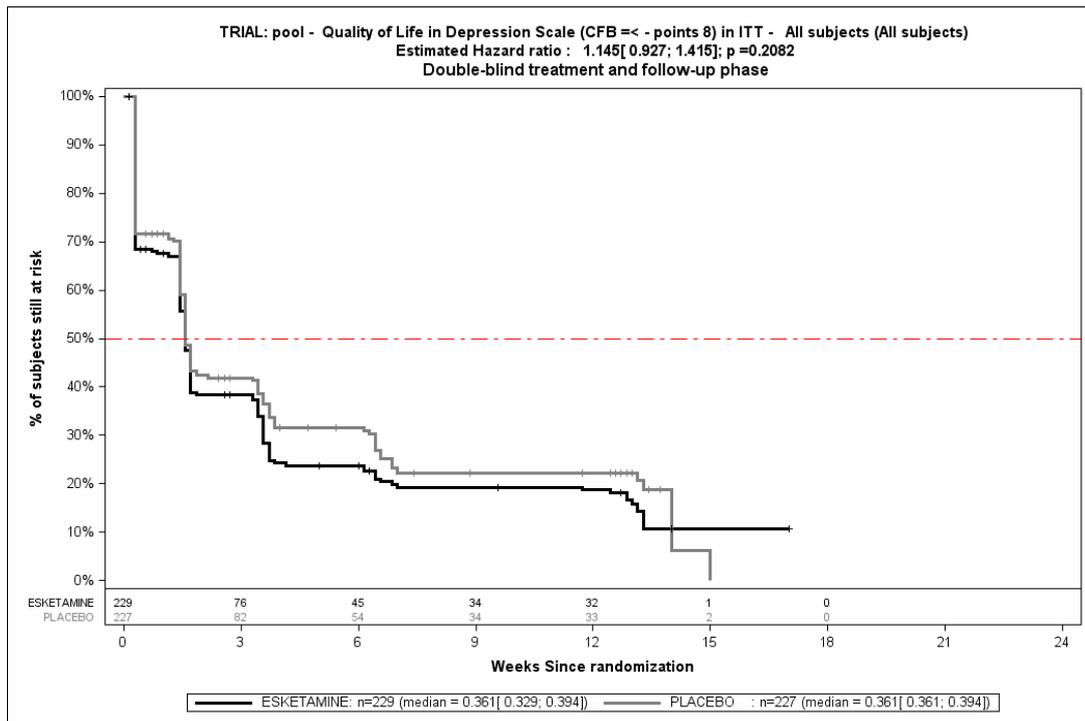
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 178 Ereignisse (77,7%) und im Kontrollarm 167 Ereignisse (73,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 10,96 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,93; 1,42] p=0,2082).



Quelle: (113)

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 8 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

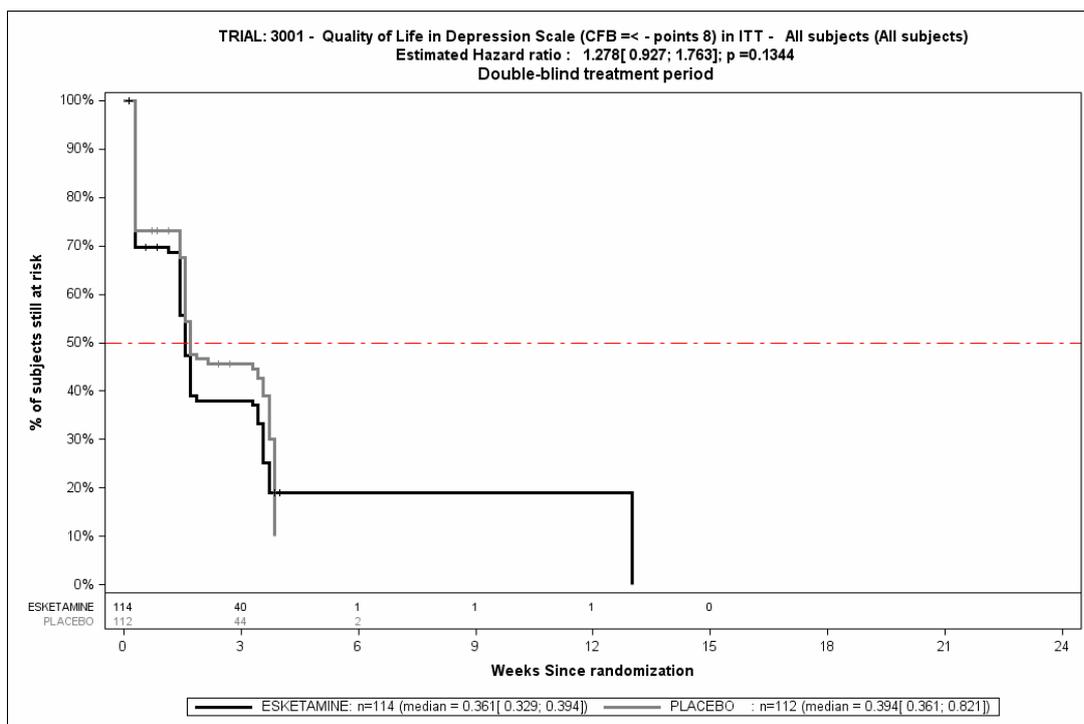
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 8 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 82 Ereignisse (71,9%) und im Kontrollarm 69 Ereignisse (61,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 10,96 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,28 [0,93; 1,76] p=0,1344).

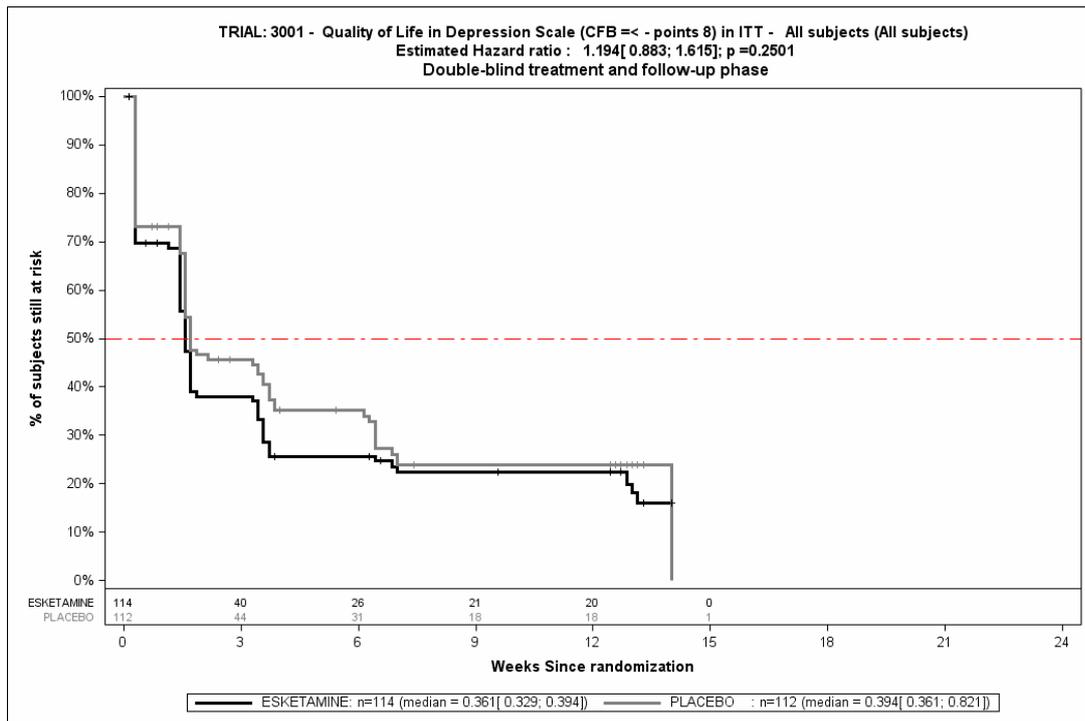
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 88 Ereignisse (77,2%) und im Kontrollarm 81 Ereignisse (72,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 11,87 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,88; 1,61] p=0,2501).



Quelle: (114)

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 8 , SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



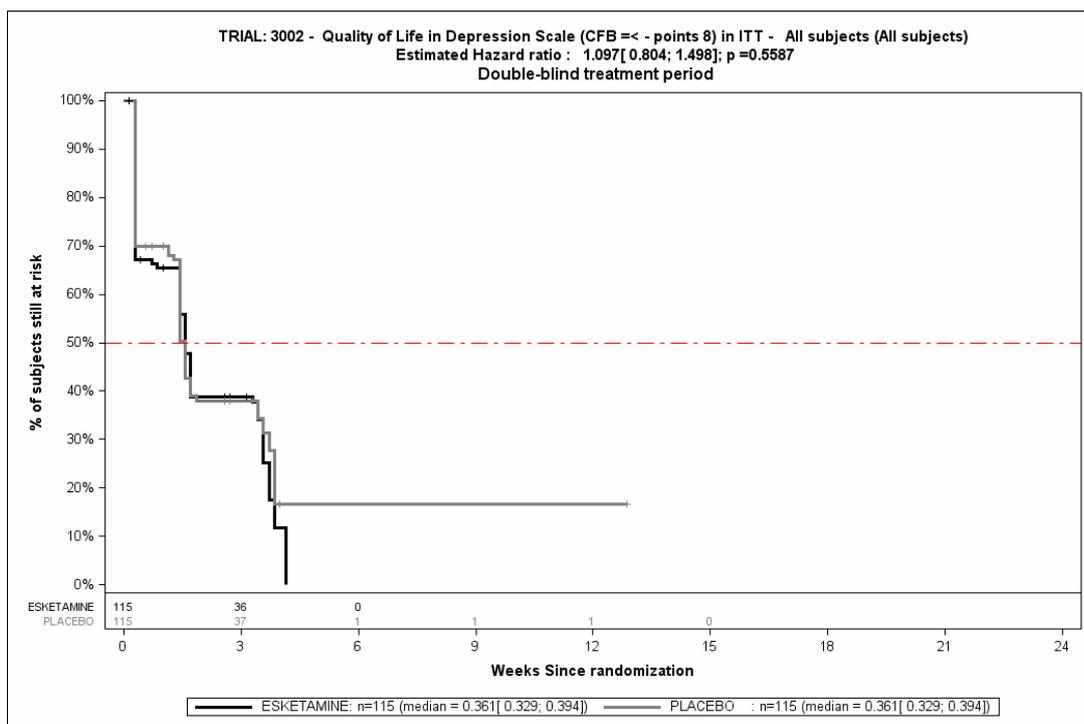
Quelle: (114)

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS, MCID \geq 8, SUI3001, ITT-Population
 CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 82 Ereignisse (71,3%) und im Kontrollarm 77 Ereignisse (67,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 10,96 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,80; 1,50] p=0,5587).

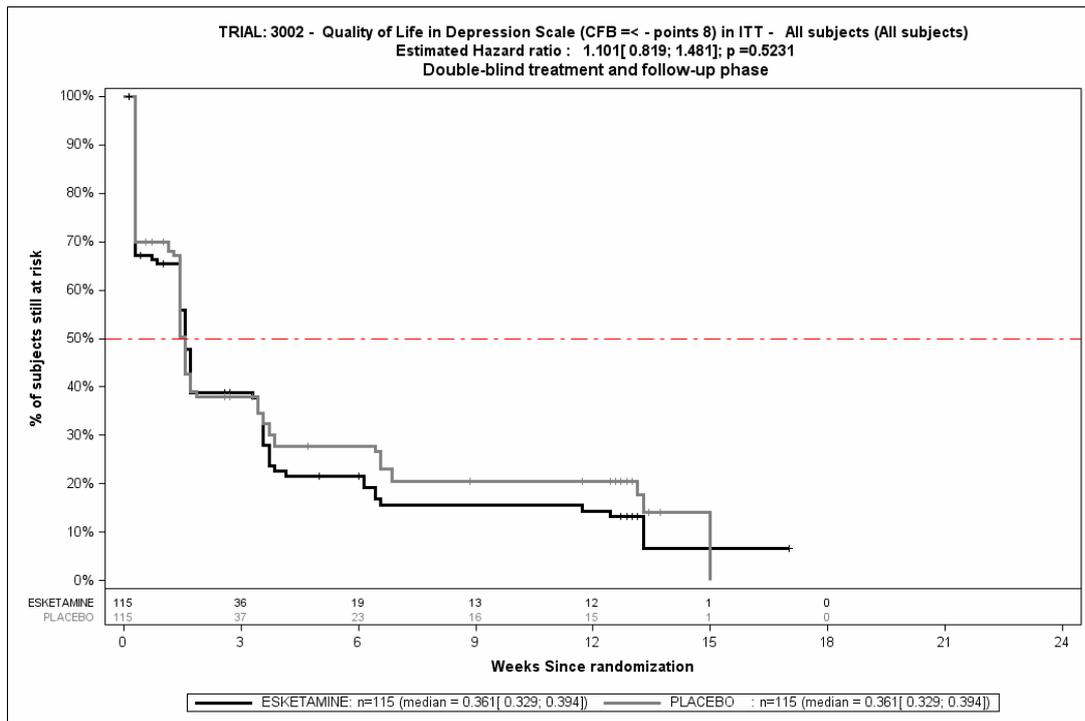
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 90 Ereignisse (78,3%) und im Kontrollarm 86 Ereignisse (74,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,96 Tage im Behandlungsarm und 10,96 Tage im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,82; 1,48] p=0,5231).



Quelle: (115)

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 8 , SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 8 , SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten mit einer Veränderung der QLDS um ≥ 8 Punkte***Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS***Tabelle 4-117: Ergebnisse für Gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 8 , ITT-Population

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001&SUI3002	1/229 (0,4%)	NA [NA; NA]	5/227 (2,2%)	NA [1,05; NA]	0,26 [0,03; 2,53] p=0,2087	0,26 [0,03; 2,47] p=0,2426	-1,40% [-3,40%; 0,70%] p=0,2002	0,23 [0,03; 1,96] p=0,1771
SUI3001	0/114 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/112 (1,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,1573	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-4,60%; 0,70%] p=0,1565	NA [NA; NA] p=0,9964
SUI3002	1/115 (0,9%)	NA [NA; NA]	3/115 (2,6%)	NA [1,05; NA]	0,56 [0,05; 6,55] p=0,6419	0,56 [0,04; 6,86] p=0,6467	-0,80% [-3,90%; 2,40%] p=0,6320	0,38 [0,04; 3,68] p=0,4046
Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001&SUI3002	2/229 (0,9%)	NA [NA; NA]	6/227 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,10; 2,70] p=0,4112	0,52 [0,11; 2,53] p=0,4193	-1,00% [-3,50%; 1,40%] p=0,4132	0,33 [0,07; 1,63] p=0,1738
SUI3001	1/114 (0,9%)	NA [NA; NA]	3/112 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,06; 4,52] p=0,4927	0,50 [0,07; 3,77] p=0,5013	-1,30% [-5,10%; 2,50%] p=0,5056	0,33 [0,03; 3,12] p=0,3303

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

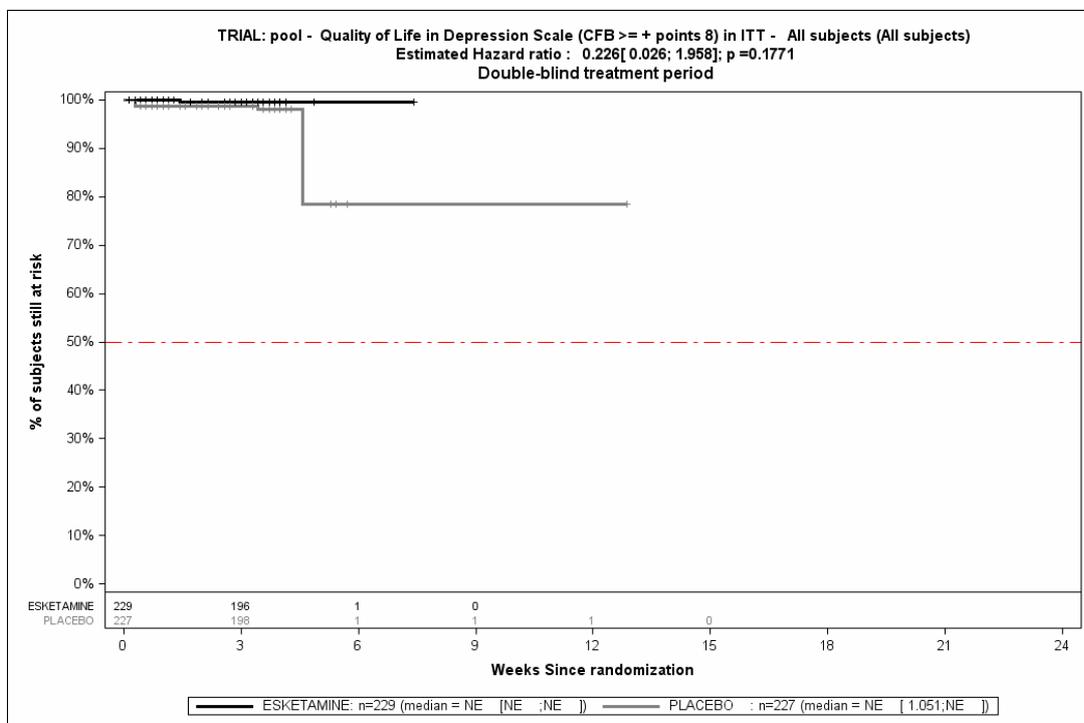
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
SUI3002	1/115 (0,9%)	NA [NA; NA]	3/115 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,05; 6,55] p=0,6419	0,56 [0,04; 6,86] p=0,6467	-0,80% [-3,90%; 2,40%] p=0,6320	0,35 [0,04; 3,37] p=0,3633

a: Analyse-Population: ITT-Population.
 b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
 c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).
 d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.
 ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.,: versus
 Quelle: (113-115)

SUI03001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,23 [0,03; 1,96]; p=0,1771).

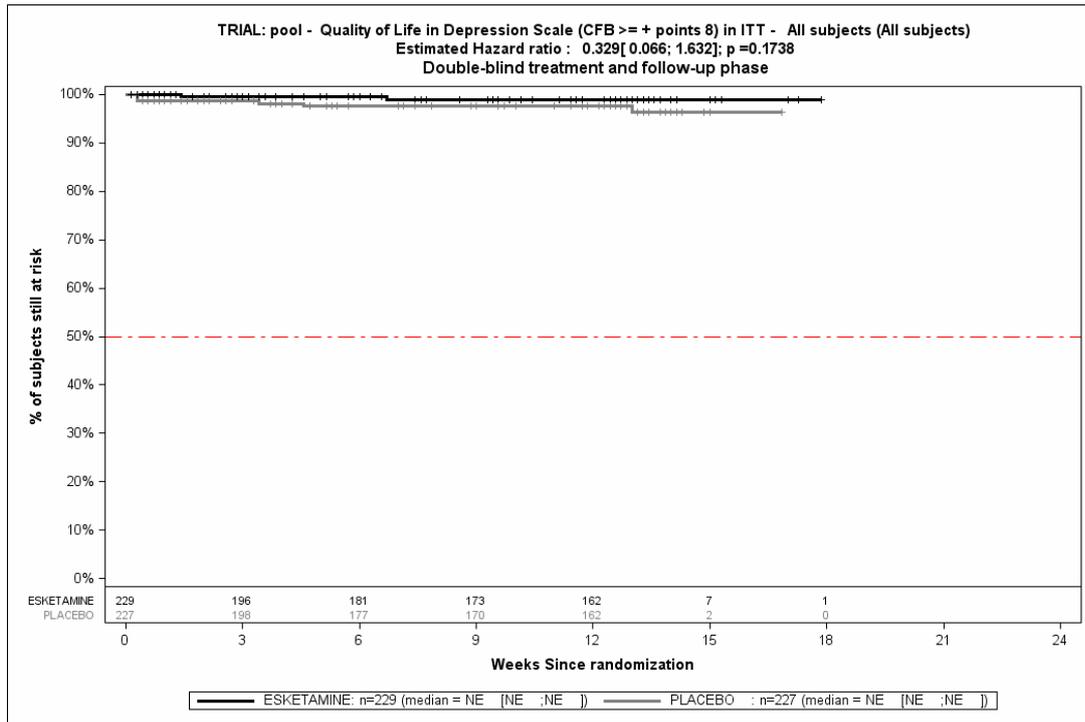
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,9%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (2,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,07; 1,63]; p=0,1738).



Quelle: (113)

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 8 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

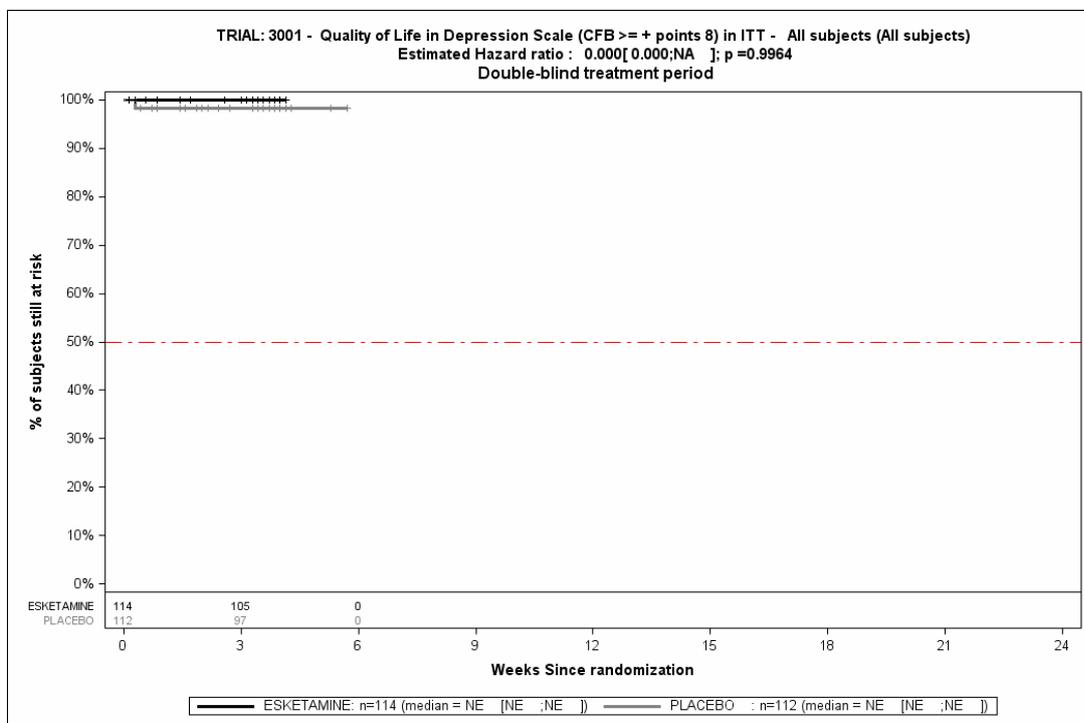
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 8, SUI3001&SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,8%), Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR= NA [NA; NA]; p=0,9964).

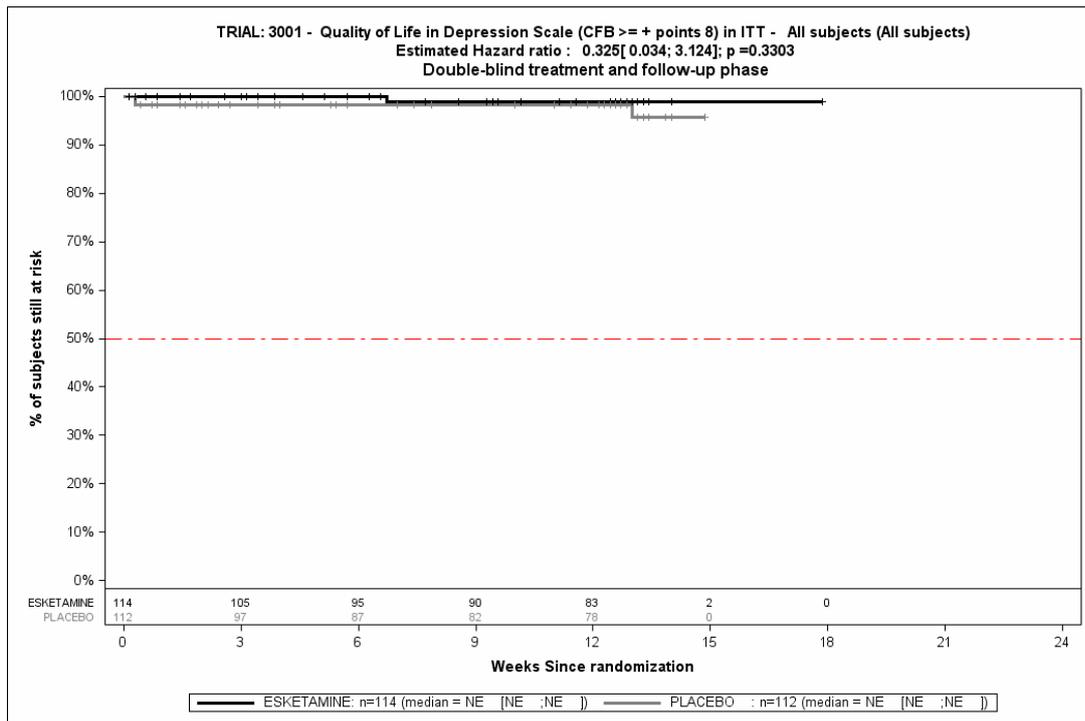
Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,33 [0,03; 3,12]; p=0,3303).



Quelle: (114)

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 8 , SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

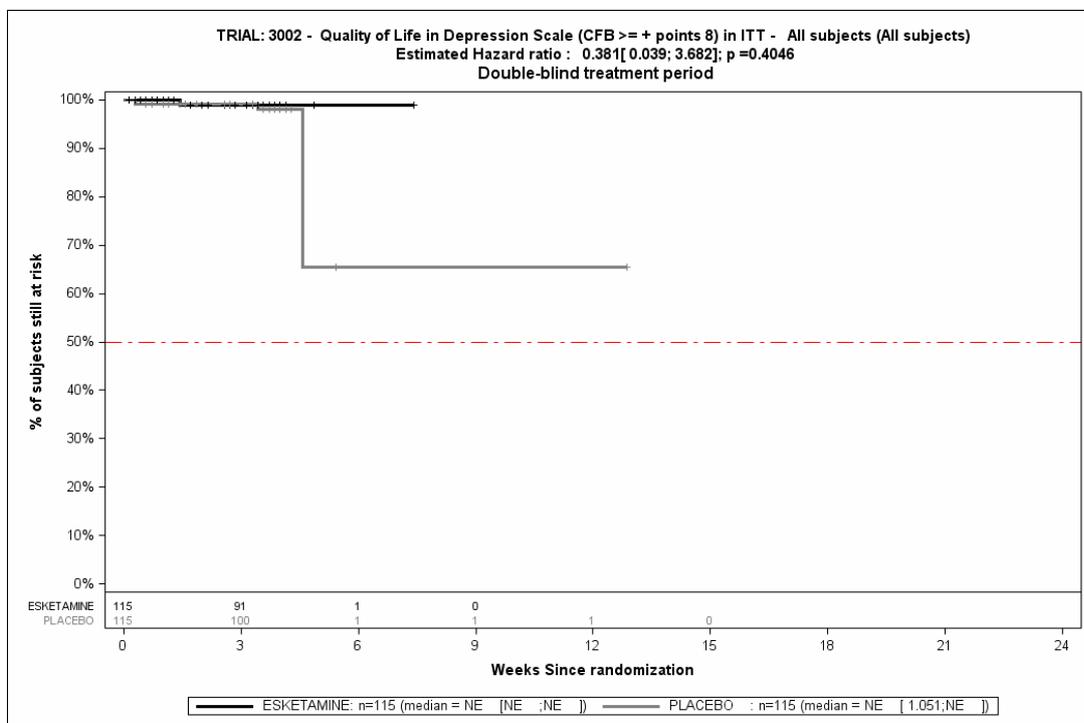
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 8, SUI3001, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,38 [0,04; 3,68]; p=0,4046).

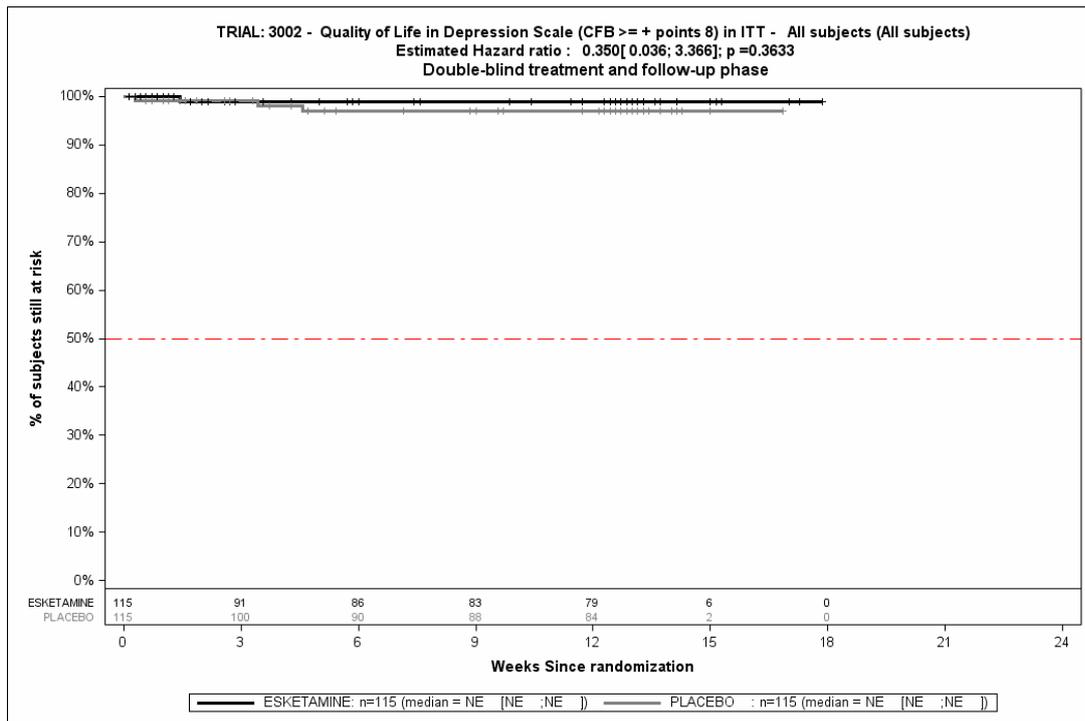
Bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,35 [0,04; 3,37]; p=0,3633).



Quelle: (115)

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 8 , SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 8, SUI3002, ITT-Population

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da der Endpunkt QLDS nur in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben wurde, kann keine Metaanalyse erfolgen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.10 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-118: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
SUI3001/ SUI3002	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) werden in den Studien SUI3001 und SUI3002 definiert als jegliches schädliche Vorkommnis, das einem Studienteilnehmer widerfährt, dem ein medizinisches (Prüf- oder Nicht-Prüf-) Präparat verabreicht wurde. Ein unerwünschtes Ereignis muss nicht zwingend einen Kausalzusammenhang mit der Behandlung haben.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß MedDRA in der Version 21.1 nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT). Alle UE werden ab dem Zeitpunkt erfasst, ab dem eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt, bis zur Beendigung der letzten Studien-bezogenen Prozedur des Studienteilnehmers (inkl. Kontakt im Rahmen eines Sicherheits-Follow-Up).</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse, die während der doppelblinden Phase auftreten, werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Außerdem werden UE, die bereits zu Beginn der doppelblinden Phase vorlagen und sich nach der ersten Dosis der Studienmedikation verschlechterten, als TEAE eingestuft. UE, die während der Follow-Up Phase aufgetreten sind, wurden nicht als TEAE definiert.</p> <p>Auf der Ebene der SOC und/oder PT im Bericht wird die Häufigkeit der UE eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet werden.</p> <p>Die Darstellung der UE erfolgt jeweils für die Behandlungsphase (bis zu Tag 25), den Gesamtstudienzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), sowie für die Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90) als Übersicht für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch (der intranasalen Studienmedikation) führen • UE, die zum Tod führen <p>Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Schwellenwert <p>Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend des MedDRA in der Version 21.1 von englischer Sprache in deutsche Sprache übersetzt. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Relative Risiko signifikant ist (p-Wert < 0,05).</p> <p>Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von speziellem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vermutetes Missbrauchspotential • erhöhter Blutdruck • erhöhte Herzfrequenz • kardiovaskuläre Sicherheit • vorübergehender Schwindel und Vertigo • Beeinträchtigung der Kognition • Zystitis • Angst

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • zu erwartende dosisbezogene UE • möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität <p>Die nicht über eine SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind gemäß Statistischem Analyseplan ausgewertet. Die entsprechenden Angaben befinden sich in Anhang 4-H.</p> <p>Die Darstellung erfolgt jeweils für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen <p>Die Ergebnisse werden zu Tag 25 und Tag 90 berichtet.</p> <p>Nachfolgend werden in den Tabellen zu den Sicherheitsdaten die Effektschätzer RR/OR/RD dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Verträglichkeitsendpunkte auf Basis des Relativen Risikos. Ergebnisse mit einem signifikanten p-Wert des RR (< 0,05) werden herangezogen.</p> <p>SOC und PT, bei denen in einem der Behandlungsarme kein Ereignis aufgetreten ist und deshalb kein RR berechnet werden kann, werden in der tabellarischen Darstellung mit NA angegeben. Ergab ein mit Nullzellenkorrektur berechnetes RR ein signifikantes Ergebnis, wird der entsprechende Effektschätzer im zugehörigen Text wiedergegeben. Die Nullzellen-korrigierten RR wurden mithilfe des R Pakets meta und der Funktion metabin berechnet.</p> <p>Für die Studie SUI3001 und SUI3002 werden für die Sicherheit die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Studienteilnehmern mit Ereignis mittels CMH <ul style="list-style-type: none"> ○ in der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) ○ im Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) ○ Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90)
SUI2001	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) werden in der Studie SUI2001 definiert als jegliches schädliche Vorkommnis, das einem Studienteilnehmer wiederfährt, dem ein medizinisches (Prüf- oder Nicht-Prüf-) Präparat verabreicht wurde. Ein unerwünschtes Ereignis muss nicht zwingend einen Kausalzusammenhang mit der Behandlung haben.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß MedDRA in der Version 18.0 nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT).</p> <p>Alle UE werden ab dem Zeitpunkt erfasst, ab dem eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorlag, bis zur Beendigung der letzten Studien-bezogenen Prozedur des Studienteilnehmers (dies beinhaltet auch einen Kontakt im Rahmen eines Sicherheits-Follow-Up).</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse, die während der doppelblinden Phase auftreten, werden als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) dargestellt. Außerdem werden UE, die bereits zu Beginn der doppelblinden Phase vorlagen und sich nach der ersten Dosis der Studienmedikation verschlechterten, als TEAE eingestuft. UE, die während der Follow-Up Phase aufgetreten sind, wurden nicht als TEAE definiert</p> <p>Auf der Ebene der SOC und/oder PT im Bericht wird die Häufigkeit der UE eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet werden.</p> <p>Die Darstellung der UE erfolgt jeweils für die Behandlungsphase (bis zu Tag 25), den Gesamtstudienzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 81), sowie für die Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 81):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch (der intranasalen Studienmedikation) führen • UE, die zum Tod führen

Studie	Operationalisierung
	<p>Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Schwellenwert <p>Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 18.0 übersetzt.</p> <p>Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von speziellem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) (SUI2001) • vorübergehender Schwindel und Vertigo • Beeinträchtigung der Kognition • Zystitis • Angst • Sedierung • möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität <p>Die nicht über eine SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind gemäß Statistischem Analyseplan ausgewertet. Die entsprechenden Angaben befinden sich in Anhang 4-H.</p> <p>Die Darstellung erfolgt jeweils für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen <p>Die Ergebnisse werden zu Tag 25 und Tag 81 berichtet.</p> <p>Nachfolgend werden in den Tabellen zu den Sicherheitsdaten die Effektschätzer RR/OR/RD dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Verträglichkeitsendpunkte auf Basis des Relativen Risikos. Ergebnisse mit einem signifikanten p-Wert des RR (< 0,05) werden herangezogen.</p> <p>SOC und PT, bei denen in einem der Behandlungsarme kein Ereignis aufgetreten ist und deshalb kein RR berechnet werden kann, werden in der tabellarischen Darstellung mit NA angegeben. Ergab ein mit Nullzellenkorrektur berechnetes RR ein signifikantes Ergebnis, wird der entsprechende Effektschätzer im zugehörigen Text wiedergegeben. Die Nullzellen-korrigierten RR wurden mithilfe des R Pakets meta und der Funktion metabin berechnet.</p> <p>Für die Studie SUI2001 wird für die Sicherheit die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Studienteilnehmern mit Ereignis mittels CMH <ul style="list-style-type: none"> ○ in der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) ○ im Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 81) ○ Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 81)
	<p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Agencies, PT=bevorzugtem Begriff (engl. Preferred Term), SMQ=Standardisierte MedDRA Abfrage (engl. Standardised MedDRA Queries), SOC=Systemorganklasse (engl. System Organ Class), TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Quelle: (39, 40, 49, 50, 79, 80, 97, 98, 112)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUI3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI3002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUI2001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Anmerkung: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalysen der UE, die Analysen der UE nach der primären SOC und den jeweiligen PT sowie für die Analysen der UE von speziellem Interesse. RCT: Randomized Controlled Trial						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist sowohl für die Studien SUI3001 und SUI3002 als auch für die Studie SUI2001 niedrig.

Bei der Erhebung der Verträglichkeit sind Studienärzte und Studienteilnehmer verblindet. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Die Sicherheitsendpunkte werden anhand der Safety-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, umfasst. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Das Verzerrungspotential der Sicherheitsendpunkte wird für jegliche UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen und UE, die zum Tod führen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.10.1 Sicherheit – Gesamtrate UE – RCT

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	204/227 (89,9%)	170/225 (75,6%)	2,87 [1,69; 4,86] p<0,0001	1,19 [1,09; 1,30] p<0,0001	14,30% [7,50%; 21,20%] p<0,0001
SUI3001	100/113 (88,5%)	83/112 (74,1%)	2,69 [1,31; 5,50] p=0,0088	1,19 [1,05; 1,36] p=0,0066	14,40% [4,40%; 24,40%] p=0,0049
SUI3002	104/114 (91,2%)	87/113 (77,0%)	3,11 [1,42; 6,80] p=0,0054	1,18 [1,06; 1,33] p=0,0041	14,20% [4,90%; 23,60%] p=0,0028
SUI2001	33/35 (94,3%)	25/31 (80,6%)	3,96 [0,74; 21,30] p=0,1873	1,17 [0,97; 1,41] p=0,1084	13,60% [-2,30%; 29,50%] p=0,0925
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	9/227 (4,0%)	12/225 (5,3%)	0,73 [0,30; 1,77] p=0,6409	0,74 [0,32; 1,73] p=0,4912	-1,40% [-5,20%; 2,50%] p=0,4895
SUI3001	4/113 (3,5%)	6/112 (5,4%)	0,65 [0,18; 2,36] p=0,7371	0,66 [0,19; 2,28] p=0,5118	-1,80% [-7,20%; 3,60%] p=0,5083
SUI3002	5/114 (4,4%)	6/113 (5,3%)	0,82 [0,24; 2,76] p=0,9878	0,83 [0,26; 2,63] p=0,7463	-0,90% [-6,50%; 4,70%] p=0,7459
SUI2001	4/35 (11,4%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40% [0,90%; 22,00%] p=0,0336
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	14/227 (6,2%)	8/225 (3,6%)	1,78 [0,73; 4,34] p=0,2837	1,73 [0,74; 4,05] p=0,2035	2,60% [-1,30%; 6,60%] p=0,1956
SUI3001	5/113 (4,4%)	5/112 (4,5%)	0,99 [0,28; 3,52] p=1,0000	0,99 [0,30; 3,33] p=0,9885	0,00% [-5,40%; 5,30%] p=0,9885
SUI3002	9/114 (7,9%)	3/113 (2,7%)	3,14 [0,83; 11,93] p=0,1394	2,97 [0,83; 10,70] p=0,0953	5,20% [-0,50%; 11,00%] p=0,0751
SUI2001	5/35 (14,3%)	1/31 (3,2%)	5,00 [0,55; 45,39] p=0,2573	4,43 [0,55; 35,87] p=0,1632	11,10% [-2,10%; 24,20%] p=0,0994

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Tod führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 204 Ereignisse (89,9%) und im Kontrollarm 170 Ereignisse (75,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,87 [1,69; 4,86] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,19 [1,09; 1,30] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=14,30% [7,50%; 21,20%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 9 Ereignisse (4,0%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (5,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 14 Ereignisse (6,2%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (3,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 100 Ereignisse (88,5%) und im Kontrollarm 83 Ereignisse (74,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,69 [1,31; 5,50] p=0,0088), das Relative Risiko (RR=1,19 [1,05; 1,36] p=0,0066) und die Risikodifferenz (RD=14,40% [4,40%; 24,40%] p=0,0049) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 4 Ereignisse (3,5%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (5,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (4,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 104 Ereignisse (91,2%) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (77,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,11 [1,42; 6,80] p=0,0054), das Relative Risiko (RR=1,18 [1,06; 1,33] p=0,0041) und die Risikodifferenz (RD=14,20% [4,90%; 23,60%] p=0,0028) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (5,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 9 Ereignisse (7,9%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 33 Ereignisse (94,3%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (80,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 4 Ereignisse (11,4%) und im Kontrollarm keine Ereignisse. Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=11,40% [0,90%; 22,00%] p=0,0336).

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (14,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (3,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90 bzw. Tag 81)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten n mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten n mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	213/227 (93,8%)	182/225 (80,9%)	3,59 [1,91; 6,78] p<0,0001	1,16 [1,08; 1,25] p<0,0001	12,90% [6,90%; 19,00%] p<0,0001
SUI3001	105/113 (92,9%)	87/112 (77,7%)	3,77 [1,62; 8,78] p=0,0020	1,20 [1,07; 1,34] p=0,0016	15,20% [6,20%; 24,30%] p=0,0010
SUI3002	108/114 (94,7%)	95/113 (84,1%)	3,41 [1,30; 8,94] p=0,0151	1,13 [1,03; 1,23] p=0,0102	10,70% [2,80%; 18,60%] p=0,0081
SUI2001	33/35 (94,3%)	25/31 (80,6%)	3,96 [0,74; 21,30] p=0,1873	1,17 [0,97; 1,41] p=0,1084	13,60% [-2,30%; 29,50%] p=0,0925

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	30/227 (13,2%)	32/225 (14,2%)	0,92 [0,54; 1,57] p=0,8617	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7559	-1,00% [-7,30%; 5,30%] p=0,7558
SUI3001	17/113 (15,0%)	15/112 (13,4%)	1,15 [0,54; 2,42] p=0,8704	1,12 [0,59; 2,14] p=0,7231	1,70% [-7,50%; 10,80%] p=0,7228
SUI3002	13/114 (11,4%)	17/113 (15,0%)	0,73 [0,34; 1,58] p=0,5398	0,76 [0,39; 1,49] p=0,4201	-3,60% [-12,40%; 5,20%] p=0,4176
SUI2001	5/35 (14,3%)	6/31 (19,4%)	0,69 [0,19; 2,55] p=0,8230	0,74 [0,25; 2,18] p=0,5829	-5,10% [-23,20%; 13,00%] p=0,5832
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	14/227 (6,2%)	8/225 (3,6%)	1,78 [0,73; 4,34] p=0,2837	1,73 [0,74; 4,05] p=0,2035	2,60% [-1,30%; 6,60%] p=0,1956
SUI3001	5/113 (4,4%)	5/112 (4,5%)	0,99 [0,28; 3,52] p=1,0000	0,99 [0,30; 3,33] p=0,9885	0,00% [-5,40%; 5,30%] p=0,9885
SUI3002	9/114 (7,9%)	3/113 (2,7%)	3,14 [0,83; 11,93] p=0,1394	2,97 [0,83; 10,70] p=0,0953	5,20% [-0,50%; 11,00%] p=0,0751
SUI2001	5/35 (14,3%)	1/31 (3,2%)	5,00 [0,55; 45,39] p=0,2573	4,43 [0,55; 35,87] p=0,1632	11,10% [-2,10%; 24,20%] p=0,0994
UE, die zum Tod führen, innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,4% [-0,4%; 1,3%] p=0,3162
SUI3001	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,9% [-0,8%; 2,6%] p=0,3152
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 213 Ereignisse (93,8%) und im Kontrollarm 182 Ereignisse (80,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,59 [1,91; 6,78] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,16 [1,08; 1,25] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=12,90% [6,90%; 19,00%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 30 Ereignisse (13,2%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (14,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 14 Ereignisse (6,2%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (3,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,4%) und im Kontrollarm kein Ereignis.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 105 Ereignisse (92,9%) und im Kontrollarm 87 Ereignisse (77,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,77 [1,62; 8,78] p=0,0020), das Relative Risiko (RR=1,20 [1,07; 1,34] p=0,0016) und die Risikodifferenz (RD=15,20% [6,20%; 24,30%] p=0,0010) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 17 Ereignisse (15,0%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (13,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (4,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm kein Ereignis.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 108 Ereignisse (94,7%) und im Kontrollarm 95 Ereignisse (84,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,41 [1,30; 8,94] p=0,0151), das Relative Risiko (RR=1,13 [1,03; 1,23] p=0,0102) und die Risikodifferenz (RD=10,70% [2,80%; 18,60%] p=0,0081) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 13 Ereignisse (11,4%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (15,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 9 Ereignisse (7,9%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigt sich kein Ereignis.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 81) zeigen sich im Behandlungsarm 33 Ereignisse (94,3%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (80,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 81) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (14,3%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (19,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 81) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (14,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (3,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigt sich kein Ereignis.

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90 bzw. 81^c)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	102/190 (53,7%)	94/185 (50,8%)	1,12 [0,75; 1,68] p=0,6502	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5779	2,90% [-7,20%; 13,00%] p=0,5774
SUI3001	49/101 (48,5%)	39/91 (42,9%)	1,26 [0,71; 2,22] p=0,5220	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4344	5,70% [-8,40%; 19,70%] p=0,4311
SUI3002	53/89 (59,6%)	55/94 (58,5%)	1,04 [0,58; 1,88] p=1,0000	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8863	1,00% [-13,20%; 15,30%] p=0,8863
SUI2001	13/27 (48,1%)	17/22 (77,3%)	0,27 [0,08; 0,95] p=0,0719	0,62 [0,40; 0,98] p=0,0404	-29,10% [-54,90%; -3,40%] p=0,0265
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	22/190 (11,6%)	22/185 (11,9%)	0,97 [0,52; 1,82] p=1,0000	0,97 [0,56; 1,70] p=0,9250	-0,30% [-6,80%; 6,20%] p=0,9250
SUI3001	13/101 (12,9%)	10/91 (11,0%)	1,20 [0,50; 2,88] p=0,8610	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6890	1,90% [-7,30%; 11,00%] p=0,6872
SUI3002	9/89 (10,1%)	12/94 (12,8%)	0,77 [0,31; 1,92] p=0,7426	0,79 [0,35; 1,79] p=0,5748	-2,70% [-11,90%; 6,60%] p=0,5721
SUI2001	1/27 (3,7%)	5/22 (22,7%)	0,13 [0,01; 1,22] p=0,1124	0,16 [0,02; 1,29] p=0,0861	-19,00% [-37,90%; -0,10%] p=0,0486
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Tod führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	1/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	1/101 (1,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00% [-0,90%; 2,90%] p=0,3149
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 102 Ereignisse (53,7%) und im Kontrollarm 94 Ereignisse (50,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 22 Ereignisse (11,6%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (11,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm kein Ereignis.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 49 Ereignisse (48,5%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (42,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 13 Ereignisse (12,9%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (11,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm kein Ereignis.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 53 Ereignisse (59,6%) und im Kontrollarm 55 Ereignisse (58,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,1%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (12,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) zeigen sich im Behandlungsarm 13 Ereignisse (48,1%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (77,3%). Für das Relative Risiko (RR=0,62 [0,40; 0,98] p=0,0404) und die Risikodifferenz (RD=-29,10% [-54,90%; -3,40%] p=0,0265) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,7%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (22,7%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-19,00% [-37,90%; -0,10%] p=0,0486).

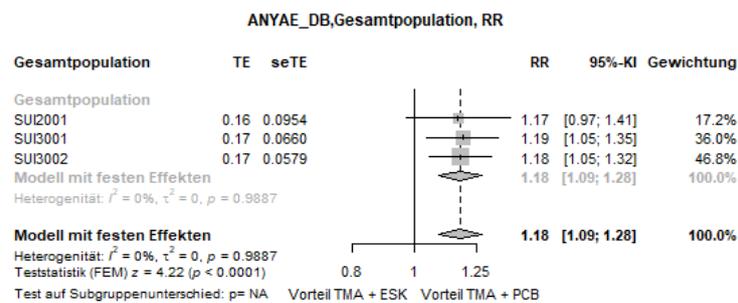
Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), zeigen sich keine Ereignisse.

4.3.1.3.1.10.2 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse – Gesamtrate UE)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

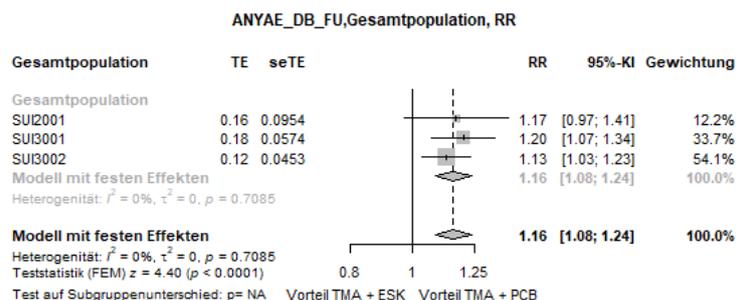
Der Endpunkt Gesamtrate UE aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier als Sensitivitätsanalyse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit inhaltlich zusammengefasst werden können. Der Endpunkt Gesamtrate UE ist in allen drei Studien identisch operationalisiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.



Quelle: (117)

Abbildung 4-168: Metaanalyse für Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

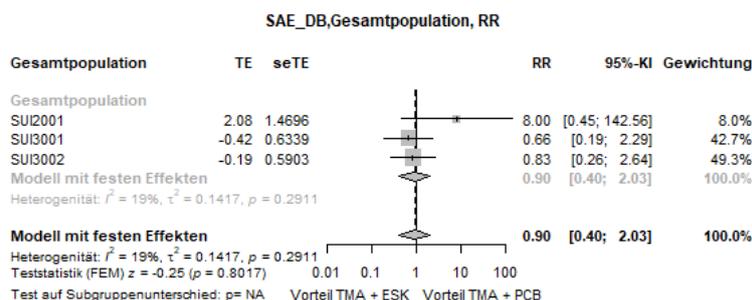
Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,989$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-168 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,18 [1,09; 1,28] ($p<0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-169: Metaanalyse für Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

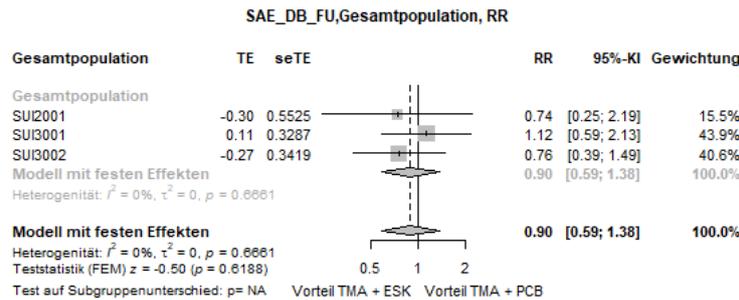
Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,709$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-169 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,16 [1,08; 1,24] ($p<0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-170: Metaanalyse für Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

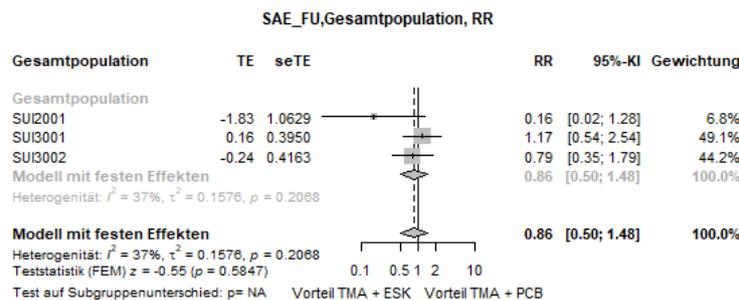
Für den Endpunkt Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,291$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-170 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,90 [0,40; 2,03] ($p=0,802$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-171: Metaanalyse für Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

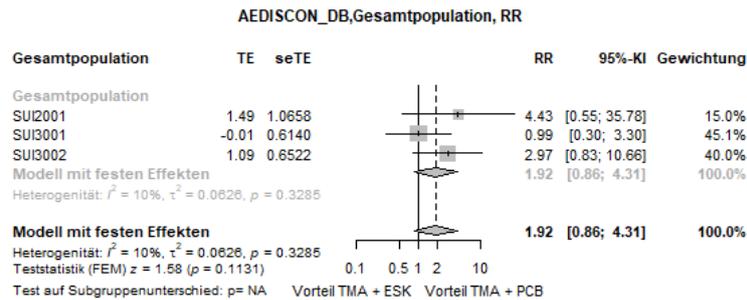
Für den Endpunkt Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,666$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-171 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,90 [0,59; 1,38] ($p=0,619$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-172: Metaanalyse für Schwerwiegende UE innerhalb des Follow-Up Zeitraums aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

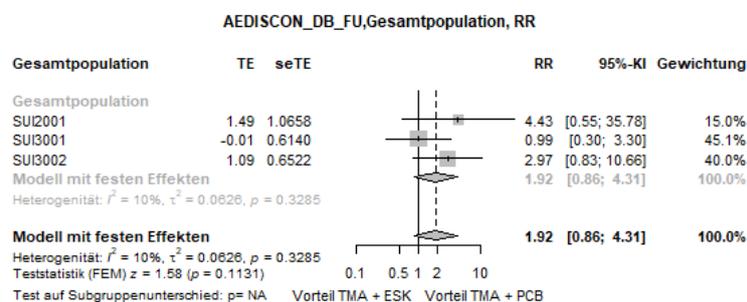
Für den Endpunkt Schwerwiegende UE innerhalb des Follow-Up Zeitraums zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,207$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-172 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,86 [0,50; 1,48] ($p=0,585$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-173: Metaanalyse für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,328$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-173 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,92 [0,86; 4,31] ($p=0,113$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-174: Metaanalyse für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,329$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-174 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,92 [0,86; 4,31] ($p=0,113$).

4.3.1.3.1.10.3 Sicherheit – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT – RCT

Die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT erfolgt entgegen der Darstellung der Morbiditätspunkte sowie der Gesamtraten UE in separaten Tabellen je Studie, um die Übersichtlichkeit zu gewährleisten.

4.3.1.3.1.10.3.1 Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT

SUI3001&SUI3002

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	163/227 (71,8%)	101/225 (44,9%)	3,13 [2,12; 4,62] p<0,0001	1,60 [1,35; 1,89] p<0,0001	26,90% [18,20%; 35,70%] p<0,0001
Schwindelgefühl	87/227 (38,3%)	31/225 (13,8%)	3,89 [2,45; 6,19] p<0,0001	2,78 [1,93; 4,01] p<0,0001	24,50% [16,80%; 32,30%] p<0,0001
Somnolenz	47/227 (20,7%)	23/225 (10,2%)	2,29 [1,34; 3,93] p=0,0021	2,03 [1,27; 3,22] p=0,0028	10,50% [3,90%; 17,10%] p=0,0018
Kopfschmerz	46/227 (20,3%)	46/225 (20,4%)	0,99 [0,63; 1,56] p=0,9621	0,99 [0,69; 1,43] p=0,9621	-0,20% [-7,60%; 7,20%] p=0,9621
Geschmacksstörung	45/227 (19,8%)	29/225 (12,9%)	1,67 [1,01; 2,78] p=0,0466	1,54 [1,00; 2,36] p=0,0491	6,90% [0,10%; 13,70%] p=0,0452
Parästhesie	26/227 (11,5%)	7/225 (3,1%)	4,03 [1,71; 9,48] p=0,0007	3,68 [1,63; 8,31] p=0,0017	8,30% [3,60%; 13,10%] p=0,0005
Sedation	23/227 (10,1%)	5/225 (2,2%)	4,96 [1,85; 13,29] p=0,0005	4,56 [1,76; 11,78] p=0,0017	7,90% [3,50%; 12,30%] p=0,0004
Hypästhesie	20/227 (8,8%)	3/225 (1,3%)	7,15 [2,09; 24,42] p=0,0003	6,61 [1,99; 21,93] p=0,0020	7,50% [3,50%; 11,50%] p=0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwindel orthostatisch	15/227 (6,6%)	3/225 (1,3%)	5,24 [1,49; 18,34] p=0,0042	4,96 [1,45; 16,88] p=0,0105	5,30% [1,70%; 8,80%] p=0,0037
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	125/227 (55,1%)	63/225 (28,0%)	3,15 [2,13; 4,66] p<0,0001	1,97 [1,55; 2,50] p<0,0001	27,10% [18,30%; 35,80%] p<0,0001
Dissoziation	77/227 (33,9%)	13/225 (5,8%)	8,37 [4,49; 15,62] p<0,0001	5,87 [3,36; 10,26] p<0,0001	28,10% [21,30%; 35,00%] p<0,0001
Angst	23/227 (10,1%)	17/225 (7,6%)	1,38 [0,72; 2,66] p=0,3354	1,34 [0,74; 2,44] p=0,3371	2,60% [-2,70%; 7,80%] p=0,3341
Euphorische Stimmung	17/227 (7,5%)	1/225 (0,4%)	18,13 [2,39; 137,46] p=0,0001	16,85 [2,26; 125,55] p=0,0058	7,00% [3,50%; 10,60%] p<0,0001
Schlaflosigkeit	16/227 (7,0%)	18/225 (8,0%)	0,87 [0,43; 1,76] p=0,7017	0,88 [0,46; 1,68] p=0,7016	-1,00% [-5,80%; 3,90%] p=0,7014
Depersonalisations- / Derealisationsstörung	14/227 (6,2%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,20% [3,00%; 9,30%] p=0,0001
Derealisation	10/227 (4,4%)	3/225 (1,3%)	3,41 [0,93; 12,56] p=0,0510	3,30 [0,92; 11,85] p=0,0666	3,10% [0,00%; 6,10%] p=0,0492
Depression	3/227 (1,3%)	10/225 (4,4%)	0,29 [0,08; 1,06] p=0,0473	0,30 [0,08; 1,07] p=0,0627	-3,10% [-6,20%; 0,00%] p=0,0466
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	102/227 (44,9%)	66/225 (29,3%)	1,97 [1,33; 2,90] p=0,0006	1,53 [1,19; 1,96] p=0,0008	15,60% [6,80%; 24,40%] p=0,0005
Übelkeit	61/227 (26,9%)	31/225 (13,8%)	2,30 [1,42; 3,71] p=0,0006	1,95 [1,32; 2,88] p=0,0008	13,10% [5,80%; 20,40%] p=0,0005
Erbrechen	26/227 (11,5%)	12/225 (5,3%)	2,30 [1,13; 4,67] p=0,0192	2,15 [1,11; 4,15] p=0,0229	6,10% [1,00%; 11,20%] p=0,0182
Obstipation	22/227 (9,7%)	14/225 (6,2%)	1,62 [0,81; 3,25] p=0,1736	1,56 [0,82; 2,97] p=0,1776	3,50% [-1,50%; 8,40%] p=0,1719

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Parästhesie oral	16/227 (7,0%)	3/225 (1,3%)	5,61 [1,61; 19,54] p=0,0025	5,29 [1,56; 17,89] p=0,0074	5,70% [2,10%; 9,40%] p=0,0022
Hypoästhesie oral	12/227 (5,3%)	2/225 (0,9%)	6,22 [1,38; 28,13] p=0,0070	5,95 [1,35; 26,27] p=0,0187	4,40% [1,20%; 7,60%] p=0,0064
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	48/227 (21,1%)	34/225 (15,1%)	1,51 [0,93; 2,45] p=0,0964	1,40 [0,94; 2,08] p=0,0987	6,00% [-1,00%; 13,10%] p=0,0948
Beschwerden an der Nase	12/227 (5,3%)	13/225 (5,8%)	0,91 [0,41; 2,04] p=0,8194	0,91 [0,43; 1,96] p=0,8193	-0,50% [-4,70%; 3,70%] p=0,8192
Schmerzen im Oropharynx	10/227 (4,4%)	3/225 (1,3%)	3,41 [0,93; 12,56] p=0,0510	3,30 [0,92; 11,85] p=0,0666	3,10% [0,00%; 6,10%] p=0,0492
Untersuchungen					
Gesamte SOC	40/227 (17,6%)	21/225 (9,3%)	2,08 [1,18; 3,65] p=0,0100	1,89 [1,15; 3,10] p=0,0118	8,30% [2,00%; 14,50%] p=0,0093
Blutdruck erhöht	26/227 (11,5%)	9/225 (4,0%)	3,10 [1,42; 6,79] p=0,0031	2,86 [1,37; 5,97] p=0,0050	7,50% [2,60%; 12,30%] p=0,0027
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	39/227 (17,2%)	25/225 (11,1%)	1,66 [0,97; 2,85] p=0,0645	1,55 [0,97; 2,47] p=0,0674	6,10% [-0,30%; 12,50%] p=0,0630
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	34/227 (15,0%)	13/225 (5,8%)	2,87 [1,47; 5,60] p=0,0014	2,59 [1,41; 4,78] p=0,0023	9,20% [3,60%; 14,80%] p=0,0012
Sehen verschwommen	27/227 (11,9%)	11/225 (4,9%)	2,63 [1,27; 5,43] p=0,0073	2,43 [1,24; 4,78] p=0,0100	7,00% [1,90%; 12,10%] p=0,0067
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	26/227 (11,5%)	17/225 (7,6%)	1,58 [0,83; 3,01] p=0,1583	1,52 [0,85; 2,72] p=0,1618	3,90% [-1,50%; 9,30%] p=0,1566
Hyperhidrose	10/227 (4,4%)	4/225 (1,8%)	2,55 [0,79; 8,24] p=0,1073	2,48 [0,79; 7,79] p=0,1203	2,60% [-0,60%; 5,80%] p=0,1053

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	21/227 (9,3%)	13/225 (5,8%)	1,66 [0,81; 3,41] p=0,1620	1,60 [0,82; 3,12] p=0,1664	3,50% [-1,40%; 8,30%] p=0,1602
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	20/227 (8,8%)	6/225 (2,7%)	3,53 [1,39; 8,96] p=0,0051	3,30 [1,35; 8,07] p=0,0087	6,10% [1,90%; 10,40%] p=0,0046
Vertigo	14/227 (6,2%)	1/225 (0,4%)	14,72 [1,92; 112,94] p=0,0007	13,88 [1,84; 104,64] p=0,0107	5,70% [2,50%; 9,00%] p=0,0006
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	16/227 (7,0%)	13/225 (5,8%)	1,24 [0,58; 2,63] p=0,5819	1,22 [0,60; 2,48] p=0,5822	1,30% [-3,20%; 5,80%] p=0,5812
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	3/227 (1,3%)	12/225 (5,3%)	0,24 [0,07; 0,85] p=0,0174	0,25 [0,07; 0,87] p=0,0289	-4,00% [-7,30%; -0,70%] p=0,0169
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p> <p>Quelle: (113)</p>					

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,13 [2,12; 4,62]; p<0,0001, RR=1,60 [1,35; 1,89]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schwindelgefühl (OR=3,89 [2,45; 6,19]; p<0,0001, RR=2,78 [1,93; 4,01]; p<0,0001), Somnolenz (OR=2,29 [1,34; 3,93]; p=0,0021, RR=2,03 [1,27; 3,22]; p=0,0028), Geschmacksstörung (OR=1,67 [1,01; 2,78]; p=0,0466, RR=1,54 [1,00; 2,36]; p=0,0491), Parästhesie (OR=4,03 [1,71; 9,48]; p=0,0007, RR=3,68 [1,63; 8,31]; p=0,0017), Sedation (OR=4,96 [1,85; 13,29]; p=0,0005, RR=4,56 [1,76; 11,78]; p=0,0017), Hypästhesie (OR=7,15 [2,09; 24,42]; p=0,0003, RR=6,61 [1,99; 21,93]; p=0,0020), Schwindel orthostatisch (OR=5,24 [1,49; 18,34]; p=0,0042, RR=4,96 [1,45; 16,88]; p=0,0105). Außerdem ergibt sich für das PT Depersonalisations-/ Derealisationsstörung mit einer Nullzellenkorrektur ein RR von 28,75 [1,73; 478,98]; p=0,0193.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,15 [2,13; 4,66]; $p < 0,0001$, RR=1,97 [1,55; 2,50]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Dissoziation (OR=8,37 [4,49; 15,62]; $p < 0,0001$, RR=5,87 [3,36; 10,26]; $p < 0,0001$), Euphorische Stimmung (OR=18,13 [2,39; 137,46]; $p = 0,0001$, RR=16,85 [2,26; 125,55]; $p = 0,0058$), Depression (OR=0,29 [0,08; 1,06]; $p = 0,0473$, RR=0,30 [0,08; 1,07]; $p = 0,0627$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,97 [1,33; 2,90]; $p = 0,0006$, RR=1,53 [1,19; 1,96]; $p = 0,0008$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=2,30 [1,42; 3,71]; $p = 0,0006$, RR=1,95 [1,32; 2,88]; $p = 0,0008$), Erbrechen (OR=2,30 [1,13; 4,67]; $p = 0,0192$, RR=2,15 [1,11; 4,15]; $p = 0,0229$), Parästhesie oral (OR=5,61 [1,61; 19,54]; $p = 0,0025$, RR=5,29 [1,56; 17,89]; $p = 0,0074$), Hypoästhesie oral (OR=6,22 [1,38; 28,13]; $p = 0,0070$, RR=5,95 [1,35; 26,27]; $p = 0,0187$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,08 [1,18; 3,65]; $p = 0,0100$, RR=1,89 [1,15; 3,10]; $p = 0,0118$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Blutdruck erhöht (OR=3,10 [1,42; 6,79]; $p = 0,0031$, RR=2,86 [1,37; 5,97]; $p = 0,0050$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Augenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,87 [1,47; 5,60]; $p = 0,0014$, RR=2,59 [1,41; 4,78]; $p = 0,0023$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Sehen verschwommen (OR=2,63 [1,27; 5,43]; $p = 0,0073$, RR=2,43 [1,24; 4,78]; $p = 0,0100$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,53 [1,39; 8,96]; $p = 0,0051$, RR=3,30 [1,35; 8,07]; $p = 0,0087$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Vertigo (OR=14,72 [1,92; 112,94]; $p = 0,0007$, RR=13,88 [1,84; 104,64]; $p = 0,0107$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,24 [0,07; 0,85]; $p = 0,0174$, RR=0,25 [0,07; 0,87]; $p = 0,0289$).

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	166/227 (73,1%)	108/225 (48,0%)	2,95 [1,99; 4,37] p<0,0001	1,52 [1,30; 1,78] p<0,0001	25,10% [16,40%; 33,80%] p<0,0001
Schwindelgefühl	89/227 (39,2%)	33/225 (14,7%)	3,75 [2,38; 5,92] p<0,0001	2,67 [1,88; 3,81] p<0,0001	24,50% [16,70%; 32,40%] p<0,0001
Kopfschmerz	52/227 (22,9%)	55/225 (24,4%)	0,92 [0,60; 1,42] p=0,7010	0,94 [0,67; 1,31] p=0,7008	-1,50% [-9,40%; 6,30%] p=0,7007
Somnolenz	49/227 (21,6%)	24/225 (10,7%)	2,31 [1,36; 3,91] p=0,0016	2,02 [1,29; 3,18] p=0,0022	10,90% [4,20%; 17,60%] p=0,0014
Geschmacksstörung	45/227 (19,8%)	29/225 (12,9%)	1,67 [1,01; 2,78] p=0,0466	1,54 [1,00; 2,36] p=0,0491	6,90% [0,10%; 13,70%] p=0,0452
Parästhesie	27/227 (11,9%)	8/225 (3,6%)	3,66 [1,63; 8,25] p=0,0009	3,35 [1,55; 7,20] p=0,0020	8,30% [3,50%; 13,20%] p=0,0008
Sedation	24/227 (10,6%)	6/225 (2,7%)	4,32 [1,73; 10,77] p=0,0007	3,96 [1,65; 9,51] p=0,0020	7,90% [3,40%; 12,40%] p=0,0006
Hypästhesie	20/227 (8,8%)	3/225 (1,3%)	7,15 [2,09; 24,42] p=0,0003	6,61 [1,99; 21,93] p=0,0020	7,50% [3,50%; 11,50%] p=0,0002
Schwindel orthostatisch	15/227 (6,6%)	4/225 (1,8%)	3,91 [1,28; 11,97] p=0,0106	3,72 [1,25; 11,03] p=0,0180	4,80% [1,20%; 8,50%] p=0,0098
Tremor	9/227 (4,0%)	10/225 (4,4%)	0,89 [0,35; 2,23] p=0,7996	0,89 [0,37; 2,15] p=0,7995	-0,50% [-4,20%; 3,20%] p=0,7994
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	146/227 (64,3%)	93/225 (41,3%)	2,56 [1,75; 3,74] p<0,0001	1,56 [1,30; 1,87] p<0,0001	23,00% [14,00%; 31,90%] p<0,0001

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Dissoziation	77/227 (33,9%)	13/225 (5,8%)	8,37 [4,49; 15,62] p<0,0001	5,87 [3,36; 10,26] p<0,0001	28,10% [21,30%; 35,00%] p<0,0001
Angst	30/227 (13,2%)	33/225 (14,7%)	0,89 [0,52; 1,51] p=0,6565	0,90 [0,57; 1,43] p=0,6563	-1,50% [-7,80%; 4,90%] p=0,6561
Schlaflosigkeit	27/227 (11,9%)	25/225 (11,1%)	1,08 [0,61; 1,93] p=0,7944	1,07 [0,64; 1,79] p=0,7942	0,80% [-5,10%; 6,70%] p=0,7941
Euphorische Stimmung	17/227 (7,5%)	1/225 (0,4%)	18,13 [2,39; 137,46] p=0,0001	16,85 [2,26; 125,55] p=0,0058	7,00% [3,50%; 10,60%] p<0,0001
Suizidgedanken	17/227 (7,5%)	20/225 (8,9%)	0,83 [0,42; 1,63] p=0,5877	0,84 [0,45; 1,57] p=0,5878	-1,40% [-6,50%; 3,70%] p=0,5873
Depression	16/227 (7,0%)	15/225 (6,7%)	1,06 [0,51; 2,20] p=0,8726	1,06 [0,54; 2,09] p=0,8724	0,40% [-4,30%; 5,00%] p=0,8724
Depersonalisations- / Derealisationsstörung	14/227 (6,2%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,20% [3,00%; 9,30%] p=0,0001
Suicide attempt	11/227 (4,8%)	6/225 (2,7%)	1,86 [0,68; 5,12] p=0,2239	1,82 [0,68; 4,83] p=0,2311	2,20% [-1,30%; 5,70%] p=0,2220
Derealisation	10/227 (4,4%)	3/225 (1,3%)	3,41 [0,93; 12,56] p=0,0510	3,30 [0,92; 11,85] p=0,0666	3,10% [0,00%; 6,10%] p=0,0492
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	110/227 (48,5%)	76/225 (33,8%)	1,84 [1,26; 2,69] p=0,0015	1,43 [1,14; 1,80] p=0,0018	14,70% [5,70%; 23,70%] p=0,0013
Übelkeit	64/227 (28,2%)	34/225 (15,1%)	2,21 [1,38; 3,51] p=0,0007	1,87 [1,29; 2,71] p=0,0010	13,10% [5,60%; 20,60%] p=0,0006
Erbrechen	28/227 (12,3%)	13/225 (5,8%)	2,29 [1,16; 4,55] p=0,0153	2,13 [1,14; 4,01] p=0,0186	6,60% [1,30%; 11,80%] p=0,0144
Obstipation	24/227 (10,6%)	17/225 (7,6%)	1,45 [0,75; 2,77] p=0,2646	1,40 [0,77; 2,53] p=0,2670	3,00% [-2,30%; 8,30%] p=0,2631
Parästhesie oral	16/227 (7,0%)	3/225 (1,3%)	5,61 [1,61; 19,54] p=0,0025	5,29 [1,56; 17,89] p=0,0074	5,70% [2,10%; 9,40%] p=0,0022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Hypoästhesie oral	12/227 (5,3%)	2/225 (0,9%)	6,22 [1,38; 28,13] p=0,0070	5,95 [1,35; 26,27] p=0,0187	4,40% [1,20%; 7,60%] p=0,0064
Mundtrockenheit	10/227 (4,4%)	6/225 (2,7%)	1,68 [0,60; 4,71] p=0,3178	1,65 [0,61; 4,47] p=0,3228	1,70% [-1,70%; 5,10%] p=0,3162
Diarrhö	8/227 (3,5%)	13/225 (5,8%)	0,60 [0,24; 1,47] p=0,2556	0,61 [0,26; 1,44] p=0,2606	-2,30% [-6,10%; 1,60%] p=0,2549
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	52/227 (22,9%)	36/225 (16,0%)	1,56 [0,97; 2,50] p=0,0640	1,43 [0,98; 2,10] p=0,0662	6,90% [-0,40%; 14,20%] p=0,0625
Beschwerden an der Nase	12/227 (5,3%)	13/225 (5,8%)	0,91 [0,41; 2,04] p=0,8194	0,91 [0,43; 1,96] p=0,8193	-0,50% [-4,70%; 3,70%] p=0,8192
Schmerzen im Oropharynx	12/227 (5,3%)	4/225 (1,8%)	3,08 [0,98; 9,71] p=0,0438	2,97 [0,97; 9,08] p=0,0557	3,50% [0,10%; 6,90%] p=0,0422
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	47/227 (20,7%)	28/225 (12,4%)	1,84 [1,10; 3,06] p=0,0184	1,66 [1,08; 2,56] p=0,0203	8,30% [1,40%; 15,10%] p=0,0174
Untersuchungen					
Gesamte SOC	44/227 (19,4%)	25/225 (11,1%)	1,92 [1,13; 3,27] p=0,0146	1,74 [1,11; 2,75] p=0,0165	8,30% [1,70%; 14,90%] p=0,0137
Blutdruck erhöht	27/227 (11,9%)	9/225 (4,0%)	3,24 [1,49; 7,06] p=0,0020	2,97 [1,43; 6,18] p=0,0035	7,90% [3,00%; 12,80%] p=0,0017
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	36/227 (15,9%)	15/225 (6,7%)	2,64 [1,40; 4,97] p=0,0020	2,38 [1,34; 4,22] p=0,0031	9,20% [3,40%; 15,00%] p=0,0018
Sehen verschwommen	27/227 (11,9%)	11/225 (4,9%)	2,63 [1,27; 5,43] p=0,0073	2,43 [1,24; 4,78] p=0,0100	7,00% [1,90%; 12,10%] p=0,0067
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	34/227 (15,0%)	30/225 (13,3%)	1,15 [0,67; 1,94] p=0,6164	1,12 [0,71; 1,77] p=0,6164	1,60% [-4,80%; 8,10%] p=0,6159

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	28/227 (12,3%)	21/225 (9,3%)	1,37 [0,75; 2,49] p=0,3053	1,32 [0,77; 2,26] p=0,3069	3,00% [-2,70%; 8,70%] p=0,3039
Hyperhidrose	10/227 (4,4%)	4/225 (1,8%)	2,55 [0,79; 8,24] p=0,1073	2,48 [0,79; 7,79] p=0,1203	2,60% [-0,60%; 5,80%] p=0,1053
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	27/227 (11,9%)	22/225 (9,8%)	1,25 [0,69; 2,26] p=0,4698	1,22 [0,71; 2,07] p=0,4703	2,10% [-3,60%; 7,80%] p=0,4688
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	21/227 (9,3%)	7/225 (3,1%)	3,17 [1,32; 7,63] p=0,0068	2,97 [1,29; 6,86] p=0,0106	6,10% [1,70%; 10,50%] p=0,0062
Vertigo	14/227 (6,2%)	1/225 (0,4%)	14,72 [1,92; 112,94] p=0,0007	13,88 [1,84; 104,64] p=0,0107	5,70% [2,50%; 9,00%] p=0,0006
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	13/227 (5,7%)	13/225 (5,8%)	0,99 [0,45; 2,19] p=0,9815	0,99 [0,47; 2,09] p=0,9815	-0,10% [-4,30%; 4,20%] p=0,9815
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	9/227 (4,0%)	14/225 (6,2%)	0,62 [0,26; 1,47] p=0,2754	0,64 [0,28; 1,44] p=0,2795	-2,30% [-6,30%; 1,80%] p=0,2747
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Gesamte SOC	4/227 (1,8%)	10/225 (4,4%)	0,39 [0,12; 1,25] p=0,1002	0,40 [0,13; 1,25] p=0,1132	-2,70% [-5,90%; 0,50%] p=0,0994
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113)</p>					

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,95 [1,99; 4,37]; $p < 0,0001$, RR=1,52 [1,30; 1,78]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schwindelgefühl (OR=3,75 [2,38; 5,92]; $p < 0,0001$, RR=2,67 [1,88; 3,81]; $p < 0,0001$), Somnolenz (OR=2,31 [1,36; 3,91]; $p = 0,0016$, RR=2,02 [1,29; 3,18]; $p = 0,0022$), Geschmacksstörung (OR=1,67 [1,01; 2,78]; $p = 0,0466$, RR=1,54 [1,00; 2,36]; $p = 0,0491$), Parästhesie (OR=3,66 [1,63; 8,25]; $p = 0,0009$, RR=3,35 [1,55; 7,20]; $p = 0,0020$), Sedation (OR=4,32 [1,73; 10,77]; $p = 0,0007$, RR=3,96 [1,65; 9,51]; $p = 0,0020$), Hypästhesie (OR=7,15 [2,09; 24,42]; $p = 0,0003$, RR=6,61 [1,99; 21,93]; $p = 0,0020$), Schwindel orthostatisch (OR=3,91 [1,28; 11,97]; $p = 0,0106$, RR=3,72 [1,25; 11,03]; $p = 0,0180$). Außerdem ergibt sich für das PT Depersonalisations-/ Derealisationstörung mit einer Nullzellenkorrektur ein RR von 28,75 [1,73; 478,98]; $p = 0,0193$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,56 [1,75; 3,74]; $p < 0,0001$, RR=1,56 [1,30; 1,87]; $p < 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Dissoziation (OR=8,37 [4,49; 15,62]; $p < 0,0001$, RR=5,87 [3,36; 10,26]; $p < 0,0001$), Euphorische Stimmung (OR=18,13 [2,39; 137,46]; $p = 0,0001$, RR=16,85 [2,26; 125,55]; $p = 0,0058$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,84 [1,26; 2,69]; $p = 0,0015$, RR=1,43 [1,14; 1,80]; $p = 0,0018$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=2,21 [1,38; 3,51]; $p = 0,0007$, RR=1,87 [1,29; 2,71]; $p = 0,0010$), Erbrechen (OR=2,29 [1,16; 4,55]; $p = 0,0153$, RR=2,13 [1,14; 4,01]; $p = 0,0186$), Parästhesie oral (OR=5,61 [1,61; 19,54]; $p = 0,0025$, RR=5,29 [1,56; 17,89]; $p = 0,0074$), Hypoästhesie oral (OR=6,22 [1,38; 28,13]; $p = 0,0070$, RR=5,95 [1,35; 26,27]; $p = 0,0187$).

Innerhalb der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schmerzen im Oropharynx (OR=3,08 [0,98; 9,71]; $p = 0,0438$, RR=2,97 [0,97; 9,08]; $p = 0,0557$)

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (1,84 [1,10; 3,06]; $p = 0,0184$, 1,66 [1,08; 2,56]; $p = 0,0203$). Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=1,92 [1,13; 3,27]; $p = 0,0146$, RR=1,74 [1,11; 2,75]; $p = 0,0165$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Blutdruck erhöht (OR=3,24 [1,49; 7,06]; $p = 0,0020$, RR=2,97 [1,43; 6,18]; $p = 0,0035$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Augenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,64 [1,40; 4,97]; p=0,0020, RR=2,38 [1,34; 4,22]; p=0,0031). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Sehen verschwommen (OR=2,63 [1,27; 5,43]; p=0,0073, RR=2,43 [1,24; 4,78]; p=0,0100).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,17 [1,32; 7,63]; p=0,0068, RR=2,97 [1,29; 6,86]; p=0,0106). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Vertigo (OR=14,72 [1,92; 112,94]; p=0,0007, RR=13,88 [1,84; 104,64]; p=0,0107).

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	58/190 (30,5%)	48/185 (25,9%)	1,25 [0,80; 1,97] p=0,3254	1,18 [0,85; 1,63] p=0,3261	4,60% [-4,50%; 13,70%] p=0,3238
Depression	13/190 (6,8%)	6/185 (3,2%)	2,19 [0,81; 5,89] p=0,1126	2,11 [0,82; 5,43] p=0,1219	3,60% [-0,80%; 8,00%] p=0,1093
Schlaflosigkeit	12/190 (6,3%)	11/185 (5,9%)	1,07 [0,46; 2,48] p=0,8815	1,06 [0,48; 2,35] p=0,8814	0,40% [-4,50%; 5,20%] p=0,8813
Angst	11/190 (5,8%)	18/185 (9,7%)	0,57 [0,26; 1,24] p=0,1538	0,60 [0,29; 1,23] p=0,1589	-3,90% [-9,30%; 1,50%] p=0,1534
Suizidgedanken	10/190 (5,3%)	12/185 (6,5%)	0,80 [0,34; 1,90] p=0,6147	0,81 [0,36; 1,83] p=0,6150	-1,20% [-6,00%; 3,50%] p=0,6146
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	27/190 (14,2%)	31/185 (16,8%)	0,82 [0,47; 1,44] p=0,4960	0,85 [0,53; 1,36] p=0,4961	-2,50% [-9,90%; 4,80%] p=0,4955
Kopfschmerz	13/190 (6,8%)	17/185 (9,2%)	0,73 [0,34; 1,54] p=0,4029	0,74 [0,37; 1,49] p=0,4043	-2,30% [-7,80%; 3,10%] p=0,4026

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	20/190 (10,5%)	22/185 (11,9%)	0,87 [0,46; 1,66] p=0,6755	0,89 [0,50; 1,57] p=0,6753	-1,40% [-7,80%; 5,00%] p=0,6752
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	18/190 (9,5%)	20/185 (10,8%)	0,86 [0,44; 1,69] p=0,6683	0,88 [0,48; 1,60] p=0,6682	-1,30% [-7,40%; 4,80%] p=0,6681
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	10/190 (5,3%)	5/185 (2,7%)	2,00 [0,67; 5,97] p=0,2065	1,95 [0,68; 5,59] p=0,2153	2,60% [-1,40%; 6,50%] p=0,2030
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113)</p>					

Für den Endpunkt jegliche UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt jegliche UE nach MedDRA SOC und PT in der gepoolten Analyse SUI3001&SUI3002 keine signifikanten SOC oder PT.

SUI3001

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	77/113 (68,1%)	47/112 (42,0%)	2,96 [1,71; 5,10] p<0,0001	1,62 [1,26; 2,09] p=0,0002	26,20% [13,60%; 38,70%] p<0,0001
Schwindelgefühl	40/113 (35,4%)	10/112 (8,9%)	5,59 [2,63; 11,89] p<0,0001	3,96 [2,09; 7,53] p<0,0001	26,50% [16,20%; 36,70%] p<0,0001
Kopfschmerz	21/113 (18,6%)	20/112 (17,9%)	1,05 [0,53; 2,07] p=0,8879	1,04 [0,60; 1,81] p=0,8877	0,70% [-9,40%; 10,80%] p=0,8877
Somnolenz	21/113 (18,6%)	11/112 (9,8%)	2,10 [0,96; 4,58] p=0,0605	1,89 [0,96; 3,74] p=0,0665	8,80% [-0,30%; 17,80%] p=0,0576
Geschmacksstörung	16/113 (14,2%)	11/112 (9,8%)	1,51 [0,67; 3,43] p=0,3178	1,44 [0,70; 2,97] p=0,3206	4,30% [-4,10%; 12,80%] p=0,3153
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	51/113 (45,1%)	29/112 (25,9%)	2,35 [1,34; 4,13] p=0,0026	1,74 [1,20; 2,53] p=0,0035	19,20% [7,00%; 31,50%] p=0,0021
Dissoziation	33/113 (29,2%)	4/112 (3,6%)	11,14 [3,79; 32,70] p<0,0001	8,18 [3,00; 22,32] p<0,0001	25,60% [16,60%; 34,70%] p<0,0001
Angst	6/113 (5,3%)	10/112 (8,9%)	0,57 [0,20; 1,63] p=0,2920	0,59 [0,22; 1,58] p=0,2975	-3,60% [-10,30%; 3,10%] p=0,2903
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	43/113 (38,1%)	30/112 (26,8%)	1,68 [0,95; 2,95] p=0,0717	1,42 [0,97; 2,09] p=0,0747	11,30% [-0,90%; 23,40%] p=0,0689
Übelkeit	23/113 (20,4%)	15/112 (13,4%)	1,65 [0,81; 3,36] p=0,1644	1,52 [0,84; 2,76] p=0,1684	7,00% [-2,80%; 16,70%] p=0,1613
Obstipation	15/113 (13,3%)	5/112 (4,5%)	3,28 [1,15; 9,35] p=0,0205	2,97 [1,12; 7,91] p=0,0289	8,80% [1,50%; 16,10%] p=0,0185

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Untersuchungen					
Gesamte SOC	28/113 (24,8%)	11/112 (9,8%)	3,02 [1,42; 6,43] p=0,0031	2,52 [1,32; 4,82] p=0,0050	15,00% [5,30%; 24,60%] p=0,0025
Blutdruck erhöht	19/113 (16,8%)	6/112 (5,4%)	3,57 [1,37; 9,32] p=0,0064	3,14 [1,30; 7,57] p=0,0108	11,50% [3,40%; 19,50%] p=0,0053
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	16/113 (14,2%)	10/112 (8,9%)	1,68 [0,73; 3,89] p=0,2208	1,59 [0,75; 3,34] p=0,2255	5,20% [-3,10%; 13,50%] p=0,2178
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	13/113 (11,5%)	5/112 (4,5%)	2,78 [0,96; 8,08] p=0,0521	2,58 [0,95; 6,99] p=0,0629	7,00% [0,00%; 14,10%] p=0,0492
Sehen verschwommen	10/113 (8,8%)	5/112 (4,5%)	2,08 [0,69; 6,29] p=0,1883	1,98 [0,70; 5,62] p=0,1977	4,40% [-2,10%; 10,90%] p=0,1850
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	12/113 (10,6%)	8/112 (7,1%)	1,54 [0,61; 3,94] p=0,3606	1,49 [0,63; 3,50] p=0,3636	3,50% [-3,90%; 10,90%] p=0,3583
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	10/113 (8,8%)	14/112 (12,5%)	0,68 [0,29; 1,60] p=0,3762	0,71 [0,33; 1,53] p=0,3783	-3,70% [-11,70%; 4,40%] p=0,3746
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (114)</p>					

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,96 [1,71; 5,10]; p<0,0001, RR=1,62 [1,26; 2,09]; p=0,0002). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schwindelgefühl (OR=5,59 [2,63; 11,89]; p<0,0001, RR=3,96 [2,09; 7,53]; p<0,0001).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,35 [1,34; 4,13]; p=0,0026, RR=1,74 [1,20; 2,53]; p=0,0035). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Dissoziation (OR=11,14 [3,79; 32,70]; p<0,0001, RR=8,18 [3,00; 22,32]; p<0,0001).

Es zeigen sich innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Obstipation (OR=3,28 [1,15; 9,35]; p=0,0205, RR=2,97 [1,12; 7,91]; p=0,0289)

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,02 [1,42; 6,43]; p=0,0031, RR=2,52 [1,32; 4,82]; p=0,0050). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Blutdruck erhöht (OR=3,57 [1,37; 9,32]; p=0,0064, RR=3,14 [1,30; 7,57]; p=0,0108).

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	79/113 (69,9%)	51/112 (45,5%)	2,78 [1,61; 4,81] p=0,0002	1,54 [1,21; 1,94] p=0,0004	24,40% [11,90%; 36,90%] p=0,0001
Schwindelgefühl	41/113 (36,3%)	10/112 (8,9%)	5,81 [2,73; 12,35] p<0,0001	4,06 [2,14; 7,71] p<0,0001	27,40% [17,00%; 37,70%] p<0,0001
Kopfschmerz	25/113 (22,1%)	26/112 (23,2%)	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8455	0,95 [0,59; 1,54] p=0,8452	-1,10% [-12,00%; 9,90%] p=0,8451
Somnolenz	22/113 (19,5%)	11/112 (9,8%)	2,22 [1,02; 4,83] p=0,0413	1,98 [1,01; 3,89] p=0,0469	9,60% [0,50%; 18,80%] p=0,0387
Geschmacksstörung	16/113 (14,2%)	11/112 (9,8%)	1,51 [0,67; 3,43] p=0,3178	1,44 [0,70; 2,97] p=0,3206	4,30% [-4,10%; 12,80%] p=0,3153
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	64/113 (56,6%)	40/112 (35,7%)	2,35 [1,37; 4,02] p=0,0017	1,59 [1,18; 2,13] p=0,0023	20,90% [8,20%; 33,70%] p=0,0013

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Dissoziation	33/113 (29,2%)	4/112 (3,6%)	11,14 [3,79; 32,70] p<0,0001	8,18 [3,00; 22,32] p<0,0001	25,60% [16,60%; 34,70%] p<0,0001
Depression	12/113 (10,6%)	7/112 (6,3%)	1,78 [0,67; 4,71] p=0,2396	1,70 [0,69; 4,16] p=0,2456	4,40% [-2,90%; 11,60%] p=0,2366
Schlaflosigkeit	11/113 (9,7%)	10/112 (8,9%)	1,10 [0,45; 2,70] p=0,8358	1,09 [0,48; 2,46] p=0,8355	0,80% [-6,80%; 8,40%] p=0,8353
Angst	8/113 (7,1%)	17/112 (15,2%)	0,43 [0,18; 1,03] p=0,0538	0,47 [0,21; 1,04] p=0,0613	-8,10% [-16,30%; 0,10%] p=0,0516
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	45/113 (39,8%)	34/112 (30,4%)	1,52 [0,87; 2,64] p=0,1378	1,31 [0,91; 1,88] p=0,1402	9,50% [-2,90%; 21,90%] p=0,1349
Übelkeit	23/113 (20,4%)	17/112 (15,2%)	1,43 [0,72; 2,85] p=0,3111	1,34 [0,76; 2,37] p=0,3129	5,20% [-4,80%; 15,10%] p=0,3086
Obstipation	16/113 (14,2%)	5/112 (4,5%)	3,53 [1,25; 10,00] p=0,0126	3,17 [1,20; 8,36] p=0,0196	9,70% [2,20%; 17,20%] p=0,0111
Untersuchungen					
Gesamte SOC	29/113 (25,7%)	13/112 (11,6%)	2,63 [1,29; 5,38] p=0,0069	2,21 [1,21; 4,03] p=0,0095	14,10% [4,10%; 24,10%] p=0,0059
Blutdruck erhöht	19/113 (16,8%)	6/112 (5,4%)	3,57 [1,37; 9,32] p=0,0064	3,14 [1,30; 7,57] p=0,0108	11,50% [3,40%; 19,50%] p=0,0053
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	18/113 (15,9%)	10/112 (8,9%)	1,93 [0,85; 4,40] p=0,1125	1,78 [0,86; 3,69] p=0,1188	7,00% [-1,60%; 15,60%] p=0,1093
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	17/113 (15,0%)	14/112 (12,5%)	1,24 [0,58; 2,65] p=0,5807	1,20 [0,62; 2,32] p=0,5807	2,50% [-6,50%; 11,50%] p=0,5794
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	14/113 (12,4%)	6/112 (5,4%)	2,50 [0,92; 6,76] p=0,0644	2,31 [0,92; 5,80] p=0,0741	7,00% [-0,30%; 14,40%] p=0,0614

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Sehen verschwommen	10/113 (8,8%)	5/112 (4,5%)	2,08 [0,69; 6,29] p=0,1883	1,98 [0,70; 5,62] p=0,1977	4,40% [-2,10%; 10,90%] p=0,1850
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	13/113 (11,5%)	14/112 (12,5%)	0,91 [0,41; 2,03] p=0,8187	0,92 [0,45; 1,87] p=0,8183	-1,00% [-9,50%; 7,50%] p=0,8183
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	13/113 (11,5%)	9/112 (8,0%)	1,49 [0,61; 3,64] p=0,3822	1,43 [0,64; 3,21] p=0,3845	3,50% [-4,30%; 11,20%] p=0,3799
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	10/113 (8,8%)	4/112 (3,6%)	2,62 [0,80; 8,62] p=0,1020	2,48 [0,80; 7,67] p=0,1154	5,30% [-1,00%; 11,50%] p=0,0986
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	10/113 (8,8%)	6/112 (5,4%)	1,72 [0,60; 4,89] p=0,3092	1,65 [0,62; 4,39] p=0,3144	3,50% [-3,20%; 10,20%] p=0,3065
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (114)</p>					

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,78 [1,61; 4,81]; p=0,0002, RR=1,54 [1,21; 1,94]; p=0,0004). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schwindelgefühl (OR=5,81 [2,73; 12,35]; p<0,0001, RR=4,06 [2,14; 7,71]; p<0,0001), Somnolenz (OR=2,22 [1,02; 4,83]; p=0,0413, RR=1,98 [1,01; 3,89]; p=0,0469).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,35 [1,37; 4,02]; p=0,0017, RR=1,59 [1,18; 2,13]; p=0,0023). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Dissoziation (OR=11,14 [3,79; 32,70]; p<0,0001, RR=8,18 [3,00; 22,32]; p<0,0001).

Es zeigen sich innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Obstipation (OR=3,53 [1,25; 10,00]; p=0,0126, RR=3,17 [1,20; 8,36]; p=0,0196).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,63 [1,29; 5,38]; p=0,0069, RR=2,21 [1,21; 4,03]; p=0,0095). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Blutdruck erhöht (OR=3,57 [1,37; 9,32]; p=0,0064, RR=3,14 [1,30; 7,57]; p=0,0108).

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	28/101 (27,7%)	20/91 (22,0%)	1,36 [0,70; 2,64] p=0,3599	1,26 [0,77; 2,08] p=0,3617	5,70% [-6,40%; 17,90%] p=0,3557
Depression	11/101 (10,9%)	3/91 (3,3%)	3,59 [0,97; 13,29] p=0,0438	3,30 [0,95; 11,47] p=0,0599	7,60% [0,50%; 14,70%] p=0,0360
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	14/101 (13,9%)	12/91 (13,2%)	1,06 [0,46; 2,43] p=0,8918	1,05 [0,51; 2,15] p=0,8915	0,70% [-9,00%; 10,40%] p=0,8914
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (114)					

Es zeigen sich innerhalb der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Depression (OR=3,59 [0,97; 13,29]; p=0,0438, RR=3,30 [0,95; 11,47]; p=0,0599).

SUI3002

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	86/114 (75,4%)	54/113 (47,8%)	3,36 [1,91; 5,90] p<0,0001	1,58 [1,27; 1,97] p<0,0001	27,70% [15,50%; 39,80%] p<0,0001
Schwindelgefühl	47/114 (41,2%)	21/113 (18,6%)	3,07 [1,68; 5,62] p=0,0002	2,22 [1,42; 3,46] p=0,0004	22,60% [11,10%; 34,20%] p=0,0001
Geschmacksstörung	29/114 (25,4%)	18/113 (15,9%)	1,80 [0,93; 3,47] p=0,0777	1,60 [0,94; 2,71] p=0,0819	9,50% [-1,00%; 20,00%] p=0,0748
Somnolenz	26/114 (22,8%)	12/113 (10,6%)	2,49 [1,18; 5,22] p=0,0141	2,15 [1,14; 4,04] p=0,0179	12,20% [2,60%; 21,80%] p=0,0126
Kopfschmerz	25/114 (21,9%)	26/113 (23,0%)	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8459	0,95 [0,59; 1,55] p=0,8456	-1,10% [-11,90%; 9,80%] p=0,8456
Parästhesie	23/114 (20,2%)	7/113 (6,2%)	3,83 [1,57; 9,33] p=0,0019	3,26 [1,46; 7,29] p=0,0040	14,00% [5,40%; 22,60%] p=0,0014
Sedation	16/114 (14,0%)	3/113 (2,7%)	5,99 [1,69; 21,16] p=0,0020	5,29 [1,58; 17,65] p=0,0068	11,40% [4,30%; 18,40%] p=0,0015
Hypästhesie	12/114 (10,5%)	1/113 (0,9%)	13,18 [1,68; 103,13] p=0,0018	11,89 [1,57; 89,97] p=0,0165	9,60% [3,70%; 15,50%] p=0,0013
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	74/114 (64,9%)	34/113 (30,1%)	4,30 [2,46; 7,50] p<0,0001	2,16 [1,58; 2,95] p<0,0001	34,80% [22,60%; 47,00%] p<0,0001
Dissoziation	44/114 (38,6%)	9/113 (8,0%)	7,26 [3,33; 15,82] p<0,0001	4,85 [2,48; 9,45] p<0,0001	30,60% [20,40%; 40,90%] p<0,0001
Angst	17/114 (14,9%)	7/113 (6,2%)	2,65 [1,06; 6,67] p=0,0331	2,41 [1,04; 5,58] p=0,0406	8,70% [0,80%; 16,60%] p=0,0307

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Euphorische Stimmung	13/114 (11,4%)	1/113 (0,9%)	14,42 [1,85; 112,17] p=0,0010	12,89 [1,71; 96,87] p=0,0130	10,50% [4,40%; 16,60%] p=0,0007
Schlaflosigkeit	9/114 (7,9%)	11/113 (9,7%)	0,79 [0,32; 2,00] p=0,6256	0,81 [0,35; 1,88] p=0,6257	-1,80% [-9,20%; 5,50%] p=0,6248
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	59/114 (51,8%)	36/113 (31,9%)	2,29 [1,34; 3,94] p=0,0024	1,62 [1,18; 2,24] p=0,0032	19,90% [7,30%; 32,50%] p=0,0019
Übelkeit	38/114 (33,3%)	16/113 (14,2%)	3,03 [1,57; 5,85] p=0,0007	2,35 [1,40; 3,97] p=0,0013	19,20% [8,40%; 30,00%] p=0,0005
Erbrechen	18/114 (15,8%)	5/113 (4,4%)	4,05 [1,45; 11,32] p=0,0046	3,57 [1,37; 9,28] p=0,0091	11,40% [3,70%; 19,10%] p=0,0038
Parästhesie oral	14/114 (12,3%)	3/113 (2,7%)	5,13 [1,43; 18,39] p=0,0060	4,63 [1,37; 15,66] p=0,0138	9,60% [2,90%; 16,30%] p=0,0050
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	32/114 (28,1%)	24/113 (21,2%)	1,45 [0,79; 2,66] p=0,2336	1,32 [0,83; 2,10] p=0,2356	6,80% [-4,30%; 18,00%] p=0,2309
Beschwerden an der Nase	10/114 (8,8%)	9/113 (8,0%)	1,11 [0,43; 2,85] p=0,8266	1,10 [0,47; 2,61] p=0,8263	0,80% [-6,40%; 8,00%] p=0,8261
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	29/114 (25,4%)	11/113 (9,7%)	3,16 [1,49; 6,71] p=0,0019	2,61 [1,37; 4,97] p=0,0034	15,70% [6,00%; 25,40%] p=0,0015
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	21/114 (18,4%)	8/113 (7,1%)	2,96 [1,25; 7,01] p=0,0107	2,60 [1,20; 5,63] p=0,0151	11,30% [2,80%; 19,90%] p=0,0093
Sehen verschwommen	17/114 (14,9%)	6/113 (5,3%)	3,13 [1,18; 8,25] p=0,0168	2,81 [1,15; 6,86] p=0,0235	9,60% [1,90%; 17,30%] p=0,0150
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	14/114 (12,3%)	9/113 (8,0%)	1,62 [0,67; 3,91] p=0,2823	1,54 [0,70; 3,42] p=0,2863	4,30% [-3,50%; 12,10%] p=0,2796

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	13/114 (11,4%)	11/113 (9,7%)	1,19 [0,51; 2,79] p=0,6833	1,17 [0,55; 2,50] p=0,6831	1,70% [-6,30%; 9,70%] p=0,6824
Untersuchungen					
Gesamte SOC	12/114 (10,5%)	10/113 (8,8%)	1,21 [0,50; 2,93] p=0,6701	1,19 [0,54; 2,64] p=0,6699	1,70% [-6,00%; 9,40%] p=0,6692
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	11/114 (9,6%)	3/113 (2,7%)	3,92 [1,06; 14,43] p=0,0289	3,63 [1,04; 12,68] p=0,0430	7,00% [0,80%; 13,20%] p=0,0265
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	0/114 (0,0%)	10/113 (8,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,80% [-14,10%; -3,60%] p=0,0009
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)</p>					

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,36 [1,91; 5,90]; p<0,0001, RR=1,58 [1,27; 1,97]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schwindelgefühl (OR=3,07 [1,68; 5,62]; p=0,0002, RR=2,22 [1,42; 3,46]; p=0,0004), Somnolenz (OR=2,49 [1,18; 5,22]; p=0,0141, RR=2,15 [1,14; 4,04]; p=0,0179), Parästhesie (OR=3,83 [1,57; 9,33]; p=0,0019, RR=3,26 [1,46; 7,29]; p=0,0040), Sedation (OR=5,99 [1,69; 21,16]; p=0,0020, RR=5,29 [1,58; 17,65]; p=0,0068), Hypästhesie (OR=13,18 [1,68; 103,13]; p=0,0018, RR=11,89 [1,57; 89,97]; p=0,0165).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,30 [2,46; 7,50]; $p<0,0001$, RR=2,16 [1,58; 2,95]; $p<0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Dissoziation (OR=7,26 [3,33; 15,82]; $p<0,0001$, RR=4,85 [2,48; 9,45]; $p<0,0001$), Angst (OR=2,65 [1,06; 6,67]; $p=0,0331$, RR=2,41 [1,04; 5,58]; $p=0,0406$), Euphorische Stimmung (OR=14,42 [1,85; 112,17]; $p=0,0010$, RR=12,89 [1,71; 96,87]; $p=0,0130$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,29 [1,34; 3,94]; $p=0,0024$, RR=1,62 [1,18; 2,24]; $p=0,0032$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=3,03 [1,57; 5,85]; $p=0,0007$, RR=2,35 [1,40; 3,97]; $p=0,0013$), Erbrechen (OR=4,05 [1,45; 11,32]; $p=0,0046$, RR=3,57 [1,37; 9,28]; $p=0,0091$), Parästhesie oral (OR=5,13 [1,43; 18,39]; $p=0,0060$, RR=4,63 [1,37; 15,66]; $p=0,0138$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,16 [1,49; 6,71]; $p=0,0019$, RR=2,61 [1,37; 4,97]; $p=0,0034$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Augenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,96 [1,25; 7,01]; $p=0,0107$, RR=2,60 [1,20; 5,63]; $p=0,0151$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Sehen verschwommen (OR=3,13 [1,18; 8,25]; $p=0,0168$, RR=2,81 [1,15; 6,86]; $p=0,0235$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,92 [1,06; 14,43]; $p=0,0289$, RR=3,63 [1,04; 12,68]; $p=0,0430$).

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	87/114 (76,3%)	57/113 (50,4%)	3,17 [1,79; 5,59] p<0,0001	1,51 [1,23; 1,87] p=0,0001	25,90% [13,80%; 38,00%] p<0,0001
Schwindelgefühl	48/114 (42,1%)	23/113 (20,4%)	2,85 [1,58; 5,13] p=0,0004	2,07 [1,35; 3,16] p=0,0008	21,80% [10,00%; 33,50%] p=0,0003
Geschmacksstörung	29/114 (25,4%)	18/113 (15,9%)	1,80 [0,93; 3,47] p=0,0777	1,60 [0,94; 2,71] p=0,0819	9,50% [-1,00%; 20,00%] p=0,0748
Kopfschmerz	27/114 (23,7%)	29/113 (25,7%)	0,90 [0,49; 1,64] p=0,7300	0,92 [0,59; 1,45] p=0,7295	-2,00% [-13,20%; 9,20%] p=0,7294
Somnolenz	27/114 (23,7%)	13/113 (11,5%)	2,39 [1,16; 4,91] p=0,0163	2,06 [1,12; 3,78] p=0,0200	12,20% [2,40%; 22,00%] p=0,0146
Parästhesie	23/114 (20,2%)	8/113 (7,1%)	3,32 [1,41; 7,78] p=0,0041	2,85 [1,33; 6,10] p=0,0070	13,10% [4,30%; 21,80%] p=0,0034
Sedation	16/114 (14,0%)	3/113 (2,7%)	5,99 [1,69; 21,16] p=0,0020	5,29 [1,58; 17,65] p=0,0068	11,40% [4,30%; 18,40%] p=0,0015
Hypästhesie	12/114 (10,5%)	1/113 (0,9%)	13,18 [1,68; 103,13] p=0,0018	11,89 [1,57; 89,97] p=0,0165	9,60% [3,70%; 15,50%] p=0,0013
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	82/114 (71,9%)	53/113 (46,9%)	2,90 [1,67; 5,03] p=0,0001	1,53 [1,22; 1,92] p=0,0002	25,00% [12,70%; 37,40%] p<0,0001
Dissoziation	44/114 (38,6%)	9/113 (8,0%)	7,26 [3,33; 15,82] p<0,0001	4,85 [2,48; 9,45] p<0,0001	30,60% [20,40%; 40,90%] p<0,0001
Angst	22/114 (19,3%)	16/113 (14,2%)	1,45 [0,72; 2,93] p=0,3008	1,36 [0,76; 2,46] p=0,3029	5,10% [-4,50%; 14,80%] p=0,2983

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schlaflosigkeit	16/114 (14,0%)	15/113 (13,3%)	1,07 [0,50; 2,28] p=0,8677	1,06 [0,55; 2,03] p=0,8675	0,80% [-8,20%; 9,70%] p=0,8674
Euphorische Stimmung	13/114 (11,4%)	1/113 (0,9%)	14,42 [1,85; 112,17] p=0,0010	12,89 [1,71; 96,87] p=0,0130	10,50% [4,40%; 16,60%] p=0,0007
Suizidgedanken	10/114 (8,8%)	12/113 (10,6%)	0,81 [0,33; 1,96] p=0,6388	0,83 [0,37; 1,83] p=0,6387	-1,80% [-9,50%; 5,80%] p=0,6380
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	65/114 (57,0%)	42/113 (37,2%)	2,24 [1,32; 3,82] p=0,0028	1,53 [1,15; 2,05] p=0,0036	19,80% [7,10%; 32,60%] p=0,0022
Übelkeit	41/114 (36,0%)	17/113 (15,0%)	3,17 [1,67; 6,03] p=0,0003	2,39 [1,45; 3,95] p=0,0007	20,90% [9,90%; 31,90%] p=0,0002
Erbrechen	19/114 (16,7%)	6/113 (5,3%)	3,57 [1,37; 9,30] p=0,0064	3,14 [1,30; 7,57] p=0,0109	11,40% [3,40%; 19,40%] p=0,0054
Parästhesie oral	14/114 (12,3%)	3/113 (2,7%)	5,13 [1,43; 18,39] p=0,0060	4,63 [1,37; 15,66] p=0,0138	9,60% [2,90%; 16,30%] p=0,0050
Obstipation	8/114 (7,0%)	12/113 (10,6%)	0,64 [0,25; 1,62] p=0,3395	0,66 [0,28; 1,56] p=0,3428	-3,60% [-11,00%; 3,80%] p=0,3378
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	34/114 (29,8%)	14/113 (12,4%)	3,01 [1,51; 5,98] p=0,0013	2,41 [1,37; 4,24] p=0,0023	17,40% [7,10%; 27,80%] p=0,0010
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	34/114 (29,8%)	26/113 (23,0%)	1,42 [0,79; 2,58] p=0,2453	1,30 [0,84; 2,01] p=0,2471	6,80% [-4,60%; 18,30%] p=0,2427
Beschwerden an der Nase	10/114 (8,8%)	9/113 (8,0%)	1,11 [0,43; 2,85] p=0,8266	1,10 [0,47; 2,61] p=0,8263	0,80% [-6,40%; 8,00%] p=0,8261

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	22/114 (19,3%)	9/113 (8,0%)	2,76 [1,21; 6,30] p=0,0131	2,42 [1,17; 5,03] p=0,0176	11,30% [2,50%; 20,10%] p=0,0116
Sehen verschwommen	17/114 (14,9%)	6/113 (5,3%)	3,13 [1,18; 8,25] p=0,0168	2,81 [1,15; 6,86] p=0,0235	9,60% [1,90%; 17,30%] p=0,0150
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	17/114 (14,9%)	16/113 (14,2%)	1,06 [0,51; 2,22] p=0,8724	1,05 [0,56; 1,98] p=0,8722	0,80% [-8,40%; 9,90%] p=0,8721
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	17/114 (14,9%)	16/113 (14,2%)	1,06 [0,51; 2,22] p=0,8724	1,05 [0,56; 1,98] p=0,8722	0,80% [-8,40%; 9,90%] p=0,8721
Untersuchungen					
Gesamte SOC	15/114 (13,2%)	12/113 (10,6%)	1,28 [0,57; 2,86] p=0,5556	1,24 [0,61; 2,53] p=0,5558	2,50% [-5,90%; 11,00%] p=0,5542
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	15/114 (13,2%)	12/113 (10,6%)	1,28 [0,57; 2,86] p=0,5556	1,24 [0,61; 2,53] p=0,5558	2,50% [-5,90%; 11,00%] p=0,5542
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	11/114 (9,6%)	3/113 (2,7%)	3,92 [1,06; 14,43] p=0,0289	3,63 [1,04; 12,68] p=0,0430	7,00% [0,80%; 13,20%] p=0,0265
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	4/114 (3,5%)	12/113 (10,6%)	0,31 [0,10; 0,98] p=0,0368	0,33 [0,11; 0,99] p=0,0487	-7,10% [-13,70%; -0,50%] p=0,0350
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)</p>					

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,17 [1,79; 5,59]; $p < 0,0001$, RR=1,51 [1,23; 1,87]; $p = 0,0001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schwindelgefühl (OR=2,85 [1,58; 5,13]; $p = 0,0004$, RR=2,07 [1,35; 3,16]; $p = 0,0008$), Somnolenz (OR=2,39 [1,16; 4,91]; $p = 0,0163$, RR=2,06 [1,12; 3,78]; $p = 0,0200$), Parästhesie (OR=3,32 [1,41; 7,78]; $p = 0,0041$, RR=2,85 [1,33; 6,10]; $p = 0,0070$), Sedation (OR=5,99 [1,69; 21,16]; $p = 0,0020$, RR=5,29 [1,58; 17,65]; $p = 0,0068$), Hypästhesie (OR=13,18 [1,68; 103,13]; $p = 0,0018$, RR=11,89 [1,57; 89,97]; $p = 0,0165$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,90 [1,67; 5,03]; $p = 0,0001$, RR=1,53 [1,22; 1,92]; $p = 0,0002$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Dissoziation (OR=7,26 [3,33; 15,82]; $p < 0,0001$, RR=4,85 [2,48; 9,45]; $p < 0,0001$), Euphorische Stimmung (OR=14,42 [1,85; 112,17]; $p = 0,0010$, RR=12,89 [1,71; 96,87]; $p = 0,0130$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,24 [1,32; 3,82]; $p = 0,0028$, RR=1,53 [1,15; 2,05]; $p = 0,0036$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=3,17 [1,67; 6,03]; $p = 0,0003$, RR=2,39 [1,45; 3,95]; $p = 0,0007$), Erbrechen (OR=3,57 [1,37; 9,30]; $p = 0,0064$, RR=3,14 [1,30; 7,57]; $p = 0,0109$), Parästhesie oral (OR=5,13 [1,43; 18,39]; $p = 0,0060$, RR=4,63 [1,37; 15,66]; $p = 0,0138$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,01 [1,51; 5,98]; $p = 0,0013$, RR=2,41 [1,37; 4,24]; $p = 0,0023$). Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Augenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,76 [1,21; 6,30]; $p = 0,0131$, RR=2,42 [1,17; 5,03]; $p = 0,0176$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Sehen verschwommen (OR=3,13 [1,18; 8,25]; $p = 0,0168$, RR=2,81 [1,15; 6,86]; $p = 0,0235$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,92 [1,06; 14,43]; $p = 0,0289$, RR=3,63 [1,04; 12,68]; $p = 0,0430$). Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,31 [0,10; 0,98]; $p = 0,0368$, RR=0,33 [0,11; 0,99]; $p = 0,0487$).

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	30/89 (33,7%)	28/94 (29,8%)	1,20 [0,64; 2,24] p=0,5699	1,13 [0,74; 1,73] p=0,5691	3,90% [-9,60%; 17,40%] p=0,5689
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	13/89 (14,6%)	19/94 (20,2%)	0,68 [0,31; 1,46] p=0,3197	0,72 [0,38; 1,37] p=0,3222	-5,60% [-16,50%; 5,30%] p=0,3153
Kopfschmerz	7/89 (7,9%)	10/94 (10,6%)	0,72 [0,26; 1,97] p=0,5195	0,74 [0,29; 1,86] p=0,5206	-2,80% [-11,10%; 5,60%] p=0,5163
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	11/89 (12,4%)	14/94 (14,9%)	0,81 [0,34; 1,88] p=0,6188	0,83 [0,40; 1,73] p=0,6187	-2,50% [-12,50%; 7,40%] p=0,6169
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	10/89 (11,2%)	12/94 (12,8%)	0,86 [0,35; 2,12] p=0,7511	0,88 [0,40; 1,93] p=0,7507	-1,50% [-10,90%; 7,90%] p=0,7500
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)</p>					

Für den Endpunkt jegliche UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt jegliche UE nach MedDRA SOC und PT in der Studie SUI3002 keine signifikanten SOC oder PT.

SUI2001

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	25/35 (71,4%)	16/31 (51,6%)	2,34 [0,85; 6,48] p=0,1607	1,38 [0,93; 2,06] p=0,1114	19,80% [-3,30%; 42,90%] p=0,0927
Schwindelgefühl	12/35 (34,3%)	4/31 (12,9%)	3,52 [1,00; 12,43] p=0,0797	2,66 [0,96; 7,39] p=0,0612	21,40% [1,70%; 41,00%] p=0,0330
Geschmacksstörung	11/35 (31,4%)	5/31 (16,1%)	2,38 [0,72; 7,86] p=0,2454	1,95 [0,76; 4,99] p=0,1643	15,30% [-4,80%; 35,40%] p=0,1358
Kopfschmerz	11/35 (31,4%)	8/31 (25,8%)	1,32 [0,45; 3,86] p=0,8195	1,22 [0,56; 2,64] p=0,6167	5,60% [-16,10%; 27,40%] p=0,6127
Parästhesie	6/35 (17,1%)	1/31 (3,2%)	6,21 [0,70; 54,78] p=0,1465	5,31 [0,68; 41,74] p=0,1122	13,90% [0,00%; 27,90%] p=0,0505
Sedation	6/35 (17,1%)	2/31 (6,5%)	3,00 [0,56; 16,11] p=0,3436	2,66 [0,58; 12,22] p=0,2093	10,70% [-4,50%; 25,90%] p=0,1677
Somnolenz	4/35 (11,4%)	2/31 (6,5%)	1,87 [0,32; 11,00] p=0,7932	1,77 [0,35; 9,01] p=0,4910	5,00% [-8,70%; 18,60%] p=0,4743
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	20/35 (57,1%)	10/31 (32,3%)	2,80 [1,02; 7,67] p=0,0743	1,77 [0,99; 3,18] p=0,0555	24,90% [1,70%; 48,10%] p=0,0358
Dissoziation	11/35 (31,4%)	4/31 (12,9%)	3,09 [0,87; 11,01] p=0,1315	2,44 [0,86; 6,87] p=0,0925	18,50% [-0,90%; 37,90%] p=0,0611
Angst	6/35 (17,1%)	1/31 (3,2%)	6,21 [0,70; 54,78] p=0,1465	5,31 [0,68; 41,74] p=0,1122	13,90% [0,00%; 27,90%] p=0,0505
Euphorische Stimmung	4/35 (11,4%)	2/31 (6,5%)	1,87 [0,32; 11,00] p=0,7932	1,77 [0,35; 9,01] p=0,4910	5,00% [-8,70%; 18,60%] p=0,4743

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	19/35 (54,3%)	11/31 (35,5%)	2,16 [0,80; 5,82] p=0,1989	1,53 [0,87; 2,69] p=0,1393	18,80% [-4,80%; 42,40%] p=0,1181
Übelkeit	13/35 (37,1%)	1/31 (3,2%)	17,73 [2,16; 145,79] p=0,0012	11,51 [1,60; 83,03] p=0,0153	33,90% [16,70%; 51,10%] p=0,0001
Erbrechen	7/35 (20,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00% [6,70%; 33,30%] p=0,0031
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	10/35 (28,6%)	2/31 (6,5%)	5,80 [1,16; 29,01] p=0,0403	4,43 [1,05; 18,68] p=0,0427	22,10% [4,80%; 39,40%] p=0,0121
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	9/35 (25,7%)	1/31 (3,2%)	10,38 [1,23; 87,53] p=0,0225	7,97 [1,07; 59,41] p=0,0428	22,50% [6,70%; 38,20%] p=0,0052
Vertigo	4/35 (11,4%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40% [0,90%; 22,00%] p=0,0336
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	9/35 (25,7%)	8/31 (25,8%)	1,00 [0,33; 3,01] p=1,0000	1,00 [0,44; 2,26] p=0,9932	-0,10% [-21,20%; 21,00%] p=0,9932
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	7/35 (20,0%)	2/31 (6,5%)	3,63 [0,69; 18,97] p=0,2122	3,10 [0,69; 13,83] p=0,1381	13,50% [-2,30%; 29,40%] p=0,0933
Untersuchungen					
Gesamte SOC	5/35 (14,3%)	1/31 (3,2%)	5,00 [0,55; 45,39] p=0,2573	4,43 [0,55; 35,87] p=0,1632	11,10% [-2,10%; 24,20%] p=0,0994
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	5/35 (14,3%)	4/31 (12,9%)	1,13 [0,27; 4,63] p=1,0000	1,11 [0,33; 3,76] p=0,8704	1,40% [-15,20%; 17,90%] p=0,8699

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	1/35 (2,9%)	4/31 (12,9%)	0,20 [0,02; 1,88] p=0,2845	0,22 [0,03; 1,88] p=0,1668	-10,00% [-23,10%; 3,00%] p=0,1307
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)</p>					

Es zeigen sich innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=17,73 [2,16; 145,79]; p=0,0012, RR=11,51 [1,60; 83,03]; p=0,0153).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=5,80 [1,16; 29,01]; p=0,0403, RR=4,43 [1,05; 18,68]; p=0,0427).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=10,38 [1,23; 87,53]; p=0,0225, RR=7,97 [1,07; 59,41]; p=0,0428).

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 81)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	26/35 (74,3%)	18/31 (58,1%)	2,09 [0,74; 5,91] p=0,2570	1,28 [0,90; 1,83] p=0,1763	16,20% [-6,40%; 38,80%] p=0,1597
Schwindelgefühl	13/35 (37,1%)	5/31 (16,1%)	3,07 [0,95; 9,97] p=0,0994	2,30 [0,93; 5,73] p=0,0727	21,00% [0,40%; 41,60%] p=0,0454
Kopfschmerz	13/35 (37,1%)	9/31 (29,0%)	1,44 [0,51; 4,07] p=0,6645	1,28 [0,64; 2,57] p=0,4897	8,10% [-14,50%; 30,70%] p=0,4822
Geschmacksstörung	11/35 (31,4%)	5/31 (16,1%)	2,38 [0,72; 7,86] p=0,2454	1,95 [0,76; 4,99] p=0,1643	15,30% [-4,80%; 35,40%] p=0,1358
Sedation	7/35 (20,0%)	2/31 (6,5%)	3,63 [0,69; 18,97] p=0,2122	3,10 [0,69; 13,83] p=0,1381	13,50% [-2,30%; 29,40%] p=0,0933
Parästhesie	6/35 (17,1%)	1/31 (3,2%)	6,21 [0,70; 54,78] p=0,1465	5,31 [0,68; 41,74] p=0,1122	13,90% [0,00%; 27,90%] p=0,0505
Somnolenz	4/35 (11,4%)	3/31 (9,7%)	1,20 [0,25; 5,86] p=1,0000	1,18 [0,29; 4,87] p=0,8180	1,80% [-13,10%; 16,60%] p=0,8168
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	22/35 (62,9%)	14/31 (45,2%)	2,05 [0,77; 5,50] p=0,2326	1,39 [0,88; 2,21] p=0,1626	17,70% [-6,00%; 41,40%] p=0,1439
Dissoziation	11/35 (31,4%)	5/31 (16,1%)	2,38 [0,72; 7,86] p=0,2454	1,95 [0,76; 4,99] p=0,1643	15,30% [-4,80%; 35,40%] p=0,1358
Angst	7/35 (20,0%)	1/31 (3,2%)	7,50 [0,87; 64,88] p=0,0808	6,20 [0,81; 47,62] p=0,0794	16,80% [2,10%; 31,40%] p=0,0247
Schlaflosigkeit	6/35 (17,1%)	2/31 (6,5%)	3,00 [0,56; 16,11] p=0,3436	2,66 [0,58; 12,22] p=0,2093	10,70% [-4,50%; 25,90%] p=0,1677

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Euphorische Stimmung	4/35 (11,4%)	2/31 (6,5%)	1,87 [0,32; 11,00] p=0,7932	1,77 [0,35; 9,01] p=0,4910	5,00% [-8,70%; 18,60%] p=0,4743
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	21/35 (60,0%)	13/31 (41,9%)	2,08 [0,78; 5,55] p=0,2227	1,43 [0,87; 2,35] p=0,1558	18,10% [-5,70%; 41,80%] p=0,1364
Übelkeit	13/35 (37,1%)	3/31 (9,7%)	5,52 [1,40; 21,79] p=0,0183	3,84 [1,20; 12,23] p=0,0229	27,50% [8,40%; 46,60%] p=0,0048
Erbrechen	8/35 (22,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,90% [8,90%; 36,80%] p=0,0013
Mundtrockenheit	5/35 (14,3%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [2,70%; 25,90%] p=0,0157
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	10/35 (28,6%)	2/31 (6,5%)	5,80 [1,16; 29,01] p=0,0403	4,43 [1,05; 18,68] p=0,0427	22,10% [4,80%; 39,40%] p=0,0121
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	10/35 (28,6%)	8/31 (25,8%)	1,15 [0,39; 3,42] p=1,0000	1,11 [0,50; 2,45] p=0,8017	2,80% [-18,70%; 24,20%] p=0,8008
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	9/35 (25,7%)	1/31 (3,2%)	10,38 [1,23; 87,53] p=0,0225	7,97 [1,07; 59,41] p=0,0428	22,50% [6,70%; 38,20%] p=0,0052
Vertigo	4/35 (11,4%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40% [0,90%; 22,00%] p=0,0336
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	7/35 (20,0%)	2/31 (6,5%)	3,63 [0,69; 18,97] p=0,2122	3,10 [0,69; 13,83] p=0,1381	13,50% [-2,30%; 29,40%] p=0,0933
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	6/35 (17,1%)	4/31 (12,9%)	1,40 [0,36; 5,49] p=0,8969	1,33 [0,41; 4,28] p=0,6339	4,20% [-12,90%; 21,40%] p=0,6286

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Untersuchungen					
Gesamte SOC	5/35 (14,3%)	1/31 (3,2%)	5,00 [0,55; 45,39] p=0,2573	4,43 [0,55; 35,87] p=0,1632	11,10% [-2,10%; 24,20%] p=0,0994
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	3/35 (8,6%)	12/31 (38,7%)	0,15 [0,04; 0,59] p=0,0079	0,22 [0,07; 0,71] p=0,0115	-30,10% [-49,60%; -10,60%] p=0,0024
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)</p>					

Es zeigen sich innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=5,52 [1,40; 21,79]; p=0,0183, RR=3,84 [1,20; 12,23]; p=0,0229).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=5,80 [1,16; 29,01]; p=0,0403, RR=4,43 [1,05; 18,68]; p=0,0427).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=10,38 [1,23; 87,53]; p=0,0225, RR=7,97 [1,07; 59,41]; p=0,0428).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,15 [0,04; 0,59]; p=0,0079, RR=0,22 [0,07; 0,71]; p=0,0115).

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 81)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	6/27 (22,2%)	4/22 (18,2%)	1,29 [0,31; 5,28] p=1,0000	1,22 [0,39; 3,79] p=0,7285	4,00% [-18,40%; 26,50%] p=0,7247
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	6/27 (22,2%)	3/22 (13,6%)	1,81 [0,40; 8,26] p=0,6956	1,63 [0,46; 5,78] p=0,4498	8,60% [-12,70%; 29,80%] p=0,4284
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	5/27 (18,5%)	8/22 (36,4%)	0,40 [0,11; 1,46] p=0,2795	0,51 [0,19; 1,34] p=0,1706	-17,80% [-42,70%; 7,00%] p=0,1597
Schlaflosigkeit	3/27 (11,1%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10% [-0,70%; 23,00%] p=0,0662
Suicide attempt	0/27 (0,0%)	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,60% [-28,00%; 0,70%] p=0,0623
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	3/27 (11,1%)	8/22 (36,4%)	0,22 [0,05; 0,96] p=0,0774	0,31 [0,09; 1,02] p=0,0531	-25,30% [-48,60%; -1,90%] p=0,0339
Zellulitis	0/27 (0,0%)	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,60% [-28,00%; 0,70%] p=0,0623
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)</p>					

Für den Endpunkt jegliche UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt jegliche UE nach MedDRA SOC und PT in der Follow-Up Phase der Studie SUI2001 keine signifikanten SOC oder PT.

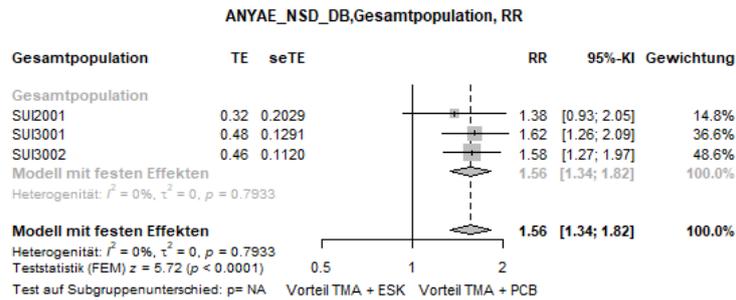
4.3.1.3.1.10.3.2 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier, als Sensitivitätsanalyse metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit zusammengefasst werden können. Die SOC und PTs sind in allen drei Studien identisch operationalisiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

SOCs werden metaanalytisch dargestellt, wenn das SOC in der Metaanalyse signifikant ist. Alle Informationen zu PTs, die in der Metaanalyse signifikant sind, sind Anhang 4-H zu entnehmen, werden im Folgenden aber nicht als Forest Plots dargestellt.

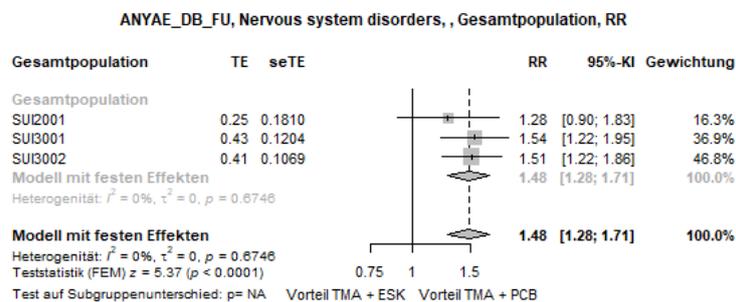
Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems



Quelle: (117)

Abbildung 4-175: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,793$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-175 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,56 [1,34; 1,82] ($p<0,001$).

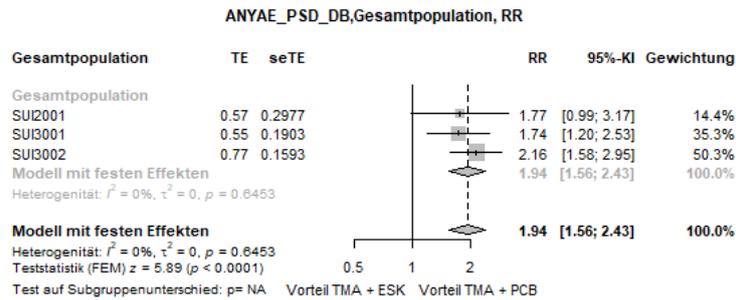


Quelle: (117)

Abbildung 4-176: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Nervensystems innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,793$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-177 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,48 [1,28; 1,71] ($p<0,001$).

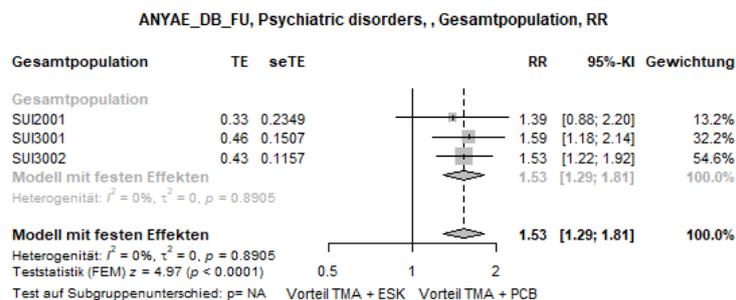
Jegliche UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen



Quelle: (117)

Abbildung 4-177: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,645$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-177 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,94 [1,56; 2,43] ($p<0,001$).

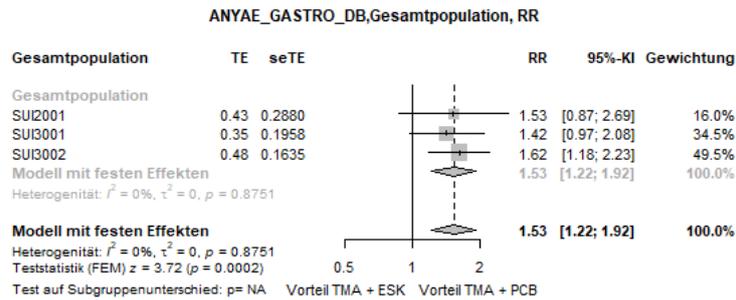


Quelle: (117)

Abbildung 4-178: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Psychiatrische Erkrankungen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,891$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-178 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,53 [1,29; 1,81] ($p<0,001$).

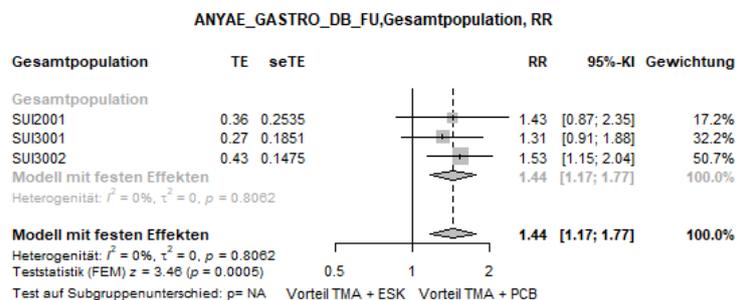
Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



Quelle: (117)

Abbildung 4-179: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,875$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-179 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,53 [1,22; 1,92] ($p<0,001$).

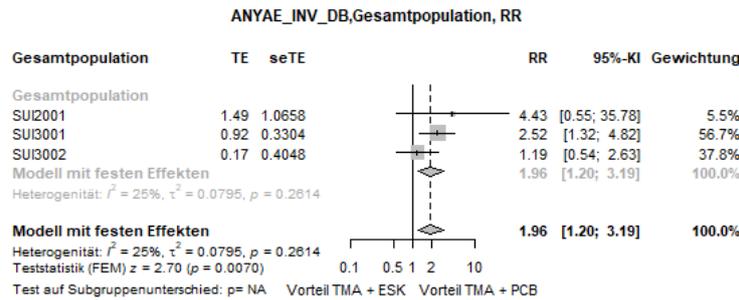


Quelle: (117)

Abbildung 4-180: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,806$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-180 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,44 [1,17; 1,77] ($p=0,001$).

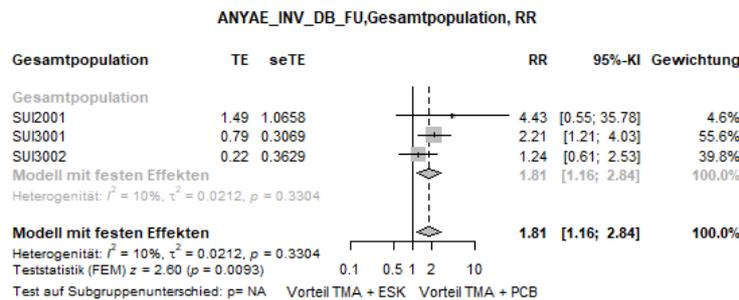
Jegliche UE – SOC Untersuchungen



Quelle: (117)

Abbildung 4-181: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Untersuchungen innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

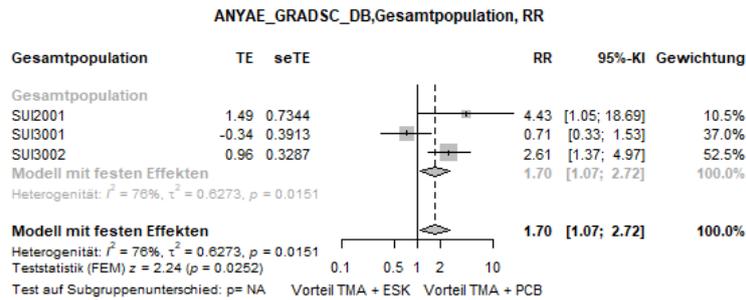
Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Untersuchungen innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,261$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-181 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,96 [1,20; 3,19] ($p=0,007$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-182: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Untersuchungen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

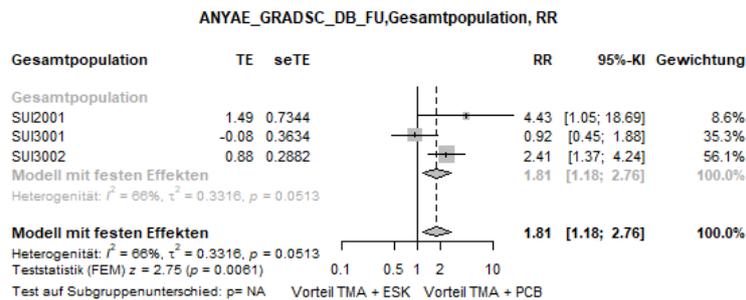
Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Untersuchungen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,330$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-182 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,81 [1,16; 2,84] ($p=0,009$).

Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Quelle: (117)

Abbildung 4-183: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests statistische Heterogenität an ($p=0,015$). Die Bewertung dieses Endpunktes erfolgt deshalb anhand der Ergebnisse aus den Einzelstudien. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-183 dargestellt.

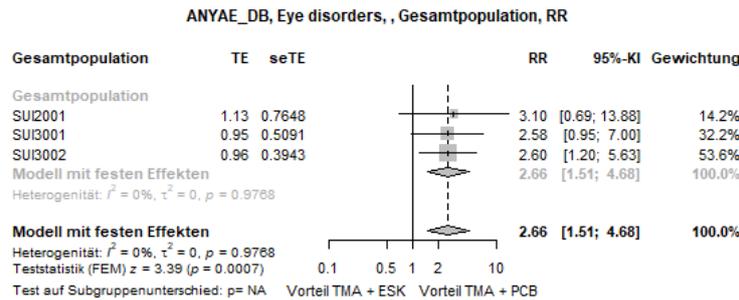


Quelle: (117)

Abbildung 4-184: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,051$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-184 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,81 [1,18; 2,76] ($p=0,006$).

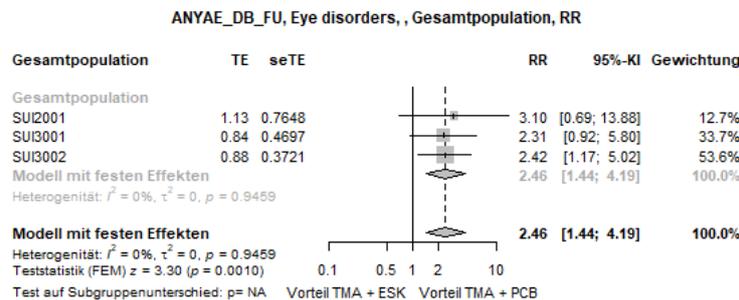
Jegliche UE – SOC Augenerkrankungen



Quelle: (117)

Abbildung 4-185: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Augenerkrankungen innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Augenerkrankungen innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,977$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-185 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,96 [1,20; 3,19] ($p=0,007$).

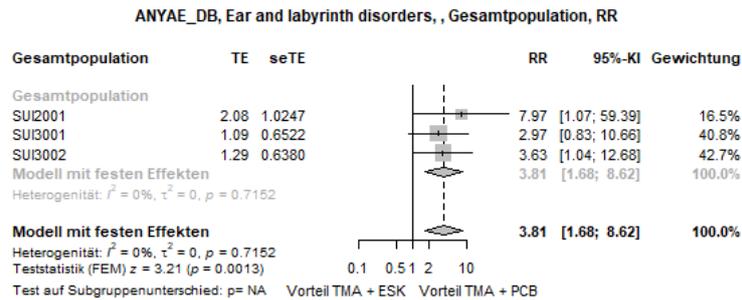


Quelle: (117)

Abbildung 4-186: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Augenerkrankungen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Augenerkrankungen innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,946$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-186 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 2,46 [1,44; 4,19] ($p=0,006$).

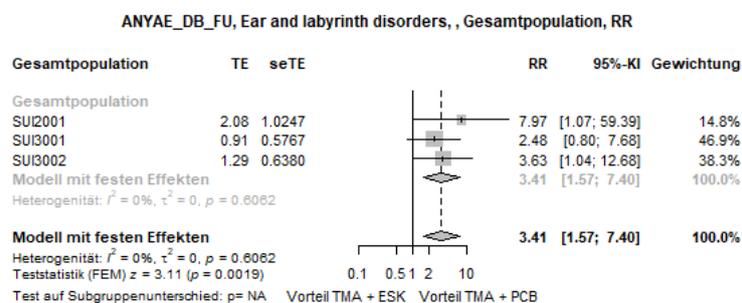
Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths



Quelle: (117)

Abbildung 4-187: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,715$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-185 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 3,81 [1,68; 8,62] ($p=0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-188: Metaanalyse für Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,606$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-184 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 3,41 [1,57; 7,40] ($p=0,002$).

4.3.1.3.1.10.3.3 Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die gepoolte Analyse SUI3001&SUI3002 keine SOC oder PT in der Behandlungsphase, die diese Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	29/227 (12,8%)	22/225 (9,8%)	1,35 [0,75; 2,43] p=0,3144	1,31 [0,77; 2,20] p=0,3159	3,00% [-2,80%; 8,80%] p=0,3131
Suizidversuch	11/227 (4,8%)	6/225 (2,7%)	1,86 [0,68; 5,12] p=0,2239	1,82 [0,68; 4,83] p=0,2311	2,20% [-1,30%; 5,70%] p=0,2220
Suizidgedanken	6/227 (2,6%)	10/225 (4,4%)	0,58 [0,21; 1,63] p=0,3006	0,59 [0,22; 1,61] p=0,3061	-1,80% [-5,20%; 1,60%] p=0,3000
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113)					

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die gepoolte Analyse SUI3001&SUI3002 keine signifikanten SOC oder PT im Gesamtzeitraum.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	22/190 (11,6%)	15/185 (8,1%)	1,48 [0,74; 2,96] p=0,2605	1,43 [0,76; 2,67] p=0,2633	3,50% [-2,50%; 9,50%] p=0,2580
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113)</p>					

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die gepoolte Analyse SUI3001&SUI3002 keine signifikanten SOC oder PT in der Follow-Up Phase.

SUI3001

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die Studie SUI3001 keine SOC oder PT in der Behandlungsphase, die diese Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	16/113 (14,2%)	13/112 (11,6%)	1,26 [0,57; 2,75] p=0,5687	1,22 [0,62; 2,42] p=0,5688	2,60% [-6,20%; 11,30%] p=0,5674
Depression suizidal	7/113 (6,2%)	4/112 (3,6%)	1,78 [0,51; 6,27] p=0,3626	1,73 [0,52; 5,76] p=0,3685	2,60% [-3,00%; 8,20%] p=0,3601
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (114)					

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die Studie SUI3001 keine signifikanten SOC oder PT im Gesamtzeitraum.

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis zu Tag 90 bzw. 81)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	13/101 (12,9%)	9/91 (9,9%)	1,35 [0,55; 3,32] p=0,5184	1,30 [0,58; 2,90] p=0,5193	3,00% [-6,00%; 11,90%] p=0,5143
Depression suizidal	5/101 (5,0%)	3/91 (3,3%)	1,53 [0,35; 6,58] p=0,5679	1,50 [0,37; 6,11] p=0,5701	1,70% [-3,90%; 7,30%] p=0,5627
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (114)</p>					

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die Studie SUI3001 keine signifikanten SOC oder PT in der Follow-Up Phase.

SUI3002

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die Studie SUI3002 keine SOC oder PT in der Behandlungsphase, die diese Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	13/114 (11,4%)	9/113 (8,0%)	1,49 [0,61; 3,63] p=0,3823	1,43 [0,64; 3,22] p=0,3846	3,40% [-4,20%; 11,10%] p=0,3801
Suizidversuch	7/114 (6,1%)	4/113 (3,5%)	1,78 [0,51; 6,27] p=0,3627	1,73 [0,52; 5,76] p=0,3685	2,60% [-3,00%; 8,20%] p=0,3602
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)					

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die Studie SUI3002 keine signifikanten SOC oder PT im Gesamtzeitraum.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	9/89 (10,1%)	6/94 (6,4%)	1,65 [0,56; 4,84] p=0,3593	1,58 [0,59; 4,27] p=0,3630	3,70% [-4,20%; 11,70%] p=0,3596
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)</p>					

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die Studie SUI3002 keine signifikanten SOC oder PT in der Follow-Up Phase.

SUI2001

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	4/35 (11,4%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40% [0,90%; 22,00%] p=0,0336
Suizidgedanken	2/35 (5,7%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-2,00%; 13,40%] p=0,1453
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)</p>					

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die Studie SUI2001 keine signifikanten SOC oder PT in der Behandlungsphase.

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 81)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	5/35 (14,3%)	5/31 (16,1%)	0,87 [0,23; 3,33] p=1,0000	0,89 [0,28; 2,77] p=0,8349	-1,80% [-19,20%; 15,50%] p=0,8353
Suizidgedanken	3/35 (8,6%)	1/31 (3,2%)	2,81 [0,28; 28,54] p=0,7083	2,66 [0,29; 24,24] p=0,3863	5,30% [-5,80%; 16,50%] p=0,3481
Suizidversuch	0/35 (0,0%)	3/31 (9,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,70% [-20,10%; 0,70%] p=0,0684
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)</p>					

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die Studie SUI2001 keine signifikanten SOC oder PT im Gesamtzeitraum.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 81)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	1/27 (3,7%)	4/22 (18,2%)	0,17 [0,02; 1,68] p=0,2348	0,20 [0,02; 1,69] p=0,1409	-14,50% [-32,10%; 3,10%] p=0,1073
Suizidversuch	0/27 (0,0%)	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,60% [-28,00%; 0,70%] p=0,0623
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)</p>					

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT für die Studie SUI2001 keine signifikanten SOC oder PT im Follow-Up Zeitraum.

4.3.1.3.1.10.3.4 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird eine Metaanalyse präsentiert. Die Gegenüberstellung der Studien erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1 und bestätigt deren klinische Homogenität. Die Operationalisierung der SOC und PT weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10).

SOCs und PTs werden metaanalytisch dargestellt, wenn das SOC bzw. PT in der Metaanalyse signifikant ist. Für Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT liegen keine Ereignisse vor, die den Kriterien entsprechen.

4.3.1.3.1.10.3.5 UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT

SUI3001&SUI3002

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	7/227 (3,1%)	3/225 (1,3%)	2,35 [0,60; 9,22] p=0,2064	2,31 [0,61; 8,83] p=0,2200	1,80% [-1,00%; 4,50%] p=0,2043
Dissoziation	3/227 (1,3%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-0,20%; 2,80%] p=0,0812
Depersonalisations-/ Derealisations- störung	2/227 (0,9%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1555
Verwirrtheitszustand	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Halluzination, optisch	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Aggression	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Depression suizidal	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Suizidgedanken	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	4/227 (1,8%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [0,10%; 3,50%] p=0,0436
Übelkeit	2/227 (0,9%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1555

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Dyspepsie	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Parästhesie oral	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Erbrechen	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	4/227 (1,8%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [0,10%; 3,50%] p=0,0436
Schwindelgefühl	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Schwindel orthostatisch	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Kopfschmerz	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Hypästhesie	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Sedation	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Somnolenz	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	3/227 (1,3%)	1/225 (0,4%)	3,00 [0,31; 29,06] p=0,3200	2,97 [0,31; 28,37] p=0,3437	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3179
Beschwerden an der Nase	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Hypästhesie im Pharynxbereich	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Rachenreizung	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Pneumothorax	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Untersuchungen					
Gesamte SOC	2/227 (0,9%)	1/225 (0,4%)	1,99 [0,18; 22,12] p=0,5680	1,98 [0,18; 21,71] p=0,5752	0,40% [-1,10%; 1,90%] p=0,5669
Blutdruck erhöht	2/227 (0,9%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1555
Diastolischer Blutdruck erhöht	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	0/227 (0,0%)	3/225 (1,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30% [-2,80%; 0,20%] p=0,0812
Arrhythmie	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Perikarderguss	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamte SOC	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Hypertransaminasaemia	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population.					
b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					
Quelle: (113)					

Es zeigen sich für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT keine signifikanten SOC oder PT in der Behandlungsphase.

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	7/227 (3,1%)	3/225 (1,3%)	2,35 [0,60; 9,22] p=0,2064	2,31 [0,61; 8,83] p=0,2200	1,80% [-1,00%; 4,50%] p=0,2043
Dissoziation	3/227 (1,3%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30% [-0,20%; 2,80%] p=0,0812
Depersonalisations-/ Derealisations- störung	2/227 (0,9%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1555
Verwirrtheitszustand	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Halluzination, optisch	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Aggression	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Depression suizidal	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Suizidgedanken	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	4/227 (1,8%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [0,10%; 3,50%] p=0,0436
Übelkeit	2/227 (0,9%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1555
Dyspepsie	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Parästhesie oral	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Erbrechen	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	4/227 (1,8%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [0,10%; 3,50%] p=0,0436
Schwindelgefühl	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Schwindel orthostatisch	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Kopfschmerz	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Hypästhesie	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Sedation	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Somnolenz	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	3/227 (1,3%)	1/225 (0,4%)	3,00 [0,31; 29,06] p=0,3200	2,97 [0,31; 28,37] p=0,3437	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3179
Beschwerden an der Nase	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Hypästhesie im Pharynxbereich	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Rachenreizung	1/227 (0,4%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [-0,40%; 1,30%] p=0,3162
Pneumothorax	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Untersuchungen					
Gesamte SOC	2/227 (0,9%)	1/225 (0,4%)	1,99 [0,18; 22,12] p=0,5680	1,98 [0,18; 21,71] p=0,5752	0,40% [-1,10%; 1,90%] p=0,5669
Blutdruck erhöht	2/227 (0,9%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1555
Diastolischer Blutdruck erhöht	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	0/227 (0,0%)	3/225 (1,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30% [-2,80%; 0,20%] p=0,0812
Arrhythmie	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Perikarderguss	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamte SOC	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
Hypertransaminasaemia	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113)</p>					

Es zeigen sich für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT keine signifikanten SOC oder PT im Gesamtzeitraum.

Die Ergebnisse des Gesamtzeitraums sind identisch mit den Ergebnissen der Behandlungsphase, da keine weiteren UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen nach MedDRA SOC und PT, in der Follow-Up Phase auftreten.

SUI3001

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	3/113 (2,7%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [-0,30%; 5,60%] p=0,0792
Schwindelgefühl	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Kopfschmerz	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Hypästhesie	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Sedation	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Somnolenz	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	3/113 (2,7%)	2/112 (1,8%)	1,50 [0,25; 9,15] p=0,6590	1,49 [0,25; 8,73] p=0,6606	0,90% [-3,00%; 4,70%] p=0,6579
Verwirrheitszustand	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Dissoziation	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Halluzination, optisch	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Aggression	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Suizidgedanken	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Untersuchungen					
Gesamte SOC	1/113 (0,9%)	1/112 (0,9%)	0,99 [0,06; 16,04] p=0,9950	0,99 [0,06; 15,65] p=0,9950	0,00% [-2,50%; 2,40%] p=0,9950
Blutdruck erhöht	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Diastolischer Blutdruck erhöht	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Hypästhesie im Pharynxbereich	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamte SOC	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Hypertransaminaemia	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (114)</p>					

Es zeigen sich für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT keine signifikanten SOC oder PT in der Behandlungsphase.

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	3/113 (2,7%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [-0,30%; 5,60%] p=0,0792
Schwindelgefühl	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Kopfschmerz	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Hypästhesie	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Sedation	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Somnolenz	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	3/113 (2,7%)	2/112 (1,8%)	1,50 [0,25; 9,15] p=0,6590	1,49 [0,25; 8,73] p=0,6606	0,90% [-3,00%; 4,70%] p=0,6579
Verwirrheitszustand	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Dissoziation	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Halluzination, optisch	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Aggression	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Suizidgedanken	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Untersuchungen					
Gesamte SOC	1/113 (0,9%)	1/112 (0,9%)	0,99 [0,06; 16,04] p=0,9950	0,99 [0,06; 15,65] p=0,9950	0,00% [-2,50%; 2,40%] p=0,9950
Blutdruck erhöht	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Diastolischer Blutdruck erhöht	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Hypästhesie im Pharynxbereich	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamte SOC	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
Hypertransaminaemia	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (114)</p>					

Es zeigen sich für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT keine signifikanten SOC oder PT im Gesamtzeitraum.

Die Ergebnisse des Gesamtzeitraums sind identisch mit den Ergebnissen der Behandlungsphase, da keine weiteren UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen nach MedDRA SOC und PT, in der Follow-Up Phase auftreten.

SUI3002

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	4/114 (3,5%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [0,10%; 6,90%] p=0,0417
Übelkeit	2/114 (1,8%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
Dyspepsie	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Parästhesie oral	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Erbrechen	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	4/114 (3,5%)	1/113 (0,9%)	4,07 [0,45; 37,02] p=0,1790	3,96 [0,45; 34,93] p=0,2147	2,60% [-1,20%; 6,40%] p=0,1752
Depersonalisations- / Derealisationsstörung	2/114 (1,8%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
Dissoziation	2/114 (1,8%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
Depression suizidal	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	2/114 (1,8%)	1/113 (0,9%)	2,00 [0,18; 22,37] p=0,5671	1,98 [0,18; 21,56] p=0,5741	0,90% [-2,10%; 3,80%] p=0,5654
Beschwerden an der Nase	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Rachenreizung	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Pneumothorax	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
Untersuchungen					
Gesamte SOC	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Blutdruck erhöht	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Schwindel orthostatisch	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	0/114 (0,0%)	2/113 (1,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80% [-4,20%; 0,70%] p=0,1536
Arrhythmie	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
Perikarderguss	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)</p>					

Es zeigen sich für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT keine signifikanten SOC oder PT in der Behandlungsphase.

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	4/114 (3,5%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [0,10%; 6,90%] p=0,0417
Übelkeit	2/114 (1,8%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
Dyspepsie	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Parästhesie oral	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Erbrechen	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	4/114 (3,5%)	1/113 (0,9%)	4,07 [0,45; 37,02] p=0,1790	3,96 [0,45; 34,93] p=0,2147	2,60% [-1,20%; 6,40%] p=0,1752
Depersonalisations-/ Derealisationsstörung	2/114 (1,8%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
Dissoziation	2/114 (1,8%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
Depression suizidal	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	2/114 (1,8%)	1/113 (0,9%)	2,00 [0,18; 22,37] p=0,5671	1,98 [0,18; 21,56] p=0,5741	0,90% [-2,10%; 3,80%] p=0,5654
Beschwerden an der Nase	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Rachenreizung	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Pneumothorax	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
Untersuchungen					
Gesamte SOC	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Blutdruck erhöht	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Schwindel orthostatisch	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	0/114 (0,0%)	2/113 (1,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80% [-4,20%; 0,70%] p=0,1536
Arrhythmie	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
Perikarderguss	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)</p>					

Es zeigen sich für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT keine signifikanten SOC oder PT im Gesamtzeitraum.

Die Ergebnisse des Gesamtzeitraums sind identisch mit den Ergebnissen der Behandlungsphase, da keine weiteren UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen nach MedDRA SOC und PT, in der Follow-Up Phase auftreten.

SUI2001

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	2/35 (5,7%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-2,00%; 13,40%] p=0,1453
Schwindelgefühl	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Geschmacks- störung	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	2/35 (5,7%)	1/31 (3,2%)	1,82 [0,16; 21,09] p=1,0000	1,77 [0,17; 18,60] p=0,6336	2,50% [-7,40%; 12,40%] p=0,6219
Aggression	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Agitiertheit	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Dissoziation	0/35 (0,0%)	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,20% [-9,40%; 3,00%] p=0,3094
Panikattacke	0/35 (0,0%)	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,20% [-9,40%; 3,00%] p=0,3094
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Ventrikuläre Extrasystolen	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Übelkeit	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Dyspnoe	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)</p>					

Es zeigen sich für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT keine signifikanten SOC oder PT in der Behandlungsphase.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 81)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	2/35 (5,7%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-2,00%; 13,40%] p=0,1453
Schwindelgefühl	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Geschmacksstörung	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	2/35 (5,7%)	1/31 (3,2%)	1,82 [0,16; 21,09] p=1,0000	1,77 [0,17; 18,60] p=0,6336	2,50% [-7,40%; 12,40%] p=0,6219
Aggression	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Agitiertheit	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Dissoziative Störung	0/35 (0,0%)	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,20% [-9,40%; 3,00%] p=0,3094
Panikattacke	0/35 (0,0%)	1/31 (3,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,20% [-9,40%; 3,00%] p=0,3094
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Ventrikuläre Extrasystolen	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Übelkeit	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
Dyspnoe	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)</p>					

Es zeigen sich für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT keine signifikanten SOC oder PT im Gesamtzeitraum.

Die Ergebnisse des Gesamtzeitraums sind identisch mit den Ergebnissen der Behandlungsphase, da keine weiteren UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen nach MedDRA SOC und PT, in der Follow-Up Phase auftreten.

4.3.1.3.1.10.3.6 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt UE, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen nach MedDRA SOC und PT, aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier, als Sensitivitätsanalyse zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit zusammengefasst werden können. Die Operationalisierung der SOC und PT weist keine Unterschiede zwischen den Studien auf (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10).

SOCs und PTs werden metaanalytisch dargestellt, wenn das SOC bzw. PT in der Metaanalyse signifikant ist. Für Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC und PT liegen keine Ereignisse vor, die den Kriterien entsprechen.

4.3.1.3.1.10.3.7 UE von besonderem Interesse

Die Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse werden in diesem Abschnitt nicht nach primärer SOC und jeweiligem PT aufgeschlüsselt dargestellt. Handelt es sich bereits um eine SOC oder einen einzelnen PT, dann sind diese in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.3 unter dem entsprechenden Schweregrad aufgeführt. Für alle Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse befindet sich in Anhang 4-H eine Auflistung der unter dem jeweiligen Unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse aggregierten PT, die dann in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.3 unter dem entsprechenden Schweregrad mit den jeweiligen PT aufgeführt sind.

Eine Metaanalyse wird für präspezifizierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt, die sowohl in den Studien SUI3001 und SUI3002 als auch in der Studie SUI2001 präspezifiziert sind. Sich auf SOC- oder PT-Ebene ergebende mögliche Metaanalysen finden sich in dem Abschnitt 4.3.1.3.1.10.3.2

UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential (SUI3001&SUI3002) bzw. Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) (SUI2001)

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential (SUI3001&SUI3002) bzw. Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) (SUI2001) werden jegliche UE, schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase, des Gesamtzeitraums sowie der Follow-Up Phase ausgewertet.

Als UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential (SUI3001&SUI3002) bzw. Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) (SUI2001) werden diejenigen jeglichen UE, schwerwiegenden UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, identifiziert, bei denen das Relative Risiko signifikant ist (p-Wert < 0,05).

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	146/227 (64,3%)	58/225 (25,8%)	5,19 [3,47; 7,77] p<0,0001	2,50 [1,96; 3,18] p<0,0001	38,50% [30,10%; 47,00%] p<0,0001
SUI3001	70/113 (61,9%)	25/112 (22,3%)	5,67 [3,16; 10,17] p<0,0001	2,78 [1,91; 4,04] p<0,0001	39,60% [27,80%; 51,40%] p<0,0001
SUI3002	76/114 (66,7%)	33/113 (29,2%)	4,85 [2,76; 8,51] p<0,0001	2,28 [1,67; 3,13] p<0,0001	37,50% [25,40%; 49,50%] p<0,0001
SUI2001	Es treten keine Ereignisse innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) auf.				
UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] p=0,3152	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
SUI3001	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,3152	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	Es treten keine Ereignisse innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) auf.				
UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	7/227 (3,1%)	1/225 (0,4%)	7,13 [0,87; 58,41] p=0,0336	6,94 [0,86; 55,94] p=0,0689	2,60% [0,20%; 5,10%] p=0,0319
SUI3001	5/113 (4,4%)	1/112 (0,9%)	5,14 [0,59; 44,71] p=0,1009	4,96 [0,59; 41,75] p=0,1410	3,50% [-0,60%; 7,70%] p=0,0971
SUI3002	2/114 (1,8%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
SUI2001	Es treten keine Ereignisse innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) auf.				

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 146 Ereignisse (64,3%) und im Kontrollarm 58 Ereignisse (25,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,19 [3,47; 7,77] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,50 [1,96; 3,18] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=38,50% [30,10%; 47,00%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigt sich im Kontrollarm 1 Ereignis (0,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,1%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,4%). Für das Odds Ratio (OR=7,13 [0,87; 58,41] p=0,0336) und die Risikodifferenz (RD=2,60% [0,20%; 5,10%] p=0,0319) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 70 Ereignisse (61,9%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (22,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,67 [3,16; 10,17] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,78 [1,91; 4,04] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=39,60% [27,80%; 51,40%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigt sich im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 76 Ereignisse (66,7%) und im Kontrollarm 33 Ereignisse (29,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,85 [2,76; 8,51] $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,28 [1,67; 3,13] $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=37,50% [25,40%; 49,50%] $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI2001

In der Studie SUI2001 ist der Endpunkt UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) präspezifiziert. Es treten keine Ereignisse innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) auf (112).

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	147/227 (64,8%)	61/225 (27,1%)	4,94 [3,31; 7,37] p<0,0001	2,39 [1,89; 3,02] p<0,0001	37,60% [29,10%; 46,20%] p<0,0001
SUI3001	70/113 (61,9%)	25/112 (22,3%)	5,67 [3,16; 10,17] p<0,0001	2,78 [1,91; 4,04] p<0,0001	39,60% [27,80%; 51,40%] p<0,0001
SUI3002	77/114 (67,5%)	36/113 (31,9%)	4,45 [2,55; 7,77] p<0,0001	2,12 [1,57; 2,86] p<0,0001	35,70% [23,50%; 47,80%] p<0,0001
SUI2001	Es treten keine Ereignisse innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) auf.				
UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] p=0,9956	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
SUI3001	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,9956	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	Es treten keine Ereignisse innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) auf.				
UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	7/227 (3,1%)	1/225 (0,4%)	7,13 [0,87; 58,41] p=0,0698	6,94 [0,86; 55,94] p=0,0689	2,60% [0,20%; 5,10%] p=0,0319
SUI3001	5/113 (4,4%)	1/112 (0,9%)	5,14 [0,59; 44,71] p=0,2166	4,96 [0,59; 41,75] p=0,1410	3,50% [-0,60%; 7,70%] p=0,0971
SUI3002	2/114 (1,8%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
SUI2001	Es treten keine Ereignisse innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) auf.				

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 147 Ereignisse (64,8%) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (27,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,94 [3,31; 7,37] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,39 [1,89; 3,02] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=37,60% [29,10%; 46,20%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigt sich im Behandlungsarm kein Ereignis und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,4%).

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,1%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,4%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=2,60% [0,20%; 5,10%] p=0,0319).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 70 Ereignisse (61,9%) und im Kontrollarm 25 Ereignisse (22,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,67 [3,16; 10,17] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,78 [1,91; 4,04] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=39,60% [27,80%; 51,40%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 77 Ereignisse (67,5%) und im Kontrollarm 36 Ereignisse (31,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,45 [2,55; 7,77] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,12 [1,57; 2,86] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=35,70% [23,50%; 47,80%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,8%) und im Kontrollarm kein Ereignis.

SUI2001

In der Studie SUI2001 ist der Endpunkt UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) präspezifiziert. Es treten keine Ereignisse innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) auf (112).

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001& SUI3002	9/190 (4,7%)	11/185 (5,9%)	0,79 [0,32; 1,94] p=0,7711	0,80 [0,34; 1,88] p=0,6033	-1,20% [-5,80%; 3,30%] p=0,6028
SUI3001	3/101 (3,0%)	4/91 (4,4%)	0,67 [0,14; 3,06] p=0,8846	0,68 [0,16; 2,94] p=0,6012	-1,40% [-6,80%; 3,90%] p=0,6021

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3002	6/89 (6,7%)	7/94 (7,4%)	0,90 [0,29; 2,78] p=1,0000	0,91 [0,32; 2,59] p=0,8528	-0,70% [-8,10%; 6,70%] p=0,8525
SUI2001	Es treten keine Ereignisse innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) auf.				
UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001&SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	Es treten keine Ereignisse innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) auf.				
UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001&SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	Es treten keine Ereignisse innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) auf.				
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 9 Ereignisse (4,7%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (5,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 3 Ereignisse (3,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (4,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 6 Ereignisse (6,7%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (7,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

In der Studie SUI2001 ist der Endpunkt UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) präspezifiziert. Es treten keine Ereignisse innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) auf (112).

UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck (nur SUI3001 und SUI3002)

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	34/227 (15,0%)	14/225 (6,2%)	2,66 [1,38; 5,10] p=0,0025	2,41 [1,33; 4,36] p=0,0038	8,80% [3,10%; 14,40%] p=0,0022
SUI3001	25/113 (22,1%)	10/112 (8,9%)	2,90 [1,32; 6,36] p=0,0064	2,48 [1,25; 4,92] p=0,0094	13,20% [3,90%; 22,50%] p=0,0054
SUI3002	9/114 (7,9%)	4/113 (3,5%)	2,34 [0,70; 7,82] p=0,1589	2,23 [0,71; 7,03] p=0,1711	4,40% [-1,70%; 10,40%] p=0,1555
UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	2/227 (0,9%)	1/225 (0,4%)	1,99 [0,18; 22,12] p=0,5680	1,98 [0,18; 21,71] p=0,5752	0,40% [-1,10%; 1,90%] p=0,5669
SUI3001	1/113 (0,9%)	1/112 (0,9%)	0,99 [0,06; 16,04] p=0,9950	0,99 [0,06; 15,65] p=0,9950	0,00% [-2,50%; 2,40%] p=0,9950
SUI3002	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 34 Ereignisse (15,0%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (6,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,66 [1,38; 5,10] p=0,0025), das Relative Risiko (RR=2,41 [1,33; 4,36] p=0,0038) und die Risikodifferenz (RD=8,80% [3,10%; 14,40%] p=0,0022) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 25 Ereignisse (22,1%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (8,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,90 [1,32; 6,36] p=0,0064), das Relative Risiko (RR=2,48 [1,25; 4,92] p=0,0094) und die Risikodifferenz (RD=13,20% [3,90%; 22,50%] p=0,0054) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 9 Ereignisse (7,9%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001&SUI3002	36/227 (15,9%)	15/225 (6,7%)	2,64 [1,40; 4,97] p=0,0030	2,38 [1,34; 4,22] p=0,0031	9,20% [3,40%; 15,00%] p=0,0018
SUI3001	25/113 (22,1%)	11/112 (9,8%)	2,61 [1,21; 5,60] p=0,0186	2,25 [1,17; 4,35] p=0,0158	12,30% [2,90%; 21,70%] p=0,0106
SUI3002	11/114 (9,6%)	4/113 (3,5%)	2,91 [0,90; 9,43] p=0,1101	2,73 [0,89; 8,31] p=0,0778	6,10% [-0,30%; 12,50%] p=0,0614
UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001&SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	2/227 (0,9%)	1/225 (0,4%)	1,99 [0,18; 22,12] p=1,0000	1,98 [0,18; 21,71] p=0,5752	0,40% [-1,10%; 1,90%] p=0,5669
SUI3001	1/113 (0,9%)	1/112 (0,9%)	0,99 [0,06; 16,04] p=1,0000	0,99 [0,06; 15,65] p=0,9950	0,00% [-2,50%; 2,40%] p=0,9950
SUI3002	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 36 Ereignisse (15,9%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (6,7%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,64 [1,40; 4,97] p=0,0030), das Relative Risiko (RR=2,38 [1,34; 4,22] p=0,0031) und die Risikodifferenz (RD=9,20% [3,40%; 15,00%] p=0,0018) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 25 Ereignisse (22,1%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (9,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,61 [1,21; 5,60] p=0,0186), das Relative Risiko (RR=2,25 [1,17; 4,35] p=0,0158) und die Risikodifferenz (RD=12,30% [2,90%; 21,70%] p=0,0106) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 11 Ereignisse (9,6%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001&SUI3002	2/190 (1,1%)	3/185 (1,6%)	0,65 [0,11; 3,91] p=0,9749	0,65 [0,11; 3,84] p=0,6338	-0,60% [-2,90%; 1,80%] p=0,6319
SUI3001	0/101 (0,0%)	3/91 (3,3%)	NA [NA; NA] p=0,2092	NA [NA; NA] NA	-3,30% [-7,00%; 0,40%] p=0,0782
SUI3002	2/89 (2,2%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,30%] p=0,1526
UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001&SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001&SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,1%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (1,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Kontrollarm 3 Ereignisse (3,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (2,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

UE von besonderem Interesse – • erhöhte Herzfrequenz (nur SUI3001 und SUI3002)

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001&SUI3002	7/227 (3,1%)	2/225 (0,9%)	3,55 [0,73; 17,27] p=0,0953	3,47 [0,73; 16,52] p=0,1182	2,20% [-0,40%; 4,80%] p=0,0931
SUI3001	5/113 (4,4%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [0,60%; 8,20%] p=0,0222
SUI3002	2/114 (1,8%)	2/113 (1,8%)	0,99 [0,14; 7,16] p=0,9929	0,99 [0,14; 6,92] p=0,9929	0,00% [-3,40%; 3,40%] p=0,9929
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001&SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Therapieabbruch führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001&SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,1%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,8%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	7/227 (3,1%)	4/225 (1,8%)	1,76 [0,51; 6,09] p=0,5539	1,73 [0,51; 5,84] p=0,3741	1,30% [-1,50%; 4,10%] p=0,3666
SUI3001	5/113 (4,4%)	1/112 (0,9%)	5,14 [0,59; 44,71] p= 0,2166	4,96 [0,59; 41,75] p= 0,1410	3,5% [-0,6%; 7,7%] p=0,0971
SUI3002	2/114 (1,8%)	3/113 (2,7%)	0,65 [0,11; 3,99] p=0,9917	0,66 [0,11; 3,88] p=0,6464	-0,90% [-4,70%; 2,90%] p=0,6441
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,1%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,8%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	2/185 (1,1%)	NA [NA; NA] p=0,4854	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,60%; 0,40%] p=0,1550
SUI3001	0/101 (0,0%)	1/91 (1,1%)	NA [NA; NA] p=0,9479	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,20%; 1,00%] p=0,3146
SUI3002	0/89 (0,0%)	1/94 (1,1%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,10%; 1,00%] p=0,3147

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigt sich im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigt sich im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit (nur SUI3001 und SUI3002)

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	3/227 (1,3%)	2/225 (0,9%)	1,49 [0,25; 9,02] p=0,6605	1,49 [0,25; 8,81] p=0,6623	0,40% [-1,50%; 2,40%] p=0,6598
SUI3001	2/113 (1,8%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
SUI3002	1/114 (0,9%)	2/113 (1,8%)	0,49 [0,04; 5,49] p=0,5568	0,50 [0,05; 5,39] p=0,5642	-0,90% [-3,90%; 2,10%] p=0,5562
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 3 Ereignisse (1,3%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	5/227 (2,2%)	4/225 (1,8%)	1,24 [0,33; 4,70] p=1,0000	1,24 [0,34; 4,55] p=0,7470	0,40% [-2,10%; 3,00%] p=0,7463
SUI3001	3/113 (2,7%)	1/112 (0,9%)	3,03 [0,31; 29,55] p=0,6283	2,97 [0,31; 28,16] p=0,3421	1,80% [-1,70%; 5,20%] p=0,3151
SUI3002	2/114 (1,8%)	3/113 (2,7%)	0,65 [0,11; 3,99] p=0,9917	0,66 [0,11; 3,88] p=0,6464	-0,90% [-4,70%; 2,90%] p=0,6441
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (2,2%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - kardiovaskuläre Sicherheit - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,8%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (2,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001& SUI3002	2/190 (1,1%)	2/185 (1,1%)	0,97 [0,14; 6,98] p=1,0000	0,97 [0,14; 6,84] p=0,9786	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9786
SUI3001	1/101 (1,0%)	1/91 (1,1%)	0,90 [0,06; 14,60] p=1,0000	0,90 [0,06; 14,20] p=0,9409	-0,10% [-3,00%; 2,80%] p=0,9411
SUI3002	1/89 (1,1%)	1/94 (1,1%)	1,06 [0,07; 17,16] p=1,0000	1,06 [0,07; 16,63] p=0,9690	0,10% [-3,00%; 3,10%] p=0,9690
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001 & SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,1%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (1,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (1,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo

Tabelle 4-164: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	114/227 (50,2%)	35/225 (15,6%)	5,48 [3,51; 8,54] p<0,0001	3,23 [2,32; 4,49] p<0,0001	34,70% [26,60%; 42,70%] p<0,0001
SUI3001	52/113 (46,0%)	13/112 (11,6%)	6,49 [3,27; 12,90] p<0,0001	3,96 [2,29; 6,86] p<0,0001	34,40% [23,50%; 45,30%] p<0,0001
SUI3002	62/114 (54,4%)	22/113 (19,5%)	4,93 [2,72; 8,93] p<0,0001	2,79 [1,85; 4,21] p<0,0001	34,90% [23,20%; 46,60%] p<0,0001
SUI2001	16/35 (45,7%)	4/31 (12,9%)	5,68 [1,64; 19,70] p=0,0074	3,54 [1,33; 9,47] p=0,0117	32,8% [12,5%; 53,1%] p=0,0015
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	2/227 (0,9%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1555

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3001	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
SUI3002	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
SUI2001	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Quelle: (113-116)

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 114 Ereignisse (50,2%) und im Kontrollarm 35 Ereignisse (15,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,48 [3,51; 8,54] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=3,23 [2,32; 4,49] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=34,70% [26,60%; 42,70%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,9%).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 52 Ereignisse (46,0%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (11,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,49 [3,27; 12,90] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=3,96 [2,29; 6,86] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=34,40% [23,50%; 45,30%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 62 Ereignisse (54,4%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (19,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,93 [2,72; 8,93] $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=2,79 [1,85; 4,21] $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=34,90% [23,20%; 46,60%] $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%).

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 16 Ereignisse (45,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (12,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,68 [1,64; 19,70] $p=0,0074$), das Relative Risiko (RR=3,54 [1,33; 9,47] $p=0,0117$) und die Risikodifferenz (RD=32,80% [12,5%; 53,1%] $p=0,0015$) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,9%).

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	115/227 (50,7%)	38/225 (16,9%)	5,05 [3,27; 7,81] p<0,0001	3,00 [2,18; 4,12] p<0,0001	33,80% [25,60%; 41,90%] p<0,0001
SUI3001	53/113 (46,9%)	14/112 (12,5%)	6,18 [3,16; 12,09] p<0,0001	3,75 [2,21; 6,36] p<0,0001	34,40% [23,30%; 45,50%] p<0,0001
SUI3002	62/114 (54,4%)	24/113 (21,2%)	4,42 [2,47; 7,91] p<0,0001	2,56 [1,73; 3,79] p<0,0001	33,10% [21,30%; 45,00%] p<0,0001
SUI2001	17/35 (48,6%)	5/31 (16,1%)	4,91 [1,53; 15,73] p=0,0102	3,01 [1,26; 7,20] p=0,0132	32,40% [11,40%; 53,50%] p=0,0025
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	2/227 (0,9%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1555
SUI3001	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
SUI3002	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI2001	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.
ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus
Quelle: (113-116)

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 115 Ereignisse (50,7%) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (16,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,05 [3,27; 7,81] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=3,00 [2,18; 4,12] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=33,80% [25,60%; 41,90%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,9%).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 53 Ereignisse (46,9%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (12,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,18 [3,16; 12,09] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=3,75 [2,21; 6,36] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=34,40% [23,30%; 45,50%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 62 Ereignisse (54,4%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (21,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,42 [2,47; 7,91] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,56 [1,73; 3,79] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=33,10% [21,30%; 45,00%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,9%).

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 81) zeigen sich im Behandlungsarm 17 Ereignisse (48,6%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (16,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,91 [1,53; 15,73] p=0,0102), das Relative Risiko (RR=3,01 [1,26; 7,20] p=0,0132) und die Risikodifferenz (RD=32,40% [11,40%; 53,50%] p=0,0025) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,9%).

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001& SUI3002	2/190 (1,1%)	8/185 (4,3%)	0,24 [0,05; 1,12] p=0,0958	0,24 [0,05; 1,13] p=0,0714	-3,30% [-6,50%; 0,00%] p=0,0499
SUI3001	1/101 (1,0%)	4/91 (4,4%)	0,22 [0,02; 1,98] p=0,3068	0,23 [0,03; 1,98] p=0,1788	-3,40% [-8,00%; 1,20%] p=0,1497
SUI3002	1/89 (1,1%)	4/94 (4,3%)	0,26 [0,03; 2,33] p=0,4032	0,26 [0,03; 2,32] p=0,2295	-3,10% [-7,80%; 1,50%] p=0,1850
SUI2001	1/27 (3,7%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-3,40%; 10,80%] p=0,3082
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.

ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Quelle: (113-116)

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,1%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (4,3%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-3,30% [-6,50%; 0,00%] p=0,0499).

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (4,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (1,1%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (4,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse.

UE von besonderem Interesse – Beeinträchtigung der Kognition***SUI3001&SUI3002***

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Beeinträchtigung der Kognition zeigen sich in der Behandlungsphase, im Gesamtzeitraum und in der Follow-Up Phase keine Ereignisse (39, 40).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Beeinträchtigung der Kognition zeigen sich in der Behandlungsphase, im Gesamtzeitraum und in der Follow-Up Phase keine Ereignisse (39).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Beeinträchtigung der Kognition zeigen sich in der Behandlungsphase, im Gesamtzeitraum und in der Follow-Up Phase keine Ereignisse (40).

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Beeinträchtigung der Kognition zeigen sich in der Behandlungsphase, im Gesamtzeitraum und in der Follow-Up Phase keine Ereignisse (112).

UE von besonderem Interesse – Zystitis

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001&SUI3002	7/227 (3,1%)	2/225 (0,9%)	3,55 [0,73; 17,27] p=0,0953	3,47 [0,73; 16,52] p=0,1182	2,20% [-0,40%; 4,80%] p=0,0931
SUI3001	2/113 (1,8%)	1/112 (0,9%)	2,00 [0,18; 22,38] p=0,5672	1,98 [0,18; 21,55] p=0,5741	0,90% [-2,10%; 3,90%] p=0,5655
SUI3002	5/114 (4,4%)	1/113 (0,9%)	5,14 [0,59; 44,69] p=0,1009	4,96 [0,59; 41,76] p=0,1410	3,50% [-0,60%; 7,60%] p=0,0972
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001&SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001&SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Quelle: (113-116)

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,1%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,8%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich insgesamt keine Ereignisse (112).

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Zystitis – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001&SUI3002	8/227 (3,5%)	2/225 (0,9%)	4,07 [0,86; 19,40] p=0,1086	3,96 [0,85; 18,47] p=0,0793	2,60% [-0,10%; 5,30%] p=0,0552
SUI3001	2/113 (1,8%)	1/112 (0,9%)	2,00 [0,18; 22,38] p=1,0000	1,98 [0,18; 21,55] p=0,5741	0,90% [-2,10%; 3,90%] p=0,5655
SUI3002	6/114 (5,3%)	1/113 (0,9%)	6,22 [0,74; 52,54] p=0,1220	5,95 [0,73; 48,61] p=0,0962	4,40% [-0,10%; 8,80%] p=0,0537
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001&SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 8 Ereignisse (3,5%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (1,8%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 6 Ereignisse (5,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse (112).

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001&SUI3002	1/190 (0,5%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,60%] p=0,3160
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	1/89 (1,1%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,10%; 3,30%] p=0,3146
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001&SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001&SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.
ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus
Quelle: (113-116)

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignisse (0,5%).

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignisse (1,1%).

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse (112).

UE von besonderem Interesse – Angst

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	30/227 (13,2%)	20/225 (8,9%)	1,56 [0,86; 2,84] p=0,1430	1,49 [0,87; 2,54] p=0,1461	4,30% [-1,40%; 10,10%] p=0,1413
SUI3001	8/113 (7,1%)	12/112 (10,7%)	0,63 [0,25; 1,62] p=0,3392	0,66 [0,28; 1,55] p=0,3425	-3,60% [-11,10%; 3,80%] p=0,3375
SUI3002	22/114 (19,3%)	8/113 (7,1%)	3,14 [1,33; 7,39] p=0,0067	2,73 [1,27; 5,87] p=0,0103	12,20% [3,60%; 20,90%] p=0,0056
SUI2001	6/35 (17,1%)	1/31 (3,2%)	6,21 [0,70; 54,78] p= 0,1465	5,31 [0,68; 41,74] 0,1122	13,9% [-0,0% ; 27,9%] p=0,0505
UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 30 Ereignisse (13,2%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (8,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 8 Ereignisse (7,1%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (10,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 22 Ereignisse (19,3%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (7,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,14 [1,33; 7,39] p=0,0067), das Relative Risiko (RR=2,73 [1,27; 5,87] p=0,0103) und die Risikodifferenz (RD=12,20% [3,60%; 20,90%] p=0,0056) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 6 Ereignisse (17,1%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (3,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=6,21 [0,70; 54,78] p=0,1465), das Relative Risiko (RR=5,31 [0,68; 41,74] p=0,1122) und die Risikodifferenz (RD=13,90% [0,0%; 27,90%] p=0,0505) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	38/227 (16,7%)	39/225 (17,3%)	0,96 [0,59; 1,57] p=0,9659	0,97 [0,64; 1,45] p=0,8668	-0,60% [-7,50%; 6,30%] p=0,8668
SUI3001	10/113 (8,8%)	19/112 (17,0%)	0,48 [0,21; 1,07] p=0,1047	0,52 [0,25; 1,07] p=0,0764	-8,10% [-16,80%; 0,60%] p=0,0676
SUI3002	28/114 (24,6%)	20/113 (17,7%)	1,51 [0,79; 2,88] p=0,2697	1,39 [0,83; 2,31] p=0,2092	6,90% [-3,70%; 17,40%] p=0,2037
SUI2001	7/35 (20,0%)	1/31 (3,2%)	7,50 [0,87; 64,88] p=0,0808	6,20 [0,81; 47,62] p=0,0794	16,80% [2,10%; 31,40%] p=0,0247
UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.
ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus
Quelle: (113-116)

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 38 Ereignisse (16,7%) und im Kontrollarm 39 Ereignisse (17,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 10 Ereignisse (8,8%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (17,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 28 Ereignisse (24,6%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (17,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 81) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (3,2%). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=16,80% [2,10%; 31,40%] p=0,0247).

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001& SUI3002	13/190 (6,8%)	22/185 (11,9%)	0,54 [0,27; 1,12] p=0,1321	0,58 [0,30; 1,11] p=0,0982	-5,00% [-10,90%; 0,80%] p=0,0927
SUI3001	3/101 (3,0%)	9/91 (9,9%)	0,28 [0,07; 1,06] p=0,0912	0,30 [0,08; 1,08] p=0,0646	-6,90% [-13,90%; 0,10%] p=0,0517
SUI3002	10/89 (11,2%)	13/94 (13,8%)	0,79 [0,33; 1,90] p=0,7613	0,81 [0,38; 1,76] p=0,5978	-2,60% [-12,20%; 7,00%] p=0,5956
SUI2001	1/27 (3,7%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-3,40%; 10,80%] p=0,3082
UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 13 Ereignisse (6,8%) und im Kontrollarm 22 Ereignisse (11,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 3 Ereignisse (3,0%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (9,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 10 Ereignisse (11,2%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (13,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignisse (3,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse.

UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE (nur SUI3001 und SUI3002)

Tabelle 4-173: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	166/227 (73,1%)	86/225 (38,2%)	4,40 [2,95; 6,55] p<0,0001	1,91 [1,59; 2,30] p<0,0001	34,90% [26,30%; 43,50%] p<0,0001
SUI3001	78/113 (69,0%)	42/112 (37,5%)	3,71 [2,14; 6,45] p<0,0001	1,84 [1,41; 2,41] p<0,0001	31,50% [19,20%; 43,90%] p<0,0001
SUI3002	88/114 (77,2%)	44/113 (38,9%)	5,31 [2,98; 9,46] p<0,0001	1,98 [1,54; 2,55] p<0,0001	38,30% [26,40%; 50,10%] p<0,0001

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	8/227 (3,5%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [1,10%; 5,90%] p=0,0040
SUI3001	3/113 (2,7%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [-0,30%; 5,60%] p=0,0792
SUI3002	5/114 (4,4%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [0,60%; 8,10%] p=0,0222
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 166 Ereignisse (73,1%) und im Kontrollarm 86 Ereignisse (38,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,40 [2,95; 6,55] p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,91 [1,59; 2,30] p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=34,90% [26,30%; 43,50%] p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 8 Ereignisse (3,5%).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 78 Ereignisse (69,0%) und im Kontrollarm 42 Ereignisse (37,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,71 [2,14; 6,45] $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,84 [1,41; 2,41] $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=31,50% [19,20%; 43,90%] $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,4%).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 88 Ereignisse (77,2%) und im Kontrollarm 44 Ereignisse (38,9%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=5,31 [2,98; 9,46] $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,98 [1,54; 2,55] $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=38,30% [26,40%; 50,10%] $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 8 Ereignisse (3,5%).

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	167/227 (73,6%)	99/225 (44,0%)	3,54 [2,39; 5,26] p<0,0001	1,67 [1,42; 1,98] p<0,0001	29,60% [20,90%; 38,20%] p<0,0001
SUI3001	78/113 (69,0%)	49/112 (43,8%)	2,87 [1,66; 4,95] p=0,0002	1,58 [1,24; 2,01] p=0,0002	25,30% [12,70%; 37,80%] p<0,0001
SUI3002	89/114 (78,1%)	50/113 (44,2%)	4,49 [2,52; 8,00] p<0,0001	1,76 [1,40; 2,22] p<0,0001	33,80% [21,90%; 45,70%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/113 (0,0%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/114 (0,0%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001& SUI3002	8/227 (3,5%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [1,10%; 5,90%] p=0,0040
SUI3001	3/113 (2,7%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,7% [-0,3%; 5,6%] p=0,0792
SUI3002	5/114 (4,4%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [0,60%; 8,10%] p=0,0222
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 167 Ereignisse (73,6%) und im Kontrollarm 99 Ereignisse (44,0%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,54 [2,39; 5,26] $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,67 [1,42; 1,98] $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=29,60% [20,90%; 38,20%] $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE –UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 8 Ereignisse (3,5%).

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 78 Ereignisse (69,0%) und im Kontrollarm 49 Ereignisse (43,8%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,87 [1,66; 4,95] $p=0,0002$), das Relative Risiko (RR=1,58 [1,24; 2,01] $p=0,0002$) und die Risikodifferenz (RD=25,30% [12,70%; 37,80%] $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,7%).

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 89 Ereignisse (78,1%) und im Kontrollarm 50 Ereignisse (44,2%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,49 [2,52; 8,00] $p<0,0001$), das Relative Risiko (RR=1,76 [1,40; 2,22] $p<0,0001$) und die Risikodifferenz (RD=33,80% [21,90%; 45,70%] $p<0,0001$) signifikante Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) zeigten sich im Behandlungsarm 5 Ereignisse (4,4%).

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001& SUI3002	19/190 (10,0%)	26/185 (14,1%)	0,68 [0,36; 1,28] p=0,2942	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2301	-4,10% [-10,60%; 2,50%] p=0,2271
SUI3001	7/101 (6,9%)	12/91 (13,2%)	0,49 [0,18; 1,30] p=0,2272	0,53 [0,22; 1,28] p=0,1557	-6,30% [-14,80%; 2,30%] p=0,1508
SUI3002	12/89 (13,5%)	14/94 (14,9%)	0,89 [0,39; 2,05] p=0,9523	0,91 [0,44; 1,85] p=0,7849	-1,40% [-11,50%; 8,70%] p=0,7844
UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-115)					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 19 Ereignisse (10,0%) und im Kontrollarm 26 Ereignisse (14,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (6,9%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (13,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 12 Ereignisse (13,5%) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (14,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich keine Ereignisse.

UE von besonderem Interesse – Sedierung (nur SUI2001)

Tabelle 4-176: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI2001	6/35 (17,1%)	2/31 (6,5%)	3,00 [0,56; 16,11] p=0,3436	2,66 [0,58; 12,22] p=0,2093	10,7% [-4,50%; 25,90%] p=0,1677
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)					

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 6 Ereignisse (17,1%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (6,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,00 [0,56; 16,11] p=0,3436), das Relative Risiko (RR=2,66 [0,58; 12,22] p=0,2093) und die Risikodifferenz (10,7% [-4,50%; 25,90%] p=0,1677) keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 81)					
SUI2001	7/35 (20,0%)	2/31 (6,5%)	3,63 [0,69; 18,97] p=0,2122	3,10 [0,69; 13,83] p=0,1381	13,5% [-2,30%; 29,40%] p=0,0933
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 81)					
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 81)					
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)					

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (20,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (6,5%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,63 [0,69; 18,97] p=0,2122), das Relative Risiko (RR=3,10 [0,69; 13,83] p=0,1381) und die Risikodifferenz (13,5% [-2,30%; 29,40%] p=0,0933) keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)					
SUI2001	1/27 (3,7%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,7% [-3,4%; 10,8%] p=0,3082
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)					
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)					
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (116)					

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) zeigt sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,7%) und im Kontrollarm kein Ereignis. Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) zeigen sich keine Ereignisse.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) zeigen sich keine Ereignisse.

UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	17/227 (7,5%)	17/225 (7,6%)	0,99 [0,49; 1,99] p=0,9786	0,99 [0,52; 1,89] p=0,9786	-0,10% [-4,90%; 4,80%] p=0,9786
SUI3001	7/113 (6,2%)	7/112 (6,3%)	0,99 [0,34; 2,92] p=0,9863	0,99 [0,36; 2,73] p=0,9863	-0,10% [-6,40%; 6,30%] p=0,9863
SUI3002	10/114 (8,8%)	10/113 (8,8%)	0,99 [0,40; 2,48] p=0,9836	0,99 [0,43; 2,29] p=0,9835	-0,10% [-7,50%; 7,30%] p=0,9835
SUI2001	2/35 (5,7%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-2,00%; 13,4%] p=0,1453
UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	7/227 (3,1%)	8/225 (3,6%)	0,86 [0,31; 2,42] p=0,7797	0,87 [0,32; 2,35] p=0,7797	-0,50% [-3,80%; 2,80%] p=0,7795
SUI3001	3/113 (2,7%)	4/112 (3,6%)	0,74 [0,16; 3,37] p=0,6928	0,74 [0,17; 3,25] p=0,6933	-0,90% [-5,50%; 3,60%] p=0,6922
SUI3002	4/114 (3,5%)	4/113 (3,5%)	0,99 [0,24; 4,06] p=0,9899	0,99 [0,25; 3,87] p=0,9899	0,00% [-4,80%; 4,80%] p=0,9899
SUI2001	2/35 (5,7%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-2,00%; 13,40%] p=0,1453
UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	2/225 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,1550	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,10%; 0,30%] p=0,1554
SUI3001	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,3152	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3002	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,3152	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus
Quelle: (113-116)

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 17 Ereignisse (7,5%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (7,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (3,1%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (3,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (6,2%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (6,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 3 Ereignisse (2,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigt sich im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 10 Ereignisse (8,8%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (8,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 4 Ereignisse (3,5%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (3,5%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigt sich im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (5,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (5,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	34/227 (15,0%)	32/225 (14,2%)	1,06 [0,63; 1,79] p=0,9251	1,05 [0,67; 1,65] p=0,8201	0,80% [-5,80%; 7,30%] p=0,8200
SUI3001	18/113 (15,9%)	15/112 (13,4%)	1,23 [0,58; 2,57] p=0,7275	1,19 [0,63; 2,24] p=0,5915	2,50% [-6,70%; 11,80%] p=0,5904
SUI3002	16/114 (14,0%)	17/113 (15,0%)	0,92 [0,44; 1,93] p=0,9780	0,93 [0,50; 1,75] p=0,8293	-1,00% [-10,20%; 8,20%] p=0,8292
SUI2001	4/35 (11,4%)	5/31 (16,1%)	0,67 [0,16; 2,76] p=0,8416	0,71 [0,21; 2,41] p=0,5808	-4,70% [-21,40%; 12,00%]] p=0,5811
UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	24/227 (10,6%)	20/225 (8,9%)	1,21 [0,65; 2,26] p=0,6567	1,19 [0,68; 2,09] p=0,5466	1,70% [-3,80%; 7,10%] p=0,5457
SUI3001	13/113 (11,5%)	11/112 (9,8%)	1,19 [0,51; 2,79] p=0,8476	1,17 [0,55; 2,50] p=0,6830	1,70% [-6,40%; 9,70%] p=0,6824
SUI3002	11/114 (9,6%)	9/113 (8,0%)	1,23 [0,49; 3,10] p=0,8317	1,21 [0,52; 2,81] p=0,6550	1,70% [-5,70%; 9,10%] p=0,6541
SUI2001	3/35 (8,6%)	4/31 (12,9%)	0,63 [0,13; 3,08] p=0,8614	0,66 [0,16; 2,74] p=0,5715	-4,30% [-19,30%; 10,70%]] p=0,5716
UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3001& SUI3002	0/227 (0,0%)	2/225 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,4945	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,10%; 0,30%] p=0,1554

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3001	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,9956	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
SUI3002	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,9956	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
SUI2001	0/35 (0,0%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.
*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.
ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus
Quelle: (113-116)

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 34 Ereignisse (15,0%) und im Kontrollarm 32 Ereignisse (14,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 24 Ereignisse (10,6%) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (8,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) zeigen sich im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 18 Ereignisse (15,9%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (13,4%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 13 Ereignisse (11,5%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (9,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) zeigt sich im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 16 Ereignisse (14,0%) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (15,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich im Behandlungsarm 11 Ereignisse (9,6%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (8,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigt sich im Kontrollarm 1 Ereignis (0,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 81) zeigen sich im Behandlungsarm 4 Ereignisse (11,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (16,1%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 81) zeigen sich im Behandlungsarm 3 Ereignisse (8,6%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (12,9%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

Tabelle 4-181: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001& SUI3002	21/190 (11,1%)	19/185 (10,3%)	1,09 [0,56; 2,09] p=0,9383	1,08 [0,60; 1,93] p=0,8062	0,80% [-5,50%; 7,00%] p=0,8061
SUI3001	12/101 (11,9%)	10/91 (11,0%)	1,09 [0,45; 2,66] p=1,0000	1,08 [0,49; 2,38] p=0,8464	0,90% [-8,10%; 9,90%] p=0,8460
SUI3002	9/89 (10,1%)	9/94 (9,6%)	1,06 [0,40; 2,81] p=1,0000	1,06 [0,44; 2,54] p=0,9028	0,50% [-8,10%; 9,20%] p=0,9029
SUI2001	2/27 (7,4%)	5/22 (22,7%)	0,27 [0,05; 1,57] p=0,2661	0,33 [0,07; 1,52] p=0,1537	-15,30% [-35,40%; 4,80%] p=0,1353
UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001& SUI3002	17/190 (8,9%)	13/185 (7,0%)	1,30 [0,61; 2,76] p=0,6217	1,27 [0,64; 2,55] p=0,4945	1,90% [-3,60%; 7,40%] p=0,4922
SUI3001	10/101 (9,9%)	8/91 (8,8%)	1,14 [0,43; 3,03] p=0,9905	1,13 [0,46; 2,73] p=0,7924	1,10% [-7,10%; 9,30%] p=0,7916
SUI3002	7/89 (7,9%)	5/94 (5,3%)	1,52 [0,46; 4,98] p=0,6918	1,48 [0,49; 4,49] p=0,4900	2,50% [-4,70%; 9,70%] p=0,4883
SUI2001	1/27 (3,7%)	4/22 (18,2%)	0,17 [0,02; 1,68] p=0,2348	0,20 [0,02; 1,69] p=0,1409	-14,50% [-32,10%; 3,10%] p=0,1073

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90*)					
SUI3001& SUI3002	0/190 (0,0%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3001	0/101 (0,0%)	0/91 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI3002	0/89 (0,0%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
SUI2001	0/27 (0,0%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 21 Ereignisse (11,1%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (10,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 17 Ereignisse (8,9%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (7,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 10 Ereignisse (9,9%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (8,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 12 Ereignisse (11,9%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (11,0%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI3002

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 9 Ereignisse (10,1%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (9,6%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) zeigen sich im Behandlungsarm 7 Ereignisse (7,9%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (5,3%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90) zeigen sich keine Ereignisse.

SUI2001

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) zeigen sich im Behandlungsarm 2 Ereignisse (7,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (22,7%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

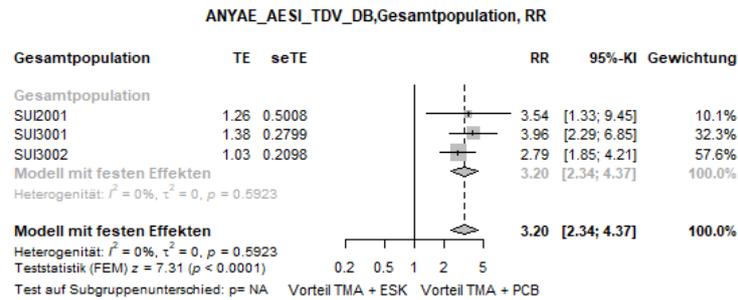
Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81) zeigen sich im Behandlungsarm 1 Ereignis (3,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (18,2%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 81) zeigen sich keine Ereignisse.

4.3.1.3.1.10.3.8 Metaanalyse (Sensitivitätsanalyse) – UE von besonderem Interesse

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

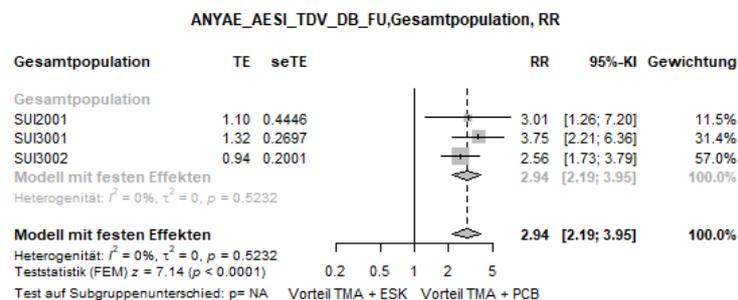
Der Endpunkt UE von besonderem Interesse, aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wird hier, als Sensitivitätsanalyse metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 einander gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt, dass die drei Studien klinisch homogen sind und damit zusammengefasst werden können. Die Endpunkte UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo, UE von besonderem Interesse – Angst und UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität sind in allen drei Studien identisch operationalisiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo

Quelle: (117)

Abbildung 4-189: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

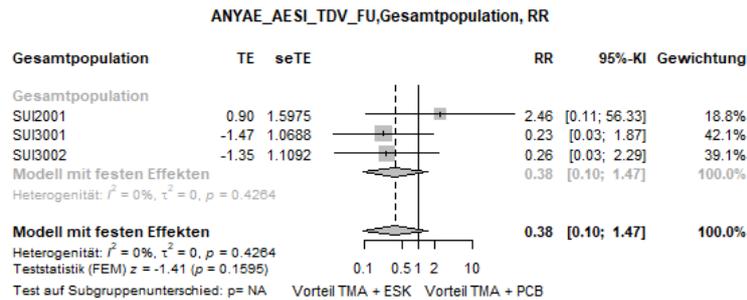
Für den Endpunkt Jegliche UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,592$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-189 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 3,20 [2,34; 4,37] ($p<0,001$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-190: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,523$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-190 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 2,94 [2,19; 3,95] ($p<0,001$).

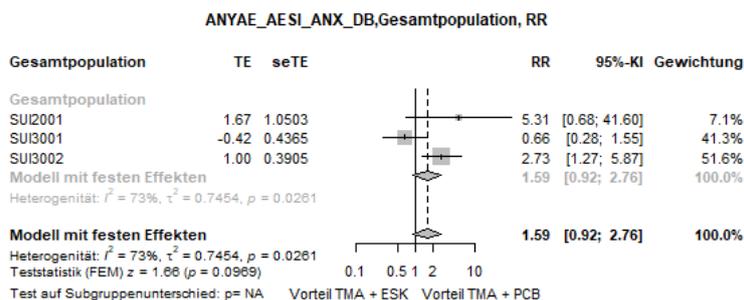


Quelle: (117)

Abbildung 4-191: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Jegliche UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,426$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-191 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,38 [0,10; 1,47] ($p=0,160$).

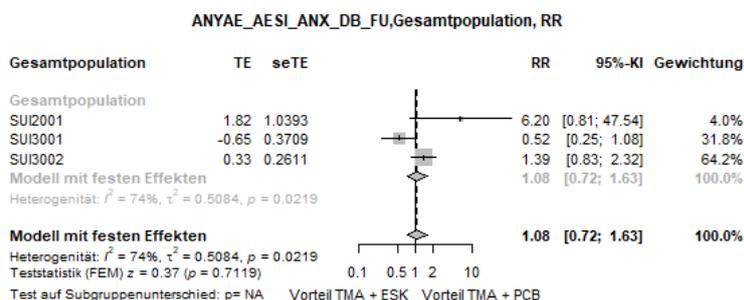
UE von besonderem Interesse – Angst



Quelle: (117)

Abbildung 4-192: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – Angst innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

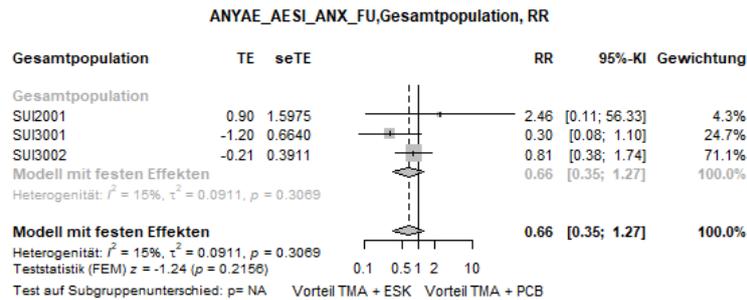
Für den Endpunkt für Jegliche UE von besonderem Interesse – Angst innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,026$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-192 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,59 [0,92; 2,76] ($p=0,097$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-193: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – Angst innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

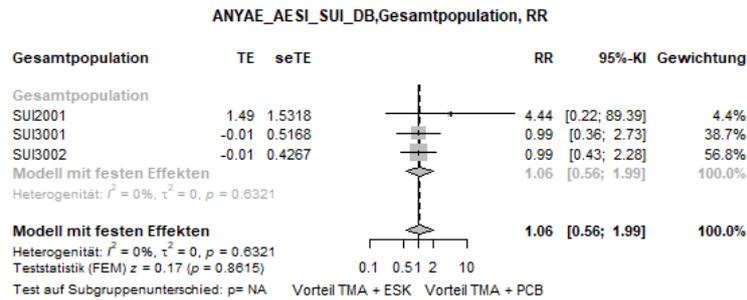
Für den Endpunkt Jegliche UE von besonderem Interesse – Angst innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,022$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-193 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,08 [0,72; 1,63] ($p=0,712$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-194: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – Angst innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

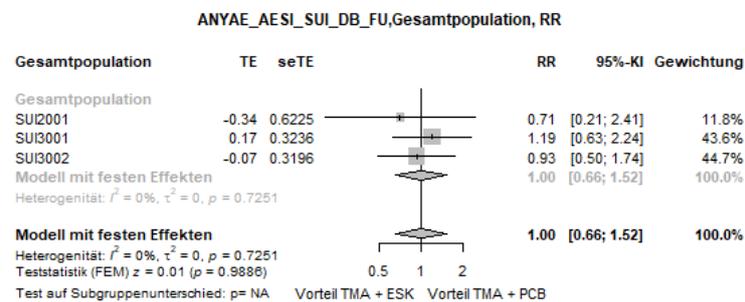
Für den Endpunkt Jegliche UE von besonderem Interesse – Angst innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,307$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-194 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,66 [0,35; 1,27] ($p=0,216$).

UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität

Quelle: (117)

Abbildung 4-195: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

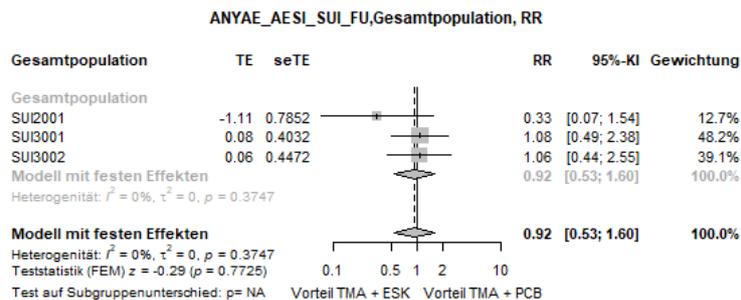
Für den Endpunkt Jegliche UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,632$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-195 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,06 [0,56; 1,99] ($p=0,861$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-196: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

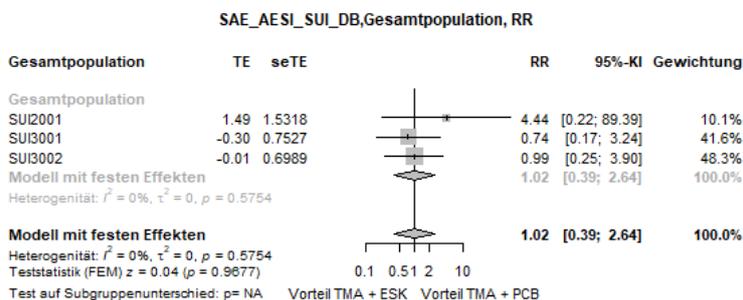
Für den Endpunkt Jegliche UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,725$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-196 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,00 [0,66; 1,52] ($p=0,989$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-197: Metaanalyse für Jegliche UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

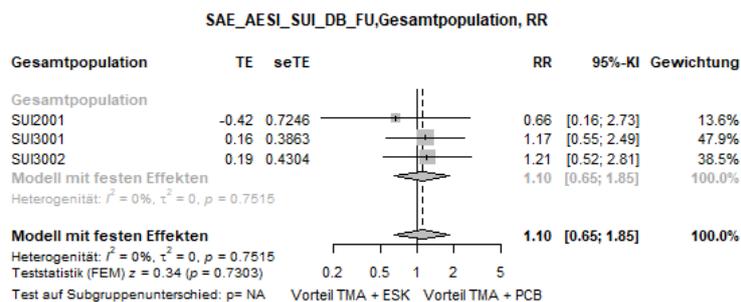
Für den Endpunkt Jegliche UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,375$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-197 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 0,92 [0,53; 1,60] ($p=0,772$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-198: Metaanalyse für Schwerwiegende UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb der Behandlungsphase (DB) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

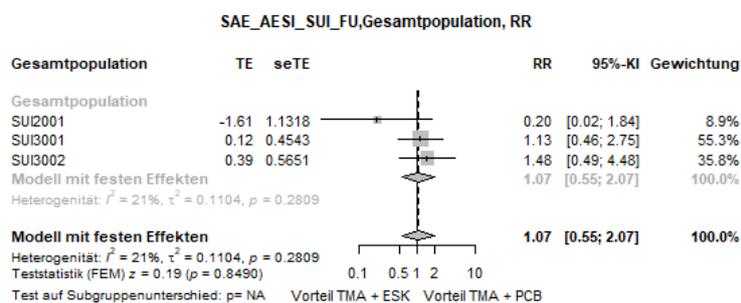
Für den Endpunkt Schwerwiegende UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb der Behandlungsphase (DB) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,575$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-198 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,02 [0,39; 2,64] ($p=0,968$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-199: Metaanalyse für Schwerwiegende UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,752$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-199 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,10 [0,65; 1,85] ($p=0,730$).



Quelle: (117)

Abbildung 4-200: Metaanalyse für Schwerwiegende UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) aus RCT; TMA+ESK versus TMA+PCB, Relatives Risiko

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität innerhalb des Follow-Up Zeitraumes (FU) zeigt der Heterogenitätstests keine statistische Heterogenität an ($p=0,281$). Damit stellen die Ergebnisse der Metaanalyse eine aussagekräftige Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien dar. Der Forest-Plot der Metaanalyse ist in Abbildung 4-200 dargestellt. Die Metaanalyse auf Basis eines Modells mit festen Effekten zeigt für diesen Endpunkt ein Relatives Risiko von 1,07 [0,55; 2,07] ($p=0,849$).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

4.3.1.3.2.1 Übersicht über die Subgruppen

Tabelle 4-182 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Land	Baseline MADRS-Gesamtscore	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	MADRS-Schweregrad	Vorausgegangener Suizidversuch gemäß SIBAT	Suizidversuch innerhalb des letzten Monats vor Baseline
<i>Remission gemäß MADRS</i>											
SUI3001 & SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3001	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI2001	○	○	○	n.d.	n.d.	○	●	●	○	○	n.d.
<i>Ansprechen gemäß MADRS</i>											
SUI3001 & SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3001	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI2001	○	○	○	n.d.	n.d.	○	●	●	○	○	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Land	Baseline MADRS-Gesamtscore	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	MADRS-Schweregrad	Vorausgegangener Suizidversuch gemäß SIBAT	Suizidversuch innerhalb des letzten Monats vor Baseline
<i>Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore</i>											
SUI3001 & SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3001	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI2001	○	○	○	n.d.	n.d.	○	●	●	○	○	n.d.
<i>Hoffnungslosigkeit gemäß BHS</i>											
SUI3001 & SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3001	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI2001	○	○	○	n.d.	n.d.	○	●	●	○	○	n.d.
<i>Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R</i>											
SUI3001 & SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3001	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI2001	Endpunkt nicht erhoben										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Land	Baseline MADRS-Gesamtscore	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	MADRS-Schweregrad	Vorausgegangener Suizidversuch gemäß SIBAT	Suizidversuch innerhalb des letzten Monats vor Baseline
Ende der Suizidalität gemäß CGI-SS-R											
SUI3001 & SUI3002	•	•	•	•	n.d.	•	•	n.d.	n.d.	•	•
SUI3001	•	•	•	•	n.d.	•	•	n.d.	n.d.	•	•
SUI3002	•	•	•	•	n.d.	•	•	n.d.	n.d.	•	•
SUI2001	Endpunkt nicht erhoben										
Unmittelbares Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I											
SUI3001 & SUI3002	•	•	•	•	n.d.	•	•	n.d.	n.d.	•	•
SUI3001	•	•	•	•	n.d.	•	•	n.d.	n.d.	•	•
SUI3002	•	•	•	•	n.d.	•	•	n.d.	n.d.	•	•
SUI2001	Endpunkt nicht erhoben										
Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST											
SUI3001 & SUI3002	•	•	•	•	n.d.	•	•	n.d.	n.d.	•	•
SUI3001	•	•	•	•	n.d.	•	•	n.d.	n.d.	•	•
SUI3002	•	•	•	•	n.d.	•	•	n.d.	n.d.	•	•
SUI2001	Endpunkt nicht erhoben										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Land	Baseline MADRS-Gesamtscore	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	MADRS-Schweregrad	Vorausgegangener Suizidversuch gemäß SIBAT	Suizidversuch innerhalb des letzten Monats vor Baseline
Selbsteinschätzung Häufigkeit von Suizidgedanken											
SUI3001 & SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3001	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI2001	Endpunkt nicht erhoben										
Selbsteinschätzung Suizidrisiko nahe Zukunft											
SUI3001 & SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3001	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI2001	Endpunkt nicht erhoben										
Suizidrisiko gemäß CGJ-SR											
SUI3001 & SUI3002	Endpunkt nicht erhoben										
SUI3001	Endpunkt nicht erhoben										
SUI3002	Endpunkt nicht erhoben										
SUI2001	○	○	○	n.d.	n.d.	○	●	●	○	○	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Land	Baseline MADRS-Gesamtscore	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	MADRS-Schweregrad	Vorausgegangener Suizidversuch gemäß SIBAT	Suizidversuch innerhalb des letzten Monats vor Baseline
Suizidgedanken gemäß BSS											
SUI3001 & SUI3002	Endpunkt nicht erhoben										
SUI3001	Endpunkt nicht erhoben										
SUI3002	Endpunkt nicht erhoben										
SUI2001	○	○	○	n.d.	n.d.	○	●	●	○	○	n.d.
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS											
SUI3001 & SUI3002	○	○	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.	○	○
SUI3001	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI2001	○	○	○	n.d.	n.d.	○	●	●	○	○	n.d.
QLDS											
SUI3001 & SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3001	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI2001	Endpunkt nicht erhoben										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter	Ethnische Zugehörigkeit	Geographische Region	Land	Baseline MADRS-Gesamtscore	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	MADRS-Schweregrad	Vorausgegangener Suizidversuch gemäß SIBAT	Suizidversuch innerhalb des letzten Monats vor Baseline
Sicherheit											
SUI3001 & SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3001	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI3002	●	●	●	●	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	●	●
SUI2001	○	○	○	n.d.	n.d.	○	●	●	○	○	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale; BSS: Beck Scale for Suicidal Ideation; EQ 5D 5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; SIBAT: Suicidal Ideation and Behaviour Assessment Tool; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).											

Für die Studien SUI3001, SUI3002, SUI3001&SUI3002 und SUI2001 werden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Übersicht über die Subgruppen der Studien ist Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-182 dargestellt.

Die verwendete Methodik der Subgruppenanalysen ist in dem Abschnitt 4.2.5.5 detailliert beschrieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität der Studien SUI3001, SUI3002, SUI3001&SUI3002 und SUI2001

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-183 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)

Tabelle 4-183: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI3001&SUI3002, Tag 1 und Tag 2

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Remission gemäß MADRS								
<i>Remission zu Tag 1</i>								
SUI3001&SUI3002	0,6159	0,6159	0,4463	0,4661	0,4306	0,1745	0,1745	0,8401
SUI3001	0,957	0,957	0,3555	0,3158	0,3346	0,3239	0,4431	0,897
SUI3002	0,3693	0,3693	0,3771	0,9362	0,9782	0,5205	0,997	0,702
<i>Remission zu Tag 2</i>								
SUI3001&SUI3002	0,3362	0,3362	0,7266	0,2963	0,3581	0,9601	0,7719	0,9608
SUI3001	0,5481	0,1265	0,9825	0,6877	0,5515	0,4581	0,6775	0,2188
SUI3002	0,4413	0,4413	0,6403	0,196	0,196	0,5266	0,8398	0,2991

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Ansprechen gemäß MADRS								
<i>Ansprechen zu Tag 1</i>								
SUI3001& SUI3002	0,213	0,2878	0,3778	0,0175	0,1139	0,6908	0,9269	0,8849
SUI3001	0,1095	0,0933	0,901	0,1285	0,1137	0,7544	0,9641	0,3114
SUI3002	0,834	0,834	0,3847	0,4368	0,4368	0,9035	0,9035	0,3127
<i>Ansprechen zu Tag 2</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0562	0,0986	0,1639	0,3292	0,3292	0,7257	0,7257	0,8865
SUI3001	0,1723	0,1466	0,2095	0,2917	0,3495	0,8184	0,4157	0,3511
SUI3002	0,1902	0,1902	0,6269	0,7143	0,9905	0,894	0,8048	0,2548
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore								
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6722	0,0467	0,0386	0,3018	0,1588	0,7995	0,2276	0,2894
SUI3001	0,9958	0,1126	0,137	0,5232	0,0688	0,5219	0,1001	0,3033
SUI3002	0,3738	0,0187	0,2005	0,3792	0,7903	0,801	0,9711	0,7742
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 2</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6722	0,0467	0,0386	0,3018	0,1588	0,7995	0,2276	0,2894
SUI3001	0,9958	0,1126	0,137	0,5232	0,0688	0,5219	0,1001	0,3033
SUI3002	0,3738	0,0187	0,2005	0,3792	0,7903	0,801	0,9711	0,7742

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R								
<i>Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6566	0,4526	0,9826	0,1988	0,6517	0,4435	0,7808	0,7339
SUI3001	0,1093	0,0455	0,5919	0,049	0,903	0,572	0,4185	0,7784
SUI3002	0,2955	0,088	0,5498	0,7108	0,5465	0,8635	0,121	0,4414
<i>Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8228	0,2283	0,6615	0,8443	0,2811	0,4602	0,3555	0,2857
SUI3001	0,9966	0,9036	0,6834	0,7842	0,2634	0,837	0,3235	0,4215
SUI3002	0,7071	0,168	0,7133	0,968	0,6321	0,4388	0,8461	0,5445
Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1)								
<i>Ende der Suizidalität zu Tag 1</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7145	0,155	0,9252	0,1444	0,5331	0,1819	0,1819	0,6235
SUI3001	0,4591	0,3381	0,7037	0,0361	0,9625	0,4067	0,8653	0,9575
SUI3002	0,7802	0,7802	0,9995	0,7218	0,6028	0,3815	0,6595	0,5779
<i>Ende der Suizidalität zu Tag 2</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6323	0,4167	0,3884	0,6589	0,0442	0,9127	0,9127	0,4943
SUI3001	0,8194	0,5211	0,7676	0,482	0,1903	0,8286	0,6457	0,3472
SUI3002	0,7213	0,7213	0,2574	0,7619	0,7619	0,9274	0,9274	0,9477

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I								
<i>Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h</i>								
SUI3001& SUI3002	0,609	0,5708	0,5478	0,4082	0,3255	0,3276	0,5253	0,4986
SUI3001	0,4785	0,1108	0,1042	0,5647	0,9298	0,1544	0,9419	0,8273
SUI3002	0,9166	0,1956	0,4528	0,3968	0,2727	0,8272	0,2164	0,3591
<i>Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6762	0,0093	0,9458	0,6925	0,7817	0,8115	0,2238	0,094
SUI3001	0,5638	0,7315	0,8127	0,5035	0,7512	0,5301	0,5692	0,1092
SUI3002	0,2171	0,0102	0,853	0,3151	0,6288	0,4887	0,3665	0,3994
Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT								
<i>Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0462	0,6943	0,6843	0,7858	0,2192	0,333	0,7637	0,1885
SUI3001	0,0108	0,2326	0,4037	0,3752	0,2422	0,1256	0,8936	0,8599
SUI3002	0,7417	0,9166	0,779	0,4917	0,7346	0,6714	0,4439	0,0474
<i>Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2</i>								
SUI3001& SUI3002	0,532	0,2624	0,6199	0,3691	0,5239	0,7084	0,5106	0,0478
SUI3001	0,2842	0,608	0,6143	0,4813	0,5412	0,8537	0,5784	0,0496
SUI3002	0,8813	0,4214	0,2615	0,677	0,9966	0,7747	0,9343	0,3793
Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Veränderung des FoST zu Tag 1+4h								
SUI3001& SUI3002	0,6859	0,4445	0,5418	0,7279	0,799	0,8111	0,692	0,8812
SUI3001	0,5917	0,027	0,7642	0,3596	0,8352	0,2263	0,9597	0,9263
SUI3002	0,9646	0,0871	0,251	0,9474	0,9501	0,2563	0,3891	0,9495
Veränderung des FoST zu Tag 2								
SUI3001& SUI3002	0,492	0,2389	0,7375	0,9825	0,5088	0,7194	0,4118	0,2298
SUI3001	0,8304	0,3121	0,4608	0,7652	0,3678	0,921	0,3114	0,2637
SUI3002	0,4756	0,0682	0,8214	0,8794	0,9157	0,5047	0,896	0,5329
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 3								
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 1+4h								
SUI3001& SUI3002	0,8253	0,5247	0,3754	0,4457	0,4554	0,6632	0,859	0,449
SUI3001	0,4633	0,2628	0,6604	0,6126	0,802	0,9577	0,622	0,7862
SUI3002	0,2566	0,8085	0,4409	0,5644	0,4991	0,5476	0,7968	0,1528
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 2								
SUI3001& SUI3002	0,3777	0,2218	0,4353	0,6868	0,8164	0,6032	0,255	0,1728
SUI3001	0,5116	0,7547	0,3637	0,4788	0,577	0,5506	0,1996	0,1522
SUI3002	0,5875	0,14	0,9547	0,9846	0,6577	0,2374	0,9327	0,7494

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 4								
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 1+4h</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4147	0,6272	0,0615	0,2492	0,473	0,5482	0,5148	0,195
SUI3001	0,1954	0,8385	0,6156	0,3703	0,6495	0,2127	0,265	0,4225
SUI3002	0,9746	0,7407	0,0742	0,4336	0,539	0,0845	0,9933	0,2687
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 2</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6488	0,9378	0,2484	0,704	0,9637	0,6351	0,6354	0,2677
SUI3001	0,3466	0,7844	0,6637	0,407	0,6062	0,6531	0,935	0,9665
SUI3002	0,84	0,9535	0,3964	0,8587	0,7725	0,2314	0,6347	0,074
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS								
<i>Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2</i>								
SUI3001& SUI3002	0,1694	0,0213	0,1115	0,8355	0,3997	0,2814	0,0636	0,0593
SUI3001	0,1634	0,9743	0,3678	0,8981	0,9568	0,8969	0,0114	0,0088
SUI3002	0,5687	0,0506	0,2161	0,782	0,2028	0,1296	0,7271	0,7641
Abkürzungen: AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Suicide Risk Imminent, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality – Revised, EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n.d.: nicht durchgeführt, QLDS: Quality of Life in Depression Scale. Quelle: (113-115)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-184: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studie SUI2001, Tag 1 und Tag 2

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Remission gemäß MADRS								
<i>Remission zu Tag 1</i>								
SUI2001	0,8812	0,8812	0,428	0,428	0,428	0,428	0,428	0,2539
<i>Remission zu Tag 2</i>								
SUI2001	0,1912	0,1912	0,8199	0,8199	0,8199	0,5209	0,5209	0,6483
Ansprechen gemäß MADRS								
<i>Ansprechen zu Tag 1</i>								
SUI2001	0,2178	0,2178	0,4137	0,4137	0,4137	0,0797	0,0797	0,9106
<i>Ansprechen zu Tag 2</i>								
SUI2001	0,3059	0,8417	0,8417	0,8417	0,1764	0,1764	0,2425	0,3059
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore								
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h</i>								
SUI2001	0,1496	0,025	0,0953	0,0363	0,0047	0,0081	0,1626	0,3327
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 2</i>								
SUI2001	0,1496	0,025	0,0953	0,0363	0,0047	0,0081	0,1626	0,3327
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR (Vorgängerversion des SIBAT)								
<i>Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 1+4h</i>								
SU2001	0,8482	0,7729	0,2331	0,705	0,3288	0,6656	0,15	0,1226
<i>Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2</i>								
SUI2001	0,4136	0,0034	0,4097	0,7459	0,0656	0,1809	0,5462	0,3092

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Suizidgedanken gemäß BSS								
<i>Veränderung der BSS zu Tag 1+4h</i>								
SUI2001	0,3187	0,2209	0,2002	0,2339	0,2377	0,0672	0,4955	0,2136
<i>Veränderung der BSS zu Tag 2</i>								
SUI2001	0,3187	0,2209	0,2002	0,2339	0,2377	0,0672	0,4955	0,2136
<i>Veränderung der BSS zu Tag 11</i>								
SUI2001	0,3187	0,2209	0,2002	0,2339	0,2377	0,0672	0,4955	0,2136
Abkürzungen: AD: Antidepressivum; BHS: Beck Hopelessness Scale; BSS: Beck Scale for Suicidal Ideation; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; n.d.: nicht durchgeführt SIBAT: Suicidal Ideation and Behaviour Assessment Tool.								
Quelle: (116)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-185: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI3001&SUI3002, Tag 4, Tag 8 und Tag 11

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Remission gemäß MADRS								
Remission zu Tag 4								
SUI3001&SUI3002	0,6599	0,2631	0,2326	0,1757	0,125	0,4102	0,3456	0,1709
SUI3001	0,0607	0,0869	0,4418	0,2205	0,6759	0,3334	0,4453	0,0313
SUI3002	0,087	0,087	0,6267	0,2644	0,0873	0,5793	0,3811	0,9702
Remission zu Tag 8								
SUI3001&SUI3002	0,0738	0,1464	0,4054	0,0108	0,5518	0,499	0,0297	0,0551
SUI3001	0,9141	0,53	0,8344	0,0051	0,7642	0,2417	0,0564	0,0792
SUI3002	0,0044	0,0044	0,1604	0,3875	0,6425	0,8442	0,1756	0,3431
Remission zu Tag 11								
SUI3001&SUI3002	0,9411	0,4288	0,7466	0,1246	0,1246	0,7492	0,7492	0,3102
SUI3001	0,8314	0,3387	0,94	0,1815	0,6626	0,4424	0,592	0,2524
SUI3002	0,7825	0,4766	0,444	0,328	0,9784	0,7478	0,6935	0,76

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Ansprechen gemäß MADRS								
<i>Ansprechen zu Tag 4</i>								
SUI3001& SUI3002	0,2422	0,1081	0,4483	0,4608	0,4608	0,8258	0,8258	0,4116
SUI3001	0,5452	0,283	0,6437	0,0992	0,5755	0,9704	0,1698	0,2358
SUI3002	0,2832	0,1837	0,3059	0,9245	0,9245	0,6975	0,6975	0,9172
<i>Ansprechen zu Tag 8</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3656	0,1579	0,1952	0,5697	0,5697	0,3069	0,3069	0,4969
SUI3001	0,7224	0,7178	0,0809	0,4772	0,4787	0,6671	0,011	0,3961
SUI3002	0,3349	0,3349	0,6916	0,6929	0,5763	0,306	0,306	0,9093
<i>Ansprechen zu Tag 11</i>								
SUI3001& SUI3002	0,9086	0,3942	0,102	0,8311	0,8311	0,9553	0,9553	0,2717
SUI3001	0,4936	0,6403	0,1404	0,5182	0,687	0,3565	0,7489	0,6664
SUI3002	0,6049	0,6049	0,4667	0,9622	0,6536	0,4849	0,4849	0,2635
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore								
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 4</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6722	0,0467	0,0386	0,3018	0,1588	0,7995	0,2276	0,2894
SUI3001	0,9958	0,1126	0,137	0,5232	0,0688	0,5219	0,1001	0,3033
SUI3002	0,3738	0,0187	0,2005	0,3792	0,7903	0,801	0,9711	0,7742

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Veränderung der MADRS zu Tag 8								
SUI3001& SUI3002	0,6722	0,0467	0,0386	0,3018	0,1588	0,7995	0,2276	0,2894
SUI3001	0,9958	0,1126	0,137	0,5232	0,0688	0,5219	0,1001	0,3033
SUI3002	0,3738	0,0187	0,2005	0,3792	0,7903	0,801	0,9711	0,7742
Veränderung der MADRS zu Tag 11								
SUI3001& SUI3002	0,6722	0,0467	0,0386	0,3018	0,1588	0,7995	0,2276	0,2894
SUI3001	0,9958	0,1126	0,137	0,5232	0,0688	0,5219	0,1001	0,3033
SUI3002	0,3738	0,0187	0,2005	0,3792	0,7903	0,801	0,9711	0,7742
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS								
Veränderung der BHS zu Tag 8								
SUI3001& SUI3002	0,0372	0,3361	0,202	0,7499	0,917	0,4234	0,6309	0,1985
SUI3001	0,1493	0,566	0,0966	0,8475	0,8933	0,3443	0,0407	0,0535
SUI3002	0,1068	0,1781	0,6676	0,6328	0,6529	0,6545	0,1803	0,8861
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R								
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4								
SUI3001& SUI3002	0,5711	0,4227	0,4625	0,8591	0,6562	0,6224	0,2264	0,1143
SUI3001	0,5008	0,968	0,3623	0,9841	0,9863	0,6777	0,0085	0,0813
SUI3002	0,8134	0,3206	0,8146	0,9997	0,4997	0,4619	0,6178	0,4894

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8								
SUI3001& SUI3002	0,2883	0,1637	0,6446	0,9309	0,9884	0,9005	0,4633	0,2344
SUI3001	0,7864	0,8231	0,6536	0,7302	0,6788	0,5997	0,0592	0,4591
SUI3002	0,0952	0,1088	0,2953	0,6359	0,681	0,9327	0,5314	0,3086
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11								
SUI3001& SUI3002	0,7988	0,2884	0,5134	0,5441	0,7766	0,9509	0,7458	0,0581
SUI3001	0,9698	0,253	0,6269	0,1777	0,9869	0,8253	0,0955	0,0609
SUI3002	0,6781	0,0739	0,7254	0,8241	0,724	0,8103	0,2732	0,3141
Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1)								
Ende der Suizidalität zu Tag 4								
SUI3001& SUI3002	0,3805	0,7649	0,4442	0,7581	0,2473	0,4902	0,4902	0,2135
SUI3001	0,3939	0,9908	0,3269	0,3427	0,9604	0,5569	0,2597	0,1252
SUI3002	0,6887	0,5314	0,6434	0,8013	0,8013	0,6194	0,6194	0,9349
Ende der Suizidalität zu Tag 8								
SUI3001& SUI3002	0,41	0,3381	0,4171	0,2068	0,5379	0,2506	0,2506	0,157
SUI3001	0,9158	0,6612	0,1799	0,1015	0,5458	0,6805	0,1346	0,051
SUI3002	0,3149	0,3149	0,8357	0,6232	0,6232	0,1674	0,1674	0,9613

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Ende der Suizidalität zu Tag 11								
SUI3001& SUI3002	0,4511	0,3089	0,0104	0,9192	0,9192	0,2975	0,2975	0,1148
SUI3001	0,8436	0,7155	0,109	0,7004	0,9283	0,2229	0,5645	0,1392
SUI3002	0,3572	0,3572	0,0514	0,9391	0,9391	0,5748	0,5748	0,5262
Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I								
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4								
SUI3001& SUI3002	0,4927	0,0629	0,6922	0,9318	0,5169	0,644	0,4887	0,0682
SUI3001	0,3806	0,6367	0,5843	0,6754	0,5901	0,1865	0,1161	0,0973
SUI3002	0,7778	0,0314	0,8277	0,834	0,1921	0,0916	0,61	0,3115
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8								
SUI3001& SUI3002	0,9273	0,4573	0,802	0,9968	0,631	0,2819	0,2319	0,1997
SUI3001	0,134	0,1805	0,5017	0,2745	0,8281	0,2453	0,1361	0,8509
SUI3002	0,2	0,1532	0,6897	0,4301	0,4427	0,6756	0,8322	0,1042
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11								
SUI3001& SUI3002	0,7024	0,4134	0,5619	0,8122	0,6922	0,9907	0,2004	0,101
SUI3001	0,6471	0,137	0,9261	0,2307	0,4794	0,587	0,0366	0,1515
SUI3002	0,9239	0,0909	0,4017	0,5782	0,858	0,5886	0,8497	0,3079

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT								
<i>Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8145	0,2633	0,874	0,414	0,4315	0,3597	0,0041	0,009
SUI3001	0,1855	0,9589	0,1722	0,8258	0,7367	0,6998	0,0053	0,0763
SUI3002	0,4019	0,252	0,4544	0,4144	0,6158	0,0992	0,164	0,0695
<i>Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8</i>								
SUI3001& SUI3002	0,2181	0,2286	0,6106	0,687	0,1688	0,4289	0,1976	0,2916
SUI3001	0,2471	0,2887	0,5758	0,4639	0,1139	0,785	0,3337	0,7541
SUI3002	0,0083	0,0935	0,8083	0,8941	0,7506	0,3515	0,481	0,2423
<i>Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3448	0,0861	0,9592	0,1006	0,5828	0,8308	0,0824	0,0285
SUI3001	0,8428	0,7195	0,3208	0,6488	0,68	0,4833	0,0092	0,0577
SUI3002	0,1196	0,0316	0,3261	0,1211	0,7661	0,4809	0,8416	0,1915
Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST								
<i>Veränderung des FoST zu Tag 4</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4138	0,6182	0,6688	0,4079	0,7372	0,9649	0,4173	0,3369
SUI3001	0,3511	0,6895	0,7634	0,6975	0,8648	0,7525	0,0244	0,2848
SUI3002	0,8085	0,4395	0,6759	0,4892	0,7074	0,9292	0,375	0,7003
<i>Veränderung des FoST zu Tag 8</i>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
SUI3001& SUI3002	0,7799	0,7748	0,5011	0,5735	0,9298	0,2868	0,4745	0,5944
SUI3001	0,462	0,2392	0,9934	0,6181	0,6336	0,2492	0,1497	0,7547
SUI3002	0,2535	0,3397	0,3171	0,7813	0,763	0,5821	0,7196	0,5988
<i>Veränderung des FoST zu Tag 11</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7319	0,4549	0,3682	0,4004	0,3446	0,8474	0,5261	0,1061
SUI3001	0,8463	0,3438	0,1221	0,1559	0,5579	0,5514	0,2242	0,0834
SUI3002	0,4883	0,1944	0,733	0,9656	0,4996	0,8136	0,6598	0,5275
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 3								
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 4</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4513	0,5314	0,3702	0,0847	0,6871	0,7261	0,7954	0,5302
SUI3001	0,6402	0,4459	0,2248	0,438	0,5859	0,4832	0,1866	0,1478
SUI3002	0,5292	0,7893	0,7854	0,1397	0,9821	0,9707	0,1178	0,5845
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 8</i>								
SUI3001& SUI3002	0,304	0,5599	0,2472	0,5414	0,7409	0,4973	0,3645	0,3211
SUI3001	0,7836	0,3039	0,3292	0,609	0,8201	0,1394	0,0231	0,2543
SUI3002	0,2719	0,2296	0,491	0,7872	0,871	0,8897	0,4408	0,8297

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 11</i>								
SUI3001& SUI3002	0,754	0,4097	0,753	0,6367	0,2863	0,5347	0,882	0,2947
SUI3001	0,3204	0,3654	0,8067	0,6543	0,7791	0,2866	0,2322	0,0806
SUI3002	0,6278	0,1903	0,8121	0,839	0,2633	0,9083	0,4822	0,8056
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 4</i>								
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 4</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5694	0,9323	0,0496	0,3873	0,1401	0,6512	0,5647	0,9709
SUI3001	0,6429	0,971	0,1972	0,8613	0,2137	0,8031	0,243	0,9332
SUI3002	0,23	0,934	0,1459	0,4934	0,522	0,9905	0,7773	0,9907
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 8</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6577	0,554	0,063	0,3399	0,2795	0,3403	0,1955	0,8559
SUI3001	0,5149	0,2365	0,2339	0,3718	0,3369	0,7771	0,1142	0,9795
SUI3002	0,2356	0,2435	0,1799	0,6914	0,6402	0,4935	0,7652	0,743
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 11</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6379	0,1229	0,2061	0,3347	0,0218	0,6256	0,3433	0,917
SUI3001	0,863	0,1173	0,3041	0,1651	0,2077	0,8872	0,1586	0,9598
SUI3002	0,6773	0,0197	0,5945	0,9056	0,0652	0,7858	0,9807	0,8967

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS								
<i>Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11</i>								
SUI3001& SUI3002	0,1694	0,0213	0,1115	0,8355	0,3997	0,2814	0,0636	0,0593
SUI3001	0,1634	0,9743	0,3678	0,8981	0,9568	0,8969	0,0114	0,0088
SUI3002	0,5687	0,0506	0,2161	0,782	0,2028	0,1296	0,7271	0,7641
Abkürzungen: AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Suicide Risk Imminent, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality – Revised, EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n.d.: nicht durchgeführt, QLDS: Quality of Life in Depression Scale. Quelle: (113-115)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-186: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studie SUI2001, Tag 4, Tag 8 und Tag 11

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Remission gemäß MADRS								
<i>Remission zu Tag 4</i>								
SUI2001	0,5661	0,5661	0,8168	0,3971	0,4977	0,8814	0,8814	0,1805
<i>Remission zu Tag 8</i>								
SUI2001	0,9301	0,9301	0,5928	0,5928	0,1093	0,377	0,377	0,8878
<i>Remission zu Tag 11</i>								
SUI2001	0,8722	0,8722	0,5261	0,152	0,0969	0,4438	0,4424	0,3153
Ansprechen gemäß MADRS								
<i>Ansprechen zu Tag 4</i>								
SUI2001	0,7063	0,7063	0,6745	0,6745	0,6745	0,441	0,441	0,1362
<i>Ansprechen zu Tag 8</i>								
SUI2001	0,597	0,1205	0,5461	0,5461	0,5461	0,2941	0,6872	0,337
<i>Ansprechen zu Tag 11</i>								
SUI2001	0,172	0,3328	0,985	0,985	0,985	0,1385	0,1298	0,5906

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore								
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 4</i>								
SUI2001	0,1496	0,025	0,0953	0,0363	0,0047	0,0081	0,1626	0,3327
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 8</i>								
SUI2001	0,1496	0,025	0,0953	0,0363	0,0047	0,0081	0,1626	0,3327
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 11</i>								
SUI2001	0,1496	0,025	0,0953	0,0363	0,0047	0,0081	0,1626	0,3327
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS								
<i>Veränderung der BHS zu Tag 8</i>								
SUI2001	0,5671	0,8298	0,6779	0,0994	0,8524	0,1156	0,8372	0,3783
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR (Vorgängerversion des SIBAT)								
<i>Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 4</i>								
SU2001	0,5152	0,1956	0,7848	0,8559	0,2589	0,1308	0,3947	0,9443
<i>Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 8</i>								
SUI2001	0,83	0,3949	0,1689	0,9939	0,1645	0,2786	0,3708	0,1849
<i>Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 11</i>								
SUI2001	0,5589	0,4908	0,1281	0,8353	0,8513	0,297	0,967	0,3498

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Suizidgedanken gemäß BSS								
<i>Veränderung der BSS zu Tag 4</i>								
SUI2001	0,3187	0,2209	0,2002	0,2339	0,2377	0,0672	0,4955	0,2136
<i>Veränderung der BSS zu Tag 8</i>								
SUI2001	0,3187	0,2209	0,2002	0,2339	0,2377	0,0672	0,4955	0,2136
Abkürzungen: AD: Antidepressivum; BHS: Beck Hopelessness Scale; BSS: Beck Scale for Suicidal Ideation; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; n.d.: nicht durchgeführt SIBAT: Suicidal Ideation and Behaviour Assessment Tool.								
Quelle: (116)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) und Follow-Up

Tabelle 4-187: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI3001&SUI3002, Tag 25, Tag 25+4h, Tag 90

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Remission gemäß MADRS								
Remission zu Tag 25								
SUI3001&SUI3002	0,2573	0,6135	0,1105	0,2839	0,2839	0,0425	0,0425	0,1903
SUI3001	0,7736	0,555	0,2721	0,5506	0,4212	0,0571	0,1059	0,0847
SUI3002	0,1594	0,1594	0,308	0,2463	0,2463	0,4663	0,4663	0,8314
Remission zu Tag 25+4h								
SUI3001&SUI3002	0,4806	0,8306	0,0161	0,7781	0,6608	0,1347	0,1347	0,1076
SUI3001	0,524	0,9645	0,1337	0,774	0,4908	0,4126	0,003	0,1172
SUI3002	0,0992	0,0992	0,1	0,7171	0,7171	0,1492	0,1492	0,4883
Remission zu Tag 90								
SUI3001&SUI3002	0,2855	0,2909	0,2591	0,6807	0,6807	0,7393	0,7393	0,9134
SUI3001	0,9675	0,7696	0,7485	0,6483	0,503	0,9602	0,0446	0,8157
SUI3002	0,1427	0,2826	0,2946	0,5916	0,5916	0,664	0,664	0,7254

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Zeit bis zur Remission								
<i>Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3849	0,7128	0,2072	0,1913	0,9094	0,1538	0,1972	0,5532
SUI3001	0,8089	0,3672	0,5520	0,1351	0,1843	0,2837	0,1079	0,9572
SUI3002	0,3513	0,3315	0,3568	0,4363	0,6604	0,1848	0,6577	0,5521
<i>Zeit bis zur Remission bis zu Tag 90 (DB+FU)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4896	0,3287	0,1019	0,2765	0,6498	0,209	0,158	0,7947
SUI3001	0,9421	0,0769	0,3825	0,0563	0,591	0,4113	0,1437	0,5868
SUI3002	0,299	0,327	0,238	0,9331	0,8099	0,1372	0,5929	0,978
Ansprechen gemäß MADRS								
<i>Ansprechen zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,9928	0,9112	0,0397	0,8853	0,8853	0,5782	0,5782	0,8699
SUI3001	0,3912	0,7644	0,1109	0,7573	0,8882	0,9854	0,0229	0,3575
SUI3002	0,3899	0,3899	0,2546	0,8004	0,8004	0,3313	0,3313	0,4151
<i>Ansprechen zu Tag 25+4h</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6071	0,6348	0,0212	0,6273	0,6273	0,9257	0,9257	0,8365
SUI3001	0,2496	0,4139	0,0309	0,2829	0,1781	0,6548	0,0587	0,2101
SUI3002	0,0785	0,724	0,2132	0,895	0,895	0,3758	0,3758	0,2125

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Ansprechen zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,1378	0,0092	0,1894	0,2615	0,2615	0,6331	0,6331	0,1933
SUI3001	0,8504	0,4392	0,6225	0,3013	0,6504	0,8915	0,117	0,3216
SUI3002	0,0236	0,0236	0,2645	0,3617	0,3617	0,43	0,43	0,4643
<i>Zeit bis zum Ansprechen</i>								
<i>Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8045	0,8720	0,0210	0,8053	0,6919	0,5633	0,7309	0,9994
SUI3001	0,6173	0,2518	0,0706	0,4511	0,5681	0,7577	0,2092	0,6897
SUI3002	0,9163	0,5173	0,2383	0,8855	0,7096	0,4754	0,9875	0,6453
<i>Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7819	0,7205	0,0122	0,9109	0,5274	0,7987	0,2161	0,9709
SUI3001	0,4157	0,1697	0,0432	0,5396	0,7357	0,9745	0,1023	0,862
SUI3002	0,5423	0,6096	0,2824	0,9429	0,403	0,4799	0,8749	0,8153
<i>Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore</i>								
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6722	0,0467	0,0386	0,3018	0,1588	0,7995	0,2276	0,2894
SUI3001	0,9958	0,1126	0,137	0,5232	0,0688	0,5219	0,1001	0,3033
SUI3002	0,3738	0,0187	0,2005	0,3792	0,7903	0,801	0,9711	0,7742

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6722	0,0467	0,0386	0,3018	0,1588	0,7995	0,2276	0,2894
SUI3001	0,9958	0,1126	0,137	0,5232	0,0688	0,5219	0,1001	0,3033
SUI3002	0,3738	0,0187	0,2005	0,3792	0,7903	0,801	0,9711	0,7742
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3987	0,0103	0,016	0,4534	0,665	0,7343	0,1301	0,2103
SUI3001	0,7928	0,2137	0,2613	0,5213	0,4219	0,5368	0,0627	0,2246
SUI3002	0,168	0,0021	0,2083	0,648	0,7942	0,6434	0,9576	0,5457
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS								
<i>Veränderung der BHS zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0372	0,3361	0,202	0,7499	0,917	0,4234	0,6309	0,1985
SUI3001	0,1493	0,566	0,0966	0,8475	0,8933	0,3443	0,0407	0,0535
SUI3002	0,1068	0,1781	0,6676	0,6328	0,6529	0,6545	0,1803	0,8861
<i>Veränderung der BHS zu Tag 90 (DB+FU)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0437	0,0828	0,0817	0,872	0,8366	0,7763	0,7043	0,1942
SUI3001	0,1409	0,5212	0,0984	0,9386	0,8396	0,7224	0,0577	0,0535
SUI3002	0,1122	0,0489	0,3191	0,8746	0,9995	0,8967	0,1983	0,9486

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore								
<i>Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7106	0,9998	0,9270	0,6489	0,7671	0,1737	0,0688	0,5856
SUI3001	0,9808	0,8274	0,5346	0,8751	0,0853	0,5801	0,6417	0,2483
SUI3002	0,1365	0,4543	0,6979	0,5299	0,5539	0,7152	0,4961	0,5382
<i>Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25+4h</i>								
SUI3001& SUI3002	0,1973	0,9208	0,6971	0,6348	0,323	0,9699	0,8925	0,7111
SUI3001	0,8689	0,7765	0,4759	0,7883	0,0575	0,5334	0,5358	0,3048
SUI3002	0,1317	0,4558	0,6812	0,5344	0,5336	0,7159	0,4863	0,5288
<i>Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4206	0,8018	0,444	0,7832	0,2359	0,8733	0,9885	0,7492
SUI3001	0,5605	0,4319	0,4582	0,7796	0,0713	0,3934	0,7424	0,3518
SUI3002	0,0878	0,3379	0,4884	0,4516	0,7305	0,7057	0,6608	0,5663
Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore								
<i>Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,2273	0,9074	0,6919	0,6513	0,3426	0,888	0,8682	0,6749
SUI3001	0,3146	1	0,5033	1	0,6142	0,9925	0,992	0,993
SUI3002	0,1405	0,9993	0,8883	0,7927	0,7594	0,4539	0,9916	0,9913

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25+4h</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7106	0,9998	0,927	0,6489	0,7671	0,1737	0,0688	0,5856
SUI3001	0,3146	1	0,5033	1	0,6142	0,9925	0,992	0,993
SUI3002	0,1405	0,9993	0,8883	0,7927	0,7594	0,4539	0,9916	0,9913
<i>Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3107	0,8518	0,9202	0,3258	0,3946	0,4746	0,0407	0,4385
SUI3001	0,9852	0,8653	0,8813	0,533	0,2456	0,5958	0,9902	0,9899
SUI3002	0,0807	1	0,7072	0,7476	0,6032	0,626	0,9912	0,9908
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R								
<i>Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4082	0,7113	0,8321	0,2978	0,6161	0,9644	0,1051	0,8022
SUI3001	0,9687	0,1683	0,5165	0,6528	0,6476	0,9616	0,028	0,5669
SUI3002	0,2148	0,5761	0,8377	0,3643	0,2607	0,9847	0,9704	0,4451
<i>Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5359	0,0025	0,3048	0,5643	0,7991	0,9346	0,4601	0,534
SUI3001	0,3521	0,9163	0,8745	0,5089	0,1431	0,8377	0,6167	0,5592
SUI3002	0,6448	0,0006	0,1076	0,9524	0,222	0,6147	0,6971	0,6167

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1)								
<i>Ende der Suizidalität zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8094	0,8331	0,0998	0,8259	0,8259	0,6305	0,6305	0,2993
SUI3001	0,7974	0,7296	0,2084	0,4411	0,3993	0,6147	0,4137	0,3968
SUI3002	0,5796	0,5796	0,5676	0,8166	0,8166	0,6293	0,6293	0,6142
<i>Ende der Suizidalität zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8918	0,0081	0,4185	0,23	0,23	0,9127	0,9127	0,0743
SUI3001	0,0552	0,7451	0,8672	0,6661	0,4152	0,9616	0,1483	0,4692
SUI3002	0,0991	0,0991	0,6746	0,228	0,228	0,7357	0,7357	0,082
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1)								
<i>Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8788	0,8043	0,5253	0,6444	0,9221	0,1879	0,9618	0,7762
SUI3001	0,7362	0,4802	0,8992	0,6587	0,8941	0,5633	0,7305	0,5137
SUI3002	0,8933	0,9455	0,4935	0,6968	0,6673	0,1070	0,7458	0,7029
<i>Zeit bis zum Ende der Suizidalität bis zu Tag 90 (DB+FU)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7423	0,7243	0,6378	0,6765	0,909	0,5303	0,6859	0,6454
SUI3001	0,3633	0,4921	0,9792	0,697	0,8147	0,8484	0,3036	0,5113
SUI3002	0,7428	0,963	0,4702	0,6209	0,3339	0,3223	0,4357	0,6575

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I								
<i>Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,9024	0,8732	0,8999	0,2443	0,1427	0,5848	0,1428	0,4905
SUI3001	0,624	0,2162	0,8303	0,9874	0,9776	0,9526	0,0498	0,8939
SUI3002	0,7352	0,5692	0,768	0,1321	0,0391	0,644	0,9136	0,2942
<i>Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7325	0,2052	0,958	0,2993	0,576	0,1591	0,3615	0,6945
SUI3001	0,2284	0,4983	0,8203	0,1165	0,0229	0,5674	0,9037	0,6173
SUI3002	0,2743	0,3344	0,5147	0,9952	0,0664	0,4488	0,3939	0,9017
Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT								
<i>Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7269	0,9607	0,4784	0,4705	0,4613	0,8781	0,2547	0,1596
SUI3001	0,9594	0,9066	0,4979	0,5006	0,6228	0,6752	0,0498	0,7048
SUI3002	0,7426	0,9844	0,6009	0,1385	0,1601	0,9465	0,5705	0,1155
<i>Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,859	0,0089	0,074	0,2833	0,848	0,7147	0,4448	0,5873
SUI3001	0,3973	0,3609	0,2386	0,01	0,3826	0,64	0,4362	0,4624
SUI3002	0,3056	0,0118	0,0619	0,5671	0,1905	0,6176	0,8152	0,9564

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST								
<i>Veränderung des FoST zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8961	0,8767	0,2605	0,1194	0,4818	0,9429	0,3032	0,7829
SUI3001	0,8182	0,2158	0,2054	0,3311	0,5028	0,7035	0,1003	0,4985
SUI3002	0,7624	0,3883	0,6457	0,2357	0,1366	0,965	0,7624	0,3922
<i>Veränderung des FoST zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7861	0,1251	0,7351	0,723	0,342	0,9046	0,7655	0,5199
SUI3001	0,5935	0,9385	0,8358	0,6267	0,1279	0,2462	0,835	0,5256
SUI3002	0,8624	0,0415	0,6959	0,9598	0,7445	0,3743	0,8629	0,6961
Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 3								
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,9917	0,7012	0,127	0,1599	0,9792	0,8692	0,4475	0,3223
SUI3001	0,6549	0,6532	0,2729	0,8081	0,6754	0,8285	0,1825	0,7433
SUI3002	0,751	0,3201	0,2825	0,1762	0,6259	0,7857	0,7617	0,3611
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4775	0,5425	0,7408	0,6438	0,7843	0,7113	0,8708	0,8841
SUI3001	0,2327	0,6626	0,8772	0,7218	0,4401	0,9556	0,56	0,5062
SUI3002	0,8233	0,2153	0,7461	0,3115	0,695	0,704	0,3428	0,3133

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Item 4								
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5967	0,7891	0,1715	0,1529	0,5043	0,6594	0,4388	0,6019
SUI3001	0,5797	0,7937	0,5019	0,9888	0,2672	0,794	0,5932	0,9874
SUI3002	0,845	0,5471	0,2495	0,1419	0,8152	0,7728	0,5908	0,5637
<i>Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3782	0,6971	0,8487	0,6529	0,0639	0,4701	0,156	0,3616
SUI3001	0,5596	0,9234	0,8969	0,3938	0,0227	0,3889	0,7665	0,46
SUI3002	0,4132	0,4616	0,6235	0,9353	0,8077	0,9156	0,1036	0,4049
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS								
<i>Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,1694	0,0213	0,1115	0,8355	0,3997	0,2814	0,0636	0,0593
SUI3001	0,1634	0,9743	0,3678	0,8981	0,9568	0,8969	0,0114	0,0088
SUI3002	0,5687	0,0506	0,2161	0,782	0,2028	0,1296	0,7271	0,7641
<i>Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,1066	0,0113	0,0617	0,8823	0,4937	0,1771	0,059	0,1143
SUI3001	0,1196	0,8703	0,3086	0,9369	0,8498	0,6675	0,0184	0,0184
SUI3002	0,2021	0,0321	0,2028	0,8885	0,2202	0,0698	0,5124	0,614

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS								
<i>Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7951	0,6744	0,7006	0,8992	0,911	0,5524	0,4199	0,6242
SUI3001	0,8547	0,2055	0,4516	0,7428	0,6111	0,9322	0,5279	0,2314
SUI3002	0,8156	0,9981	0,864	0,5692	0,656	0,3889	0,659	0,5076
<i>Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8324	0,7609	0,6482	0,9756	0,8316	0,9614	0,3585	0,8107
SUI3001	0,9126	0,2781	0,3743	0,8717	0,7775	0,7842	0,374	0,2908
SUI3002	0,8744	0,9996	0,6552	0,5164	0,9724	0,56	0,8053	0,3077
<i>Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8913	0,81	0,7116	0,8498	0,7832	0,5926	0,3084	0,6057
SUI3001	0,9011	0,3904	0,5229	0,8226	0,7416	0,8699	0,5684	0,3067
SUI3002	0,7004	1	0,6374	0,249	0,9675	0,3186	0,4556	0,6216
<i>Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,9153	0,7211	0,7691	0,8178	0,6769	0,9772	0,3034	0,8021
SUI3001	0,9594	0,3605	0,5176	0,9197	0,7178	0,574	0,3434	0,2644
SUI3002	0,8267	0,9961	0,5055	0,2721	0,8657	0,437	0,7328	0,2838

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	0,6478	0,8674	0,0478	0,9996	0,486	0,2321	0,3581	0,5136
SUI3001	0,5662	0,6291	0,4539	0,9	0,1544	0,6071	0,3161	0,2129
SUI3002	0,9408	0,9616	0,0899	0,8028	0,5862	0,3339	0,7138	0,6419
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001& SUI3002	0,4228	0,8916	0,2632	0,8493	0,5793	0,5881	0,1915	0,8469
SUI3001	0,7747	0,5541	0,8023	0,9302	0,4192	0,9666	0,2954	0,372
SUI3002	0,4143	0,9534	0,0681	0,6393	0,9842	0,4259	0,4835	0,4069
Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS								
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001& SUI3002	0,7556	0,9285	0,9337	0,8899	0,3995	0,9405	0,1088	0,7374
SUI3001	0,5726	1	0,3152	0,4695	0,3792	0,951	0,2801	0,8169
SUI3002	0,9187	0,9998	0,2124	0,9979	0,059	0,7988	0,2029	0,4656
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001& SUI3002	0,5835	0,5196	0,4621	0,5543	0,4513	0,5437	0,0064	0,9853
SUI3001	0,8857	0,5035	0,6276	0,4382	0,3512	0,7405	0,0253	0,717
SUI3002	0,3797	0,9994	0,3208	0,7731	0,0436	0,6123	0,064	0,5951

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8752	0,8507	0,7727	0,894	0,1992	0,8595	0,0389	0,9473
SUI3001	0,7641	0,9654	0,5513	0,5353	0,6923	0,9827	0,1586	0,4607
SUI3002	0,958	0,9998	0,2191	0,9518	0,0474	0,7919	0,1059	0,4439
<i>Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7406	0,4164	0,4552	0,3212	0,4336	0,6278	0,0031	0,9966
SUI3001	0,8015	0,3252	0,4024	0,1548	0,2971	0,771	0,0134	0,5265
SUI3002	0,4924	0,9997	0,332	0,7896	0,0429	0,686	0,0483	0,521
<i>Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8451	0,8867	0,6879	0,8655	0,8044	0,6116	0,1342	0,5607
SUI3001	0,8366	0,9872	0,4268	0,5729	0,1764	0,8437	0,3963	0,859
SUI3002	0,9208	1	0,9174	0,9553	0,3455	0,7077	0,1839	0,2717
<i>Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4871	0,8831	0,9476	0,4732	0,7857	0,6885	0,0408	0,6325
SUI3001	0,896	0,9118	0,3847	0,6243	0,1334	0,7622	0,1822	0,9667
SUI3002	0,4072	0,9993	0,5248	0,5506	0,0786	0,4238	0,0888	0,5247

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS gegenüber Baseline								
<i>Veränderung der QLDS zu Tag 25</i>								
SUI3001& SUI3002	0,1724	0,2716	0,3496	0,2293	0,5519	0,696	0,5553	0,2941
SUI3001	0,0868	0,4056	0,9084	0,699	0,5104	0,9993	0,1698	0,2265
SUI3002	0,7901	0,3854	0,2308	0,1429	0,5504	0,7847	0,6792	0,7183
<i>Veränderung der QLDS zu Tag 90</i>								
SUI3001& SUI3002	0,1408	0,2408	0,2607	0,4106	0,8812	0,8705	0,3338	0,2107
SUI3001	0,0568	0,5597	0,7519	0,7491	0,7166	0,7048	0,0922	0,2413
SUI3002	0,6252	0,2807	0,3128	0,1689	0,6954	0,8952	0,8789	0,4172
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS								
<i>Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,9943	1	1	1	0,9998	0,9933	0,9947	0,9947
SUI3001	0,9999	1	1	1	0,9990	1	0,9990	0,9990
SUI3002	0,9948	1	1	1	0,9999	0,9950	0,9968	0,9961
<i>Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,9560	1	1	0,9934	0,9998	0,7173	0,9934	0,9939
SUI3001	0,9957	1	1	1	0,9999	0,9964	0,9957	0,9956
SUI3002	0,9949	1	1	1	0,9999	0,9951	0,9953	0,9957

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geogra-phische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS								
<i>Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,1445	0,6605	0,0767	0,3214	0,5906	0,6346	0,7986	0,3175
SUI3001	0,0279	0,4963	0,0781	0,7697	0,7660	0,6473	0,5400	0,3500
SUI3002	0,9255	0,5174	0,3302	0,2488	0,2728	0,9515	0,3487	0,7017
<i>Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,2532	0,5243	0,0688	0,3587	0,5864	0,6604	0,8102	0,4963
SUI3001	0,1050	0,3863	0,2005	0,8859	0,9289	0,8663	0,5066	0,6184
SUI3002	0,9119	0,3950	0,1787	0,1927	0,3361	0,8236	0,2698	0,6686
Abkürzungen: AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Suicide Risk Imminent, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality – Revised, EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n.d.: nicht durchgeführt, QLDS: Quality of Life in Depression Scale. Quelle: (113-115)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-188: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studie SUI2001, Tag 25, Tag 25+4h, Tag 81

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Remission gemäß MADRS								
<i>Remission zu Tag 25</i>								
SUI2001	0,4362	0,4362	0,5299	0,5299	0,5299	0,7875	0,9126	0,5307
<i>Remission zu Tag 25+4h</i>								
SUI2001	0,275	0,275	0,6726	0,6726	0,6726	0,6579	0,8202	0,6721
<i>Remission zu Tag 81</i>								
SUI2001	0,422	0,7415	0,4056	0,4056	0,4056	0,7722	0,4525	0,5259
Zeit bis zur Remission								
<i>Zeit bis zur Remission bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI2001	0,6202	0,6342	0,8118	0,5483	0,1726	0,2282	0,2785	0,2308
<i>Zeit bis zur Remission bis zu Tag 81 (DB+FU)</i>								
SUI2001	0,6043	0,472	0,9865	0,8872	0,136	0,559	0,6658	0,4881
Ansprechen gemäß MADRS								
<i>Ansprechen zu Tag 25</i>								
SUI2001	0,4057	0,4057	0,8996	0,8996	0,8996	0,6949	0,8986	0,4422
<i>Ansprechen zu Tag 25+4h</i>								
SUI2001	0,3973	0,3973	0,9873	0,9873	0,9873	0,4308	0,6503	0,4403
<i>Ansprechen zu Tag 81</i>								
SUI2001	0,365	0,851	0,6984	0,6984	0,6984	0,6547	0,2796	0,2166

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Zeit bis zum Ansprechen								
<i>Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI2001	0,5638	0,0575	0,8271	0,6725	0,1982	0,0853	0,2802	0,2820
<i>Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 81 (DB+FU)</i>								
SUI2001	0,4256	0,0752	0,7704	0,7854	0,2549	0,1944	0,4993	0,4447
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore								
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 25</i>								
SUI2001	0,1496	0,025	0,0953	0,0363	0,0047	0,0081	0,1626	0,3327
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h</i>								
SUI2001	0,1496	0,025	0,0953	0,0363	0,0047	0,0081	0,1626	0,3327
<i>Veränderung der MADRS zu Tag 81</i>								
SUI2001	0,1296	0,3195	0,5715	0,012	0,0087	0,0247	0,0559	0,064
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS								
<i>Veränderung der BHS zu Tag 25 (DB)</i>								
SUI2001	0,5671	0,8298	0,6779	0,0994	0,8524	0,1156	0,8372	0,3783
<i>Veränderung der BHS zu Tag 81 (DB+FU)</i>								
SUI2001	0,7577	0,876	0,217	0,0432	0,4953	0,6626	0,5871	0,3065

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore								
<i>Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25</i>								
SUI2001	0,5558	0,9465	0,7495	0,215	0,9126	0,4273	0,4511	0,6384
<i>Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25+4h</i>								
SUI2001	0,3962	0,3749	0,6762	0,2979	0,8051	0,5502	0,2348	0,7236
<i>Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 81</i>								
SUI2001	0,4002	0,5288	0,7344	0,1713	0,7921	0,829	0,3636	0,8062
Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore								
<i>Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25</i>								
SUI2001	0,9993	1	1	0,9992	0,9994	0,9993	1	0,9993
<i>Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25+4h</i>								
SUI2001	1	1	NA	0,9995	0,9995	0,9993	1	0,9995
<i>Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 81</i>								
SUI2001	0,9999	1	1	0,9993	0,9991	0,999	1	0,9992
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR (Vorgängerversion des SIBAT)								
<i>Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25</i>								
SU2001	0,7579	0,2673	0,6875	0,3025	0,5863	0,7051	0,8172	0,9396
<i>Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 81</i>								
SUI2001	0,7896	0,9515	0,6446	0,9214	0,8631	0,349	0,3681	0,9535

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Suizidgedanken gemäß BSS								
<i>Veränderung der BSS zu Tag 25</i>								
SUI2001	0,3187	0,2209	0,2002	0,2339	0,2377	0,0672	0,4955	0,2136
<i>Veränderung der BSS zu Tag 81</i>								
SUI2001	0,1096	0,6572	0,232	0,1023	0,4102	0,2701	0,9106	0,4893
AD: Antidepressivum; BHS: Beck Hopelessness Scale; BSS: Beck Scale for Suicidal Ideation; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; n.d.: nicht durchgeführt SIBAT: Suicidal Ideation and Behaviour Assessment Tool.								
Quelle: (116)								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $< 0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet.

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Remission gemäß MADRS

Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12)

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 4					
SUI3001					
Gesamt-population	28/114 (24,6%)	13/112 (11,6%)	2,68 [1,19; 6,02] p=0,0167	2,00 [1,12; 3,56] p=0,0190	12,20% [2,60%; 21,90%] p=0,0132
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0313					
ja	10/32 (31,3%)	1/31 (3,2%)	6,50 [0,91; 46,32] p=0,0450	6,50 [0,79; 53,57] p=0,0820	29,20% [4,40%; 54,00%] p=0,0210
nein	18/82 (22,0%)	12/81 (14,8%)	1,86 [0,68; 5,07] p=0,2413	1,49 [0,78; 2,87] p=0,2276	7,40% [-4,30%; 19,20%] p=0,2166
Remission zu Tag 8					
SUI3001&SUI3002					
Gesamt-population	58/229 (25,3%)	46/227 (20,3%)	1,36 [0,83; 2,23] p=0,2103	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2196	4,80% [-2,80%; 12,40%] p=0,2152
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0108					
Nordamerika	28/59 (47,5%)	12/65 (18,5%)	4,54 [1,76; 11,73] p=0,0011	2,40 [1,36; 4,26] p=0,0027	26,80% [11,30%; 42,20%] p=0,0007
Europa	21/119 (17,6%)	21/107 (19,6%)	0,83 [0,38; 1,82] p=0,6474	0,88 [0,52; 1,50] p=0,6427	-2,30% [-12,00%; 7,40%] p=0,6445
Asien	4/26 (15,4%)	7/27 (25,9%)	0,47 [0,11; 2,02] p=0,2896	0,54 [0,15; 1,93] p=0,3432	-11,40% [-33,10%; 10,40%] p=0,3060
Südamerika	5/25 (20,0%)	6/28 (21,4%)	0,93 [0,23; 3,77] p=0,9228	0,95 [0,34; 2,67] p=0,9201	-1,10% [-23,10%; 20,80%] p=0,9198

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0297					
ja	44/145 (30,3%)	24/140 (17,1%)	2,97 [1,46; 6,04] p=0,0018	2,05 [1,28; 3,29] p=0,0027	16,70% [6,60%; 26,80%] p=0,0012
nein	14/81 (17,3%)	22/85 (25,9%)	0,68 [0,26; 1,79] p=0,4205	0,75 [0,35; 1,58] p=0,4432	-6,40% [-22,30%; 9,50%] p=0,4304
SUI3001					
Gesamt-population	30/114 (26,3%)	23/112 (20,5%)	1,42 [0,71; 2,86] p=0,3015	1,27 [0,79; 2,05] p=0,3243	5,50% [-5,30%; 16,20%] p=0,3185
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0051					
Nordamerika	17/29 (58,6%)	5/28 (17,9%)	8,89 [2,24; 35,27] p=0,0011	3,23 [1,46; 7,12] p=0,0037	41,60% [19,80%; 63,30%] p=0,0002
Europa	9/59 (15,3%)	11/57 (19,3%)	0,52 [0,15; 1,85] p=0,3258	0,67 [0,30; 1,49] p=0,3231	-6,20% [-18,40%; 5,90%] p=0,3152
Asien	4/26 (15,4%)	7/27 (25,9%)	0,47 [0,11; 2,02] p=0,2896	0,54 [0,15; 1,93] p=0,3432	-11,40% [-33,10%; 10,40%] p=0,3060
SUI3002					
Gesamt-population	28/115 (24,3%)	23/115 (20,0%)	1,31 [0,65; 2,62] p=0,4557	1,20 [0,74; 1,95] p=0,4532	4,10% [-6,60%; 14,80%] p=0,4499
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0044					
männlich	4/45 (8,9%)	11/47 (23,4%)	0,38 [0,07; 2,20] p=0,2798	0,53 [0,16; 1,77] p=0,3016	-9,50% [-26,00%; 6,90%] p=0,2570
weiblich	24/70 (34,3%)	12/68 (17,6%)	2,91 [1,08; 7,85] p=0,0335	2,15 [1,03; 4,50] p=0,0421	18,50% [2,20%; 34,80%] p=0,0264

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als potenziell verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.</p> <p>ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Remission zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0108. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,40 [1,36; 4,26]; p=0,0027). In der Kategorie Europa zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,88 [0,52; 1,50]; p=0,6427). In der Kategorie Asien zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,54 [0,15; 1,93]; p=0,3432). In der Kategorie Südamerika zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,95 [0,34; 2,67]; p=0,9201). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Remission zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0297. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,05 [1,28; 3,29]; p=0,0027). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,75 [0,35; 1,58]; p=0,4432). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Remission zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0313. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=6,50 [0,79; 53,57]; p=0,0820). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,49 [0,78; 2,87]; p=0,2276). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Remission zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0051. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,23 [1,46; 7,12]; p=0,0037). In der Kategorie Europa zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,67 [0,30; 1,49]; p=0,3231). In der Kategorie Asien zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,54 [0,15; 1,93]; p=0,3432). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3002

Für den Endpunkt Remission zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0044. In der Kategorie männlich zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,53 [0,16; 1,77]; p=0,3016). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,15 [1,03; 4,50]; p=0,0421). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25					
SUI3001&SUI3002					
Gesamt-population	95/229 (41,5%)	69/227 (30,4%)	1,64 [1,08; 2,49] p=0,0174	1,36 [1,05; 1,77] p=0,0202	11,00% [1,90%; 20,00%] p=0,0173
Remission zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0425					
AD Mono	42/106 (39,6%)	41/109 (37,6%)	1,12 [0,63; 2,00] p=0,6839	1,07 [0,76; 1,52] p=0,6892	2,70% [-10,70%; 16,20%] p=0,6890
AD+Augmentation	53/123 (43,1%)	28/118 (23,7%)	2,48 [1,33; 4,63] p=0,0033	1,79 [1,20; 2,67] p=0,0046	18,60% [6,60%; 30,60%] p=0,0023
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0425					
ja	60/145 (41,4%)	38/140 (27,1%)	2,22 [1,24; 4,00] p=0,0061	1,63 [1,15; 2,32] p=0,0062	16,90% [5,20%; 28,60%] p=0,0047
nein	35/81 (43,2%)	31/85 (36,5%)	2,20 [1,00; 4,87] p=0,0480	1,60 [0,99; 2,57] p=0,0554	20,30% [0,90%; 39,60%] p=0,0401
Remission zu Tag 25+4h					
SUI3001&SUI3002					
Gesamt-population	114/229 (49,8%)	84/227 (37,0%)	1,76 [1,16; 2,65] p=0,0071	1,35 [1,08; 1,68] p=0,0075	12,90% [3,70%; 22,10%] p=0,0059
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0161					
18-34 Jahre	38/81 (46,9%)	33/88 (37,5%)	1,40 [0,65; 3,04] p=0,3971	1,19 [0,79; 1,80] p=0,4023	7,80% [-9,80%; 25,50%] p=0,3842
35-54 Jahre	57/104 (54,8%)	32/105 (30,5%)	3,20 [1,49; 6,86] p=0,0023	1,90 [1,24; 2,91] p=0,0030	25,30% [10,50%; 40,20%] p=0,0008
55+ Jahre	19/44 (43,2%)	19/34 (55,9%)	2,80 [0,52; 15,18] p=0,2249	1,35 [0,82; 2,20] p=0,2349	20,00% [-11,00%; 51,00%] p=0,2067

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3001					
Gesamt- population	60/114 (52,6%)	42/112 (37,5%)	1,98 [1,08; 3,61] p=0,0312	1,39 [1,03; 1,87] p=0,0299	14,60% [2,10%; 27,20%] p=0,0224
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0030					
ja	40/67 (59,7%)	19/68 (27,9%)	5,19 [1,91; 14,09] p=0,0006	2,06 [1,36; 3,14] p=0,0007	31,00% [15,50%; 46,60%] p<0,0001
nein	20/45 (44,4%)	23/44 (52,3%)	0,86 [0,30; 2,45] p=0,7919	0,93 [0,56; 1,55] p=0,7834	-3,30% [-26,40%; 19,80%] p=0,7807
Remission zu Tag 90					
SUI3001					
Gesamt- population	47/114 (41,2%)	45/112 (40,2%)	1,08 [0,60; 1,93] p=0,7966	1,04 [0,76; 1,43] p=0,7967	1,70% [-11,10%; 14,50%] p=0,7967
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0446					
ja	30/67 (44,8%)	22/68 (32,4%)	2,04 [0,93; 4,48] p=0,0698	1,58 [0,96; 2,60] p=0,0696	16,50% [-1,00%; 34,10%] p=0,0653
nein	17/45 (37,8%)	23/44 (52,3%)	0,57 [0,19; 1,71] p=0,3454	0,78 [0,47; 1,30] p=0,3410	-11,10% [-33,00%; 10,80%] p=0,3212
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als potenziell verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.</p> <p>*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.</p> <p>ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 114)</p>					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Remission zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0425. In der Kategorie AD Mono zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,07 [0,76; 1,52]; p=0,6892). In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,79 [1,20; 2,67]; p=0,0046). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Remission zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0425. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,63 [1,15; 2,32]; p=0,0062). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,60 [0,99; 2,57]; p=0,0554). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Remission zu Tag 25+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0161. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,19 [0,79; 1,80]; p=0,4023). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,90 [1,24; 2,91]; p=0,0030). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,35 [0,82; 2,20]; p=0,2349). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Remission zu Tag 25+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0030. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,06 [1,36; 3,14]; p=0,0007). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,93 [0,56; 1,55]; p=0,7834). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS

Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen ($\geq 50\%$ Verbesserung des MADRS-Gesamtscore)

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1, Tag 2)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 1					
SUI3001&SUI3002					
Gesamt-population	59/229 (25,8%)	33/227 (14,5%)	2,31 [1,37; 3,91] p=0,0013	1,90 [1,27; 2,84] p=0,0019	12,50% [5,00%; 19,90%] p=0,0010
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0175					
Nordamerika	23/59 (39,0%)	17/65 (26,2%)	1,63 [0,72; 3,71] p=0,2398	1,35 [0,82; 2,24] p=0,2382	10,00% [-6,60%; 26,60%] p=0,2378
Europa	27/119 (22,7%)	9/107 (8,4%)	4,26 [1,72; 10,54] p=0,0013	3,42 [1,51; 7,70] p=0,0031	16,70% [7,20%; 26,10%] p=0,0006
Asien	2/26 (7,7%)	6/27 (22,2%)	0,42 [0,09; 2,02] p=0,2558	0,42 [0,07; 2,39] p=0,3260	-11,60% [-32,20%; 8,90%] p=0,2669
Südamerika	7/25 (28,0%)	1/28 (3,6%)	10,13 [1,07; 95,98] p=0,0214	7,09 [0,97; 51,67] p=0,0533	24,30% [5,00%; 43,60%] p=0,0136
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.</p> <p>ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113)</p>					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Ansprechen zu Tag 1 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0175. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,35 [0,82; 2,24]; p=0,2382). In der Kategorie Europa zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,42 [1,51; 7,70]; p=0,0031). In der Kategorie Asien zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,42 [0,07; 2,39]; p=0,3260). In der Kategorie Südamerika zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=7,09 [0,97; 51,67]; p=0,0533). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 8					
SUI3001					
Gesamtpopulation	55/114 (48,2%)	48/112 (42,9%)	1,25 [0,69; 2,29] p=0,4699	1,11 [0,84; 1,46] p=0,4688	4,70% [-7,70%; 17,10%] p=0,4589
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0110					
ja	37/67 (55,2%)	24/68 (35,3%)	3,33 [1,40; 7,94] p=0,0071	1,68 [1,15; 2,44] p=0,0067	24,50% [8,30%; 40,70%] p=0,0030
nein	18/45 (40,0%)	24/44 (54,5%)	0,29 [0,08; 1,01] p=0,0522	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0611	-21,30% [-41,40%; -1,20%] p=0,0374

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.

ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Quelle: (114, 116)

SUI3001

Für den Endpunkt Ansprechen zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0110. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,68 [1,15; 2,44]; p=0,0067). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,64 [0,40; 1,02]; p=0,0611). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-193: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie

Morbidity – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25					
SUI3001&SUI3002					
Gesamt-population	135/229 (59,0%)	105/227 (46,3%)	1,75 [1,17; 2,63] p=0,0059	1,29 [1,07; 1,55] p=0,0067	13,30% [4,00%; 22,60%] p=0,0052
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0397					
18-34 Jahre	43/81 (53,1%)	39/88 (44,3%)	1,28 [0,61; 2,66] p=0,5033	1,14 [0,76; 1,71] p=0,5274	6,30% [-12,20%; 24,70%] p=0,5061
35-54 Jahre	70/104 (67,3%)	46/105 (43,8%)	3,91 [1,71; 8,97] p=0,0006	1,70 [1,24; 2,33] p=0,0010	27,50% [13,30%; 41,70%] p=0,0001
55+ Jahre	22/44 (50,0%)	20/34 (58,8%)	4,50 [0,64; 31,54] p=0,0707	1,58 [0,94; 2,66] p=0,0828	31,10% [-0,40%; 62,60%] p=0,0529
SUI3001					
Gesamt-population	68/114 (59,6%)	51/112 (45,5%)	2,13 [1,14; 3,98] p=0,0176	1,35 [1,05; 1,74] p=0,0198	15,50% [3,20%; 27,70%] p=0,0132
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0229					
ja	41/67 (61,2%)	23/68 (33,8%)	4,89 [1,83; 13,07] p=0,0007	2,03 [1,33; 3,10] p=0,0010	31,10% [15,40%; 46,70%] p<0,0001
nein	27/45 (60,0%)	28/44 (63,6%)	1,16 [0,39; 3,50] p=0,7916	1,05 [0,73; 1,51] p=0,7986	3,00% [-18,80%; 24,70%] p=0,7880

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]
Ansprechen zu Tag 25+4h					
SUI3001&SUI3002					
Gesamt-population	146/229 (63,8%)	131/227 (57,7%)	1,24 [0,85; 1,82] p=0,2538	1,10 [0,93; 1,29] p=0,2660	5,60% [-4,20%; 15,30%] p=0,2608
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0212					
18-34 Jahre	48/81 (59,3%)	49/88 (55,7%)	0,91 [0,44; 1,88] p=0,8026	0,96 [0,68; 1,35] p=0,8162	-2,30% [-20,90%; 16,30%] p=0,8064
35-54 Jahre	75/104 (72,1%)	58/105 (55,2%)	2,07 [1,05; 4,08] p=0,0285	1,34 [1,01; 1,78] p=0,0410	17,90% [2,00%; 33,90%] p=0,0276
55+ Jahre	23/44 (52,3%)	24/34 (70,6%)	2,20 [0,36; 13,32] p=0,4054	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3872	13,30% [-15,90%; 42,60%] p=0,3714
SUI3001					
Gesamt-population	78/114 (68,4%)	62/112 (55,4%)	1,62 [0,92; 2,85] p=0,0854	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0981	11,60% [-1,70%; 24,80%] p=0,0880
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0309					
18-34 Jahre	27/44 (61,4%)	27/47 (57,4%)	1,27 [0,46; 3,50] p=0,6358	1,10 [0,72; 1,70] p=0,6584	5,60% [-17,70%; 29,00%] p=0,6364
35-54 Jahre	37/45 (82,2%)	27/53 (50,9%)	4,40 [1,31; 14,73] p=0,0109	1,64 [1,10; 2,43] p=0,0145	31,30% [10,20%; 52,40%] p=0,0036
55+ Jahre	14/25 (56,0%)	8/12 (66,7%)	2,00 [0,19; 20,97] p=0,5637	1,20 [0,65; 2,23] p=0,5642	12,50% [-29,00%; 54,00%] p=0,5553

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 90					
SUI3001&SUI3002					
Gesamt-population	115/229 (50,2%)	116/227 (51,1%)	1,02 [0,69; 1,52] p=0,9082	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9100	0,50% [-8,90%; 10,00%] p=0,9095
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,0092					
weiß	82/171 (48,0%)	83/163 (50,9%)	0,97 [0,61; 1,54] p=0,8869	0,98 [0,80; 1,22] p=0,8886	-0,80% [-12,00%; 10,40%] p=0,8896
schwarz	8/12 (66,7%)	6/15 (40,0%)	1,85 [0,31; 11,13] p=0,5173	1,37 [0,56; 3,33] p=0,4884	15,00% [-29,60%; 59,70%] p=0,5093
Asien	12/29 (41,4%)	19/30 (63,3%)	0,37 [0,10; 1,41] p=0,1443	0,71 [0,45; 1,12] p=0,1376	-19,90% [-44,90%; 5,00%] p=0,1176
andere	7/11 (63,6%)	5/11 (45,5%)	1,53 [0,29; 8,11] p=0,5739	1,39 [0,39; 4,97] p=0,6143	18,30% [-50,60%; 87,20%] p=0,6026
Nicht berichtet	6/6 (100,0%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1784	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3002					
Gesamt- population	61/115 (53,0%)	60/115 (52,2%)	1,13 [0,65; 1,95] p=0,6556	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6674	3,00% [-10,60%; 16,60%] p=0,6626
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0236					
männlich	18/45 (40,0%)	27/47 (57,4%)	0,50 [0,17; 1,51] p=0,2189	0,74 [0,44; 1,22] p=0,2341	-16,10% [-41,30%; 9,10%] p=0,2114
weiblich	43/70 (61,4%)	33/68 (48,5%)	1,82 [0,83; 4,02] p=0,1185	1,32 [0,91; 1,90] p=0,1426	15,50% [-4,20%; 35,20%] p=0,1236
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als potentiell verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen.</p> <p>ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-116)</p>					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Ansprechen zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0397. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,14 [0,76; 1,71]; p=0,5274). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,70 [1,24; 2,33]; p=0,0010). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,58 [0,94; 2,66]; p=0,0828). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Ansprechen zu Tag 25+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0212. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,96 [0,68; 1,35]; p=0,8162). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,34 [1,01; 1,78]; p=0,0410). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,21 [0,79; 1,85]; p=0,3872). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Ansprechen zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0092. In der Kategorie weiß zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,98 [0,80; 1,22]; p=0,8886). In der Kategorie schwarz zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,37 [0,56; 3,33]; p=0,4884). In der Kategorie Asien zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,71 [0,45; 1,12]; p=0,1376). In der Kategorie andere zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,39 [0,39; 4,97]; p=0,6143). In der Kategorie Not reported zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,00 [0,61; 14,86]; p=0,1784). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Ansprechen zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0229. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,03 [1,33; 3,10]; p=0,0010). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,05 [0,73; 1,51]; p=0,7986). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Ansprechen zu Tag 25+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0309. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,10 [0,72; 1,70]; p=0,6584). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,64 [1,10; 2,43]; p=0,0145). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,20 [0,65; 2,23]; p=0,5642). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

SUI3002

Für den Endpunkt Ansprechen zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0236. In der Kategorie männlich zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,74 [0,44; 1,22]; p=0,2341). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,32 [0,91; 1,90]; p=0,1426). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-194: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie

Morbidity – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

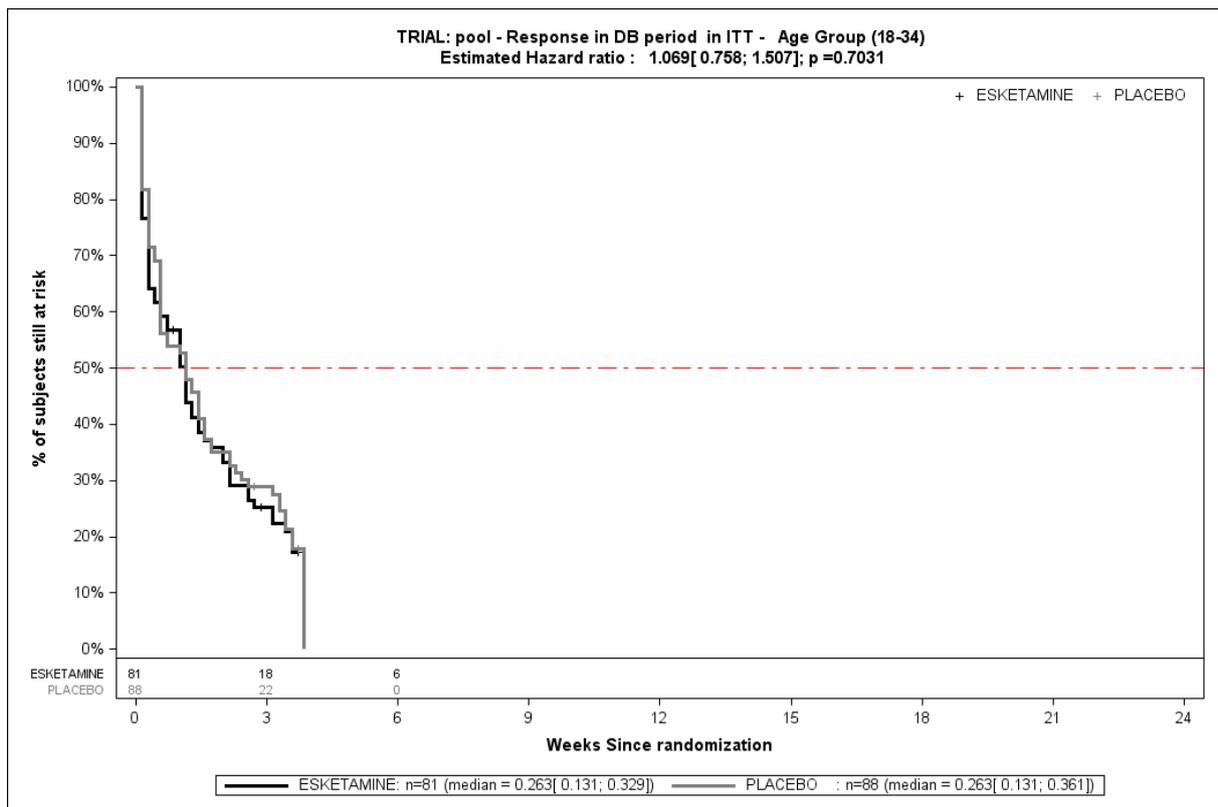
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB)					
SUI3001&SUI3002					
Gesamt- population	184/229 (80,3%)	4,87 [4,87; 7,91] ^d	172/227 (75,8%)	7,91 [7,00; 10,04] ^d	1,28 [1,04; 1,58] p=0,0190
Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0210					
18-34 Jahre	64/81 (79,0%)	7,91 [3,96; 10,04] ^d	68/88 (77,3%)	7,91 [3,96; 10,96] ^d	1,07 [0,76; 1,51] p=0,7031
35-54 Jahre	87/104 (83,7%)	3,04 [2,13; 7,00] ^d	74/105 (70,5%)	10,04 [7,00; 17,05] ^d	1,82 [1,33; 2,49] p=0,0002
55+ Jahre	33/44 (75,0%)	3,96 [2,13; 11,87] ^d	30/34 (88,2%)	4,87 [2,13; 7,91] ^d	0,84 [0,51; 1,39] p=0,5009
Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU)					
SUI3001&SUI3002					
Gesamt- population	197/229 (86,0%)	4,87 [3,04; 7,91] ^d	191/227 (84,1%)	7,91 [7,00; 10,04] ^d	1,24 [1,02; 1,52] p=0,0319
Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0122					
18-34 Jahre	70/81 (86,4%)	7,91 [3,04; 10,04] ^d	75/88 (85,2%)	7,91 [3,96; 10,96] ^d	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9245
35-54 Jahre	90/104 (86,5%)	3,04 [2,13; 6,09] ^d	84/105 (80,0%)	10,04 [7,00; 17,05] ^d	1,80 [1,33; 2,45] p=0,0001
55+ Jahre	37/44 (84,1%)	3,96 [2,13; 11,87] ^d	32/34 (94,1%)	4,87 [2,13; 7,91] ^d	0,80 [0,49; 1,29] p=0,3539

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
SUI3001					
Gesamt- population	100/114 (87,7%)	4,87 [2,13; 7,91] ^d	92/112 (82,1%)	7,91 [4,87; 14,00] ^d	1,26 [0,95; 1,67] p=0,1129
Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0432					
18-34 Jahre	38/44 (86,4%)	5,48 [2,13; 9,13] ^d	41/47 (87,2%)	7,91 [2,13; 11,87] ^d	0,98 [0,63; 1,53] p=0,9399
35-54 Jahre	42/45 (93,3%)	4,87 [2,13; 10,96] ^d	40/53 (75,5%)	14,91 [4,87; 24,96] ^d	2,14 [1,35; 3,38] p=0,0012
55+ Jahre	20/25 (80,0%)	3,04 [2,13; 21,00] ^d	11/12 (91,7%)	3,65 [0,91; 14,00] ^d	0,75 [0,35; 1,57] p=0,4453
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. d: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus Quelle: (113, 114)</p>					

SUI3001&SUI3002

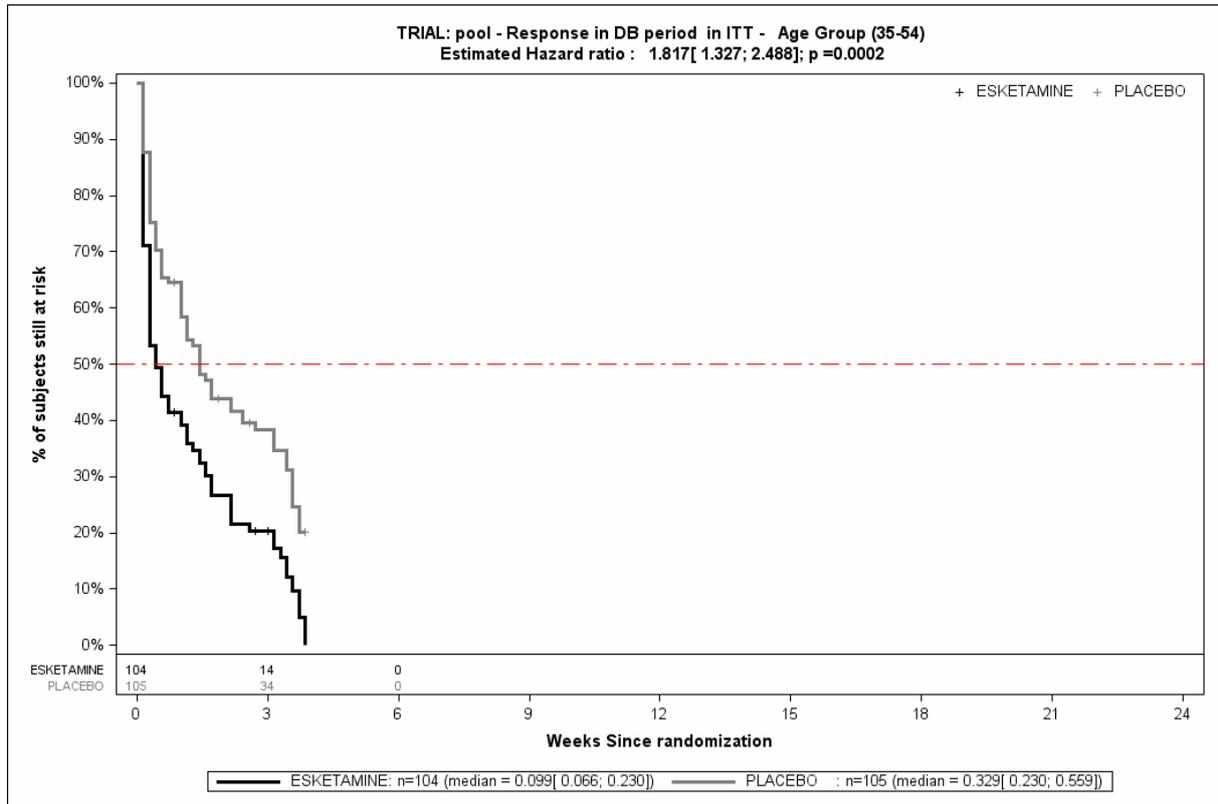
Für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0210. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,07 [0,76; 1,51]; p=0,7031). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,82 [1,33; 2,49]; p=0,0002). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,51; 1,39]; p=0,5009). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0122. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,73; 1,41]; p=0,9245). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,80 [1,33; 2,45]; p=0,0001). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,49; 1,29]; p=0,3539). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



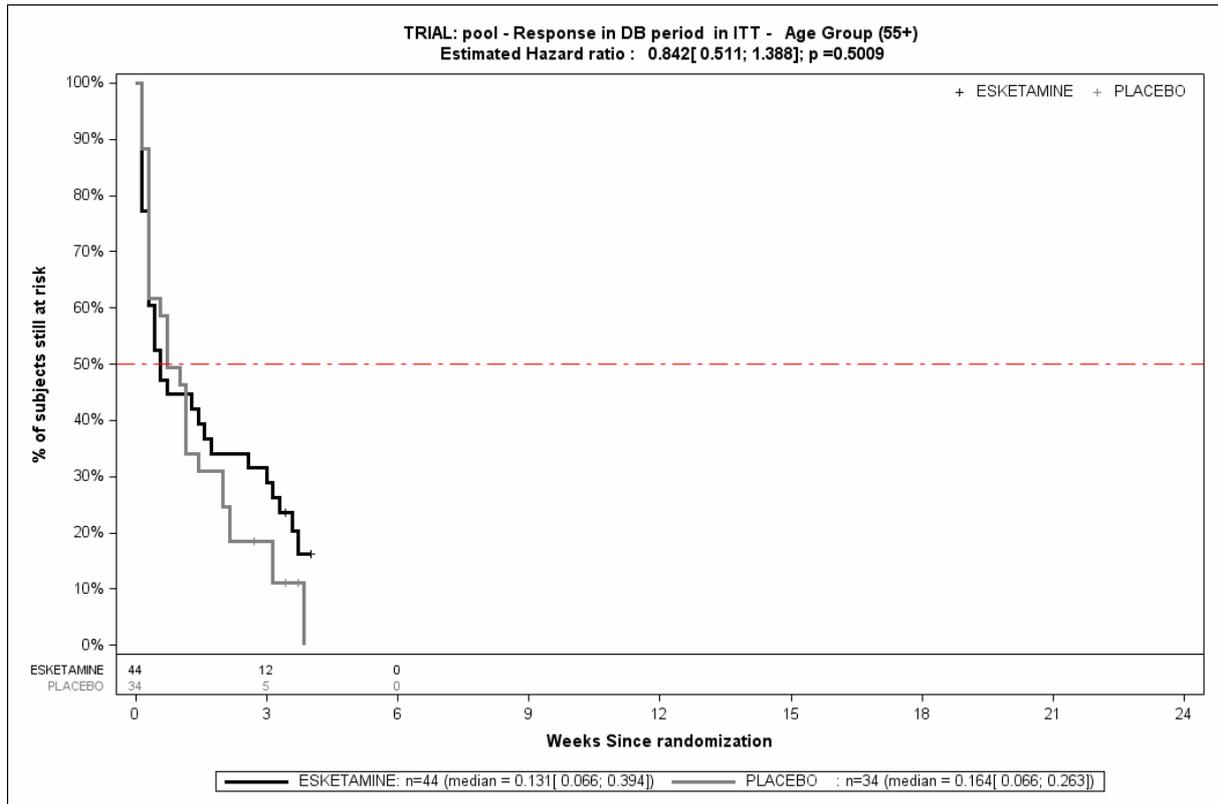
Quelle: (113)

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 18-34
ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



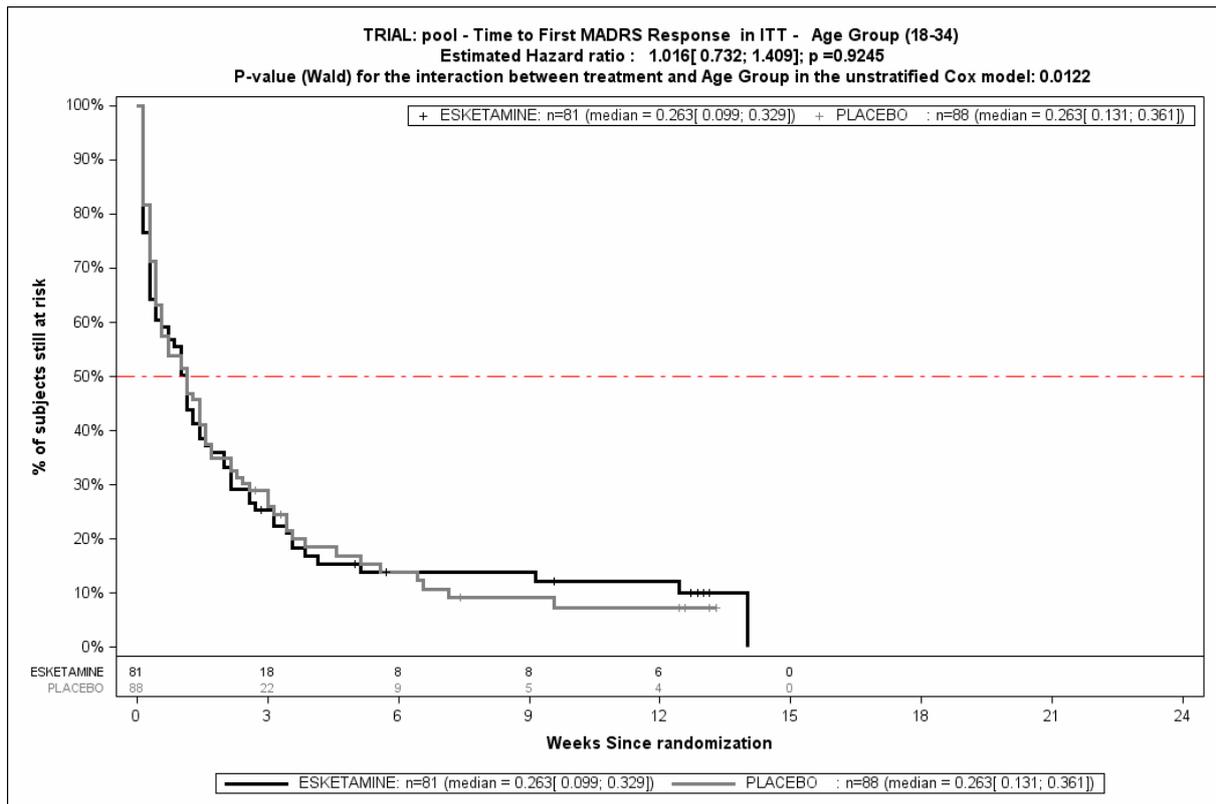
Quelle: (113)

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 35-54
 ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



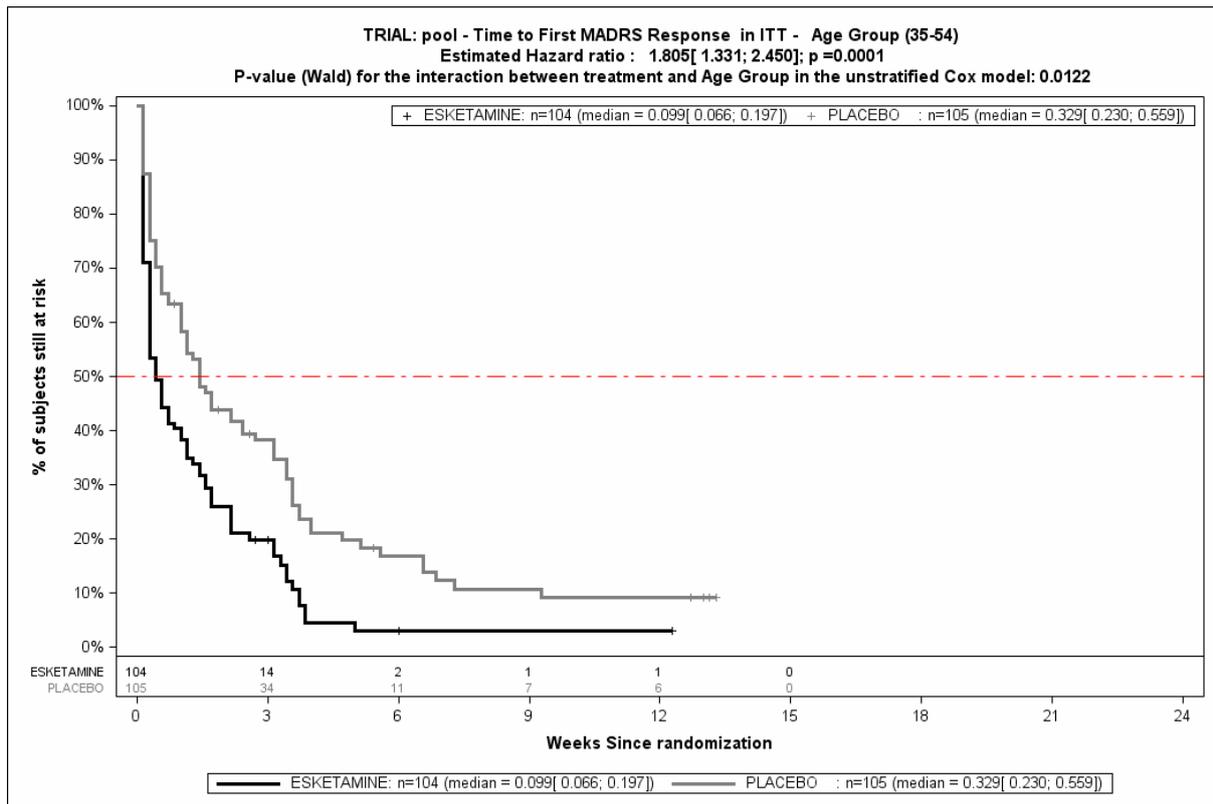
Quelle: (113)

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 25 (DB), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 55+
 ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



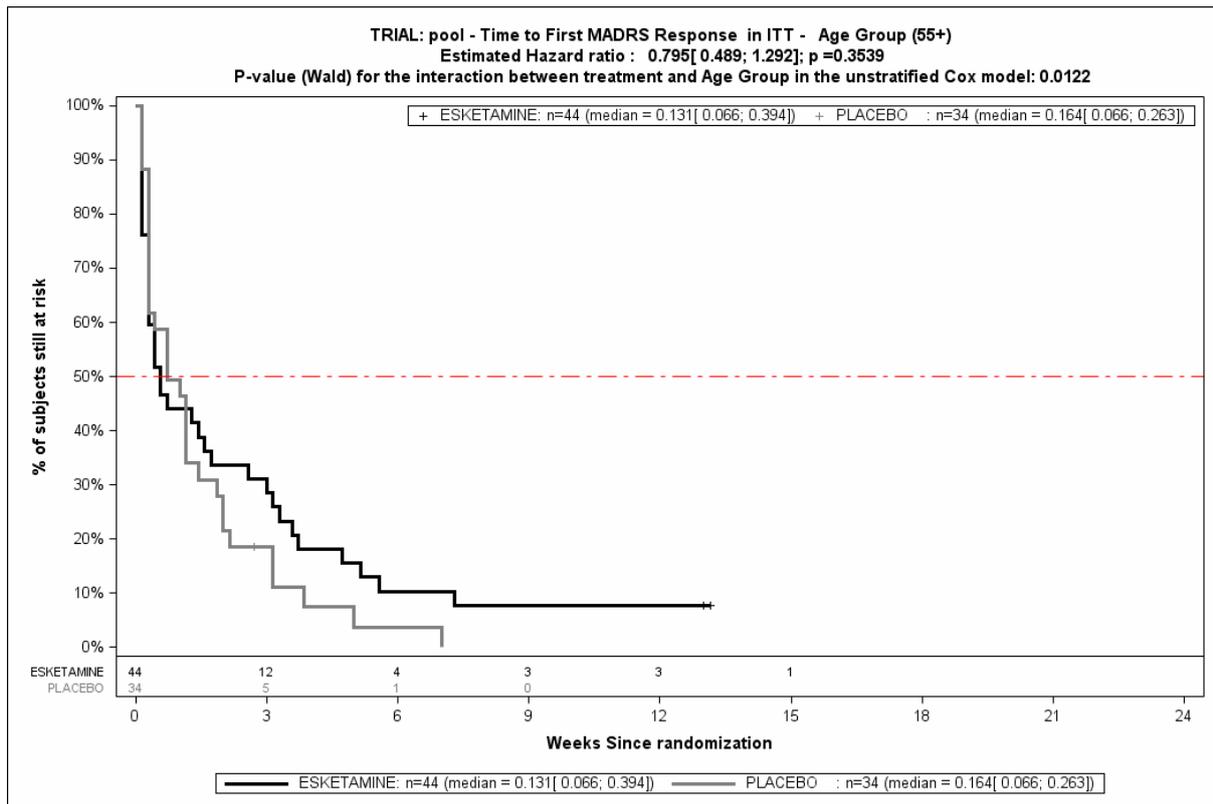
Quelle: (113)

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 18-34
 ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 35-54
 ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

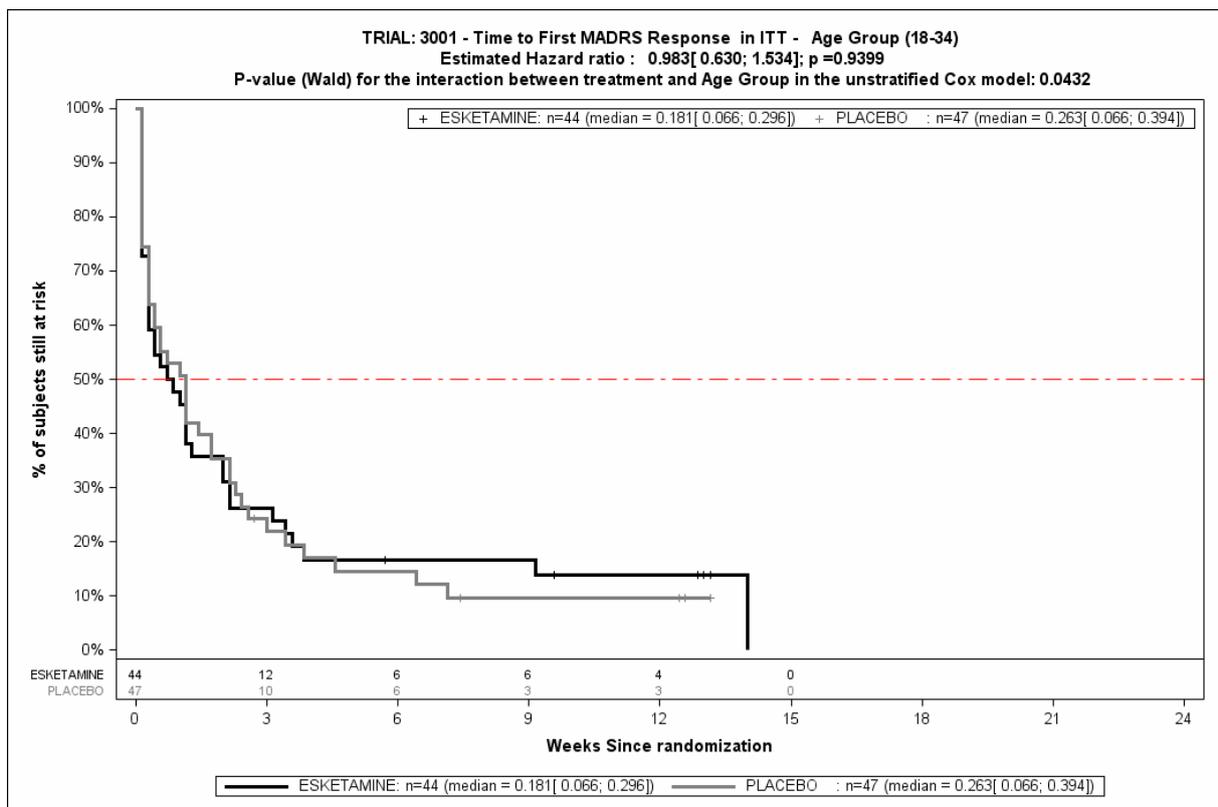


Quelle: (113)

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 55+
 ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

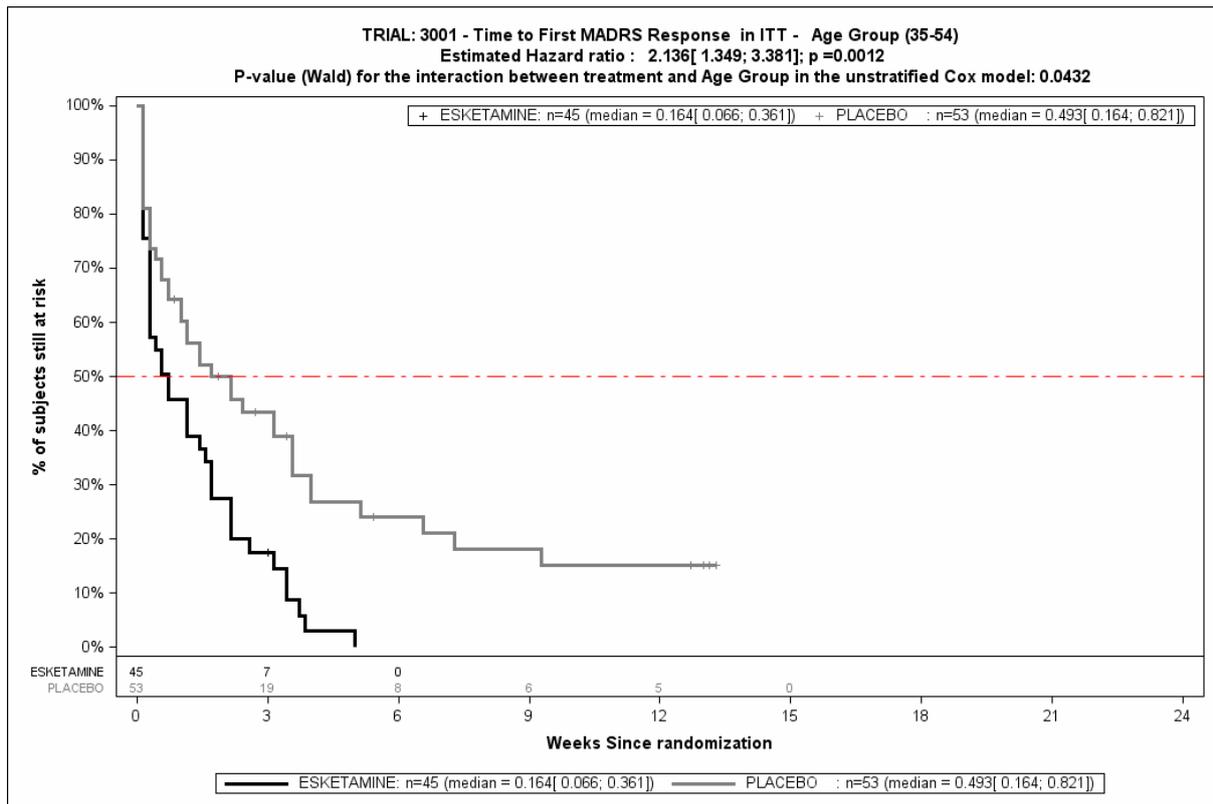
SUI3001

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0432. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,63; 1,53]; p=0,9399). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,14 [1,35; 3,38]; p=0,0012). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,35; 1,57]; p=0,4453). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



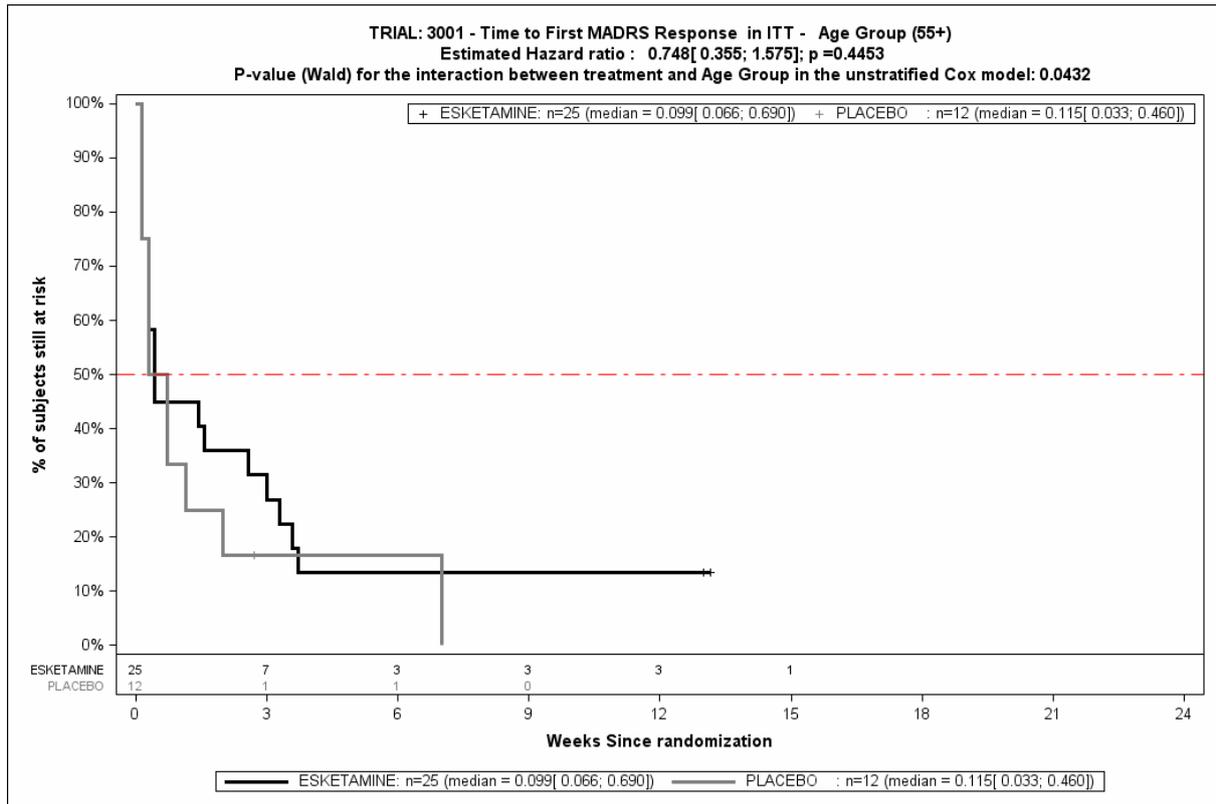
Quelle: (114)

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 18-34
 ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 34-54
 ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen bis zu Tag 90 (DB+FU), SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 55+
 ITT: Intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore

Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1+4h, Tag 2)

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	222	40,33 (5,60)	27,84 (0,62)	-12,55 (0,62)	224	40,41 (6,04)	31,22 (0,62)	-9,17 (0,62)	-3,38 [-5,05; -1,71] p<0,0001	-0,36 [-0,55; -0,18]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	167	40,31 (5,73)	26,99 (0,87)	-13,40 (0,87)	160	40,70 (6,08)	30,30 (0,89)	-10,09 (0,89)	-3,31 [-5,26; -1,37] p=0,0009	-0,29 [-0,51; -0,07]
schwarz	9	37,17 (3,16)	20,13 (3,05)	-20,26 (3,05)	15	39,53 (6,85)	34,89 (2,49)	-5,50 (2,49)	-14,76 [-22,06; -7,45] p<0,0001	-1,50 [-2,45; -0,56]
Asien	29	41,38 (5,51)	34,65 (3,02)	-5,74 (3,02)	30	39,37 (5,90)	33,32 (3,02)	-7,07 (3,02)	1,33 [-3,20; 5,86] p=0,5647	0,08 [-0,43; 0,59]
andere	11	40,91 (5,99)	27,89 (2,90)	-12,50 (2,90)	11	38,27 (5,42)	28,22 (3,02)	-12,17 (3,02)	-0,33 [-7,86; 7,20] p=0,9309	-0,03 [-0,87; 0,80]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
unbekannt	6	41,00 (3,95)	25,40 (4,52)	-14,99 (4,52)	8	43,25 (4,37)	35,41 (4,08)	-4,98 (4,08)	-10,01 [-19,86; -0,17] p=0,0463	-0,83 [-1,94; 0,29]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	81	40,10 (5,49)	28,76 (1,05)	-11,63 (1,05)	86	38,85 (5,73)	30,80 (1,03)	-9,58 (1,03)	-2,05 [-4,82; 0,73] p=0,1480	-0,21 [-0,52; 0,09]
35-54 Jahre	101	40,49 (6,13)	27,19 (0,92)	-13,19 (0,92)	104	41,53 (5,98)	31,97 (0,92)	-8,41 (0,92)	-4,78 [-7,26; -2,29] p=0,0002	-0,51 [-0,79; -0,23]
55+ Jahre	40	40,37 (4,35)	27,81 (1,49)	-12,58 (1,49)	34	41,00 (6,32)	29,94 (1,63)	-10,45 (1,63)	-2,13 [-6,41; 2,15] p=0,3279	-0,22 [-0,68; 0,24]
SUI2001										
Gesamtpopulation	35	38,46 (6,17)	25,78 (1,57)	-12,69 (1,57)	31	38,77 (7,02)	31,59 (1,75)	-6,89 (1,75)	-5,80 [-10,18; -1,42] p=0,0104	-0,60 [-1,10; -0,11]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	19	33,74 (3,65)	21,78 (1,99)	-12,29 (2,09)	14	32,50 (4,72)	25,14 (2,41)	-8,37 (2,54)	-3,92 [-10,37; 2,53] p=0,2286	-0,41 [-1,11; 0,29]
≥ Median	16	44,06 (2,93)	30,37 (2,36)	-12,45 (2,50)	17	43,94 (3,40)	37,01 (2,30)	-5,52 (2,44)	-6,93 [-13,27; -0,59] p=0,0328	-0,67 [-1,38; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	9	30,44 (2,40)	23,87 (3,73)	-14,60 (3,73)	10	30,60 (4,22)	24,50 (3,53)	-13,98 (3,53)	-0,62 [-8,69; 7,44] p=0,8775	-0,05 [-0,95; 0,85]
schwer (MADRS >34)	26	41,23 (4,34)	26,32 (1,87)	-12,15 (1,87)	21	42,67 (4,08)	34,95 (2,19)	-3,53 (2,19)	-8,63 [-13,86; -3,40] p=0,0017	-0,87 [-1,47; -0,27]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	25	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	25	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-4,15 [-9,18; 0,87] p=0,1032	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	10	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	6	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-12,54 [-21,78; -3,29] p=0,0088	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 2										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	221	40,33 (5,60)	24,58 (0,71)	-15,80 (0,71)	222	40,41 (6,04)	28,18 (0,71)	-12,21 (0,71)	-3,59 [-5,51; -1,67] p=0,0003	-0,34 [-0,53; -0,15]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	165	40,31 (5,73)	23,93 (0,97)	-16,46 (0,97)	158	40,70 (6,08)	27,10 (0,98)	-13,28 (0,98)	-3,18 [-5,44; -0,92] p=0,0059	-0,26 [-0,47; -0,04]
schwarz	10	37,17 (3,16)	20,08 (3,36)	-20,31 (3,36)	15	39,53 (6,85)	31,69 (2,84)	-8,70 (2,84)	-11,60 [-19,84; -3,37] p=0,0059	-1,04 [-1,89; -0,18]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Asien	29	41,38 (5,51)	29,72 (3,17)	-10,67 (3,17)	30	39,37 (5,90)	31,89 (3,17)	-8,50 (3,17)	-2,17 [-7,43; 3,10] p=0,4183	-0,12 [-0,64; 0,39]
andere	11	40,91 (5,99)	26,34 (3,30)	-14,05 (3,30)	11	38,27 (5,42)	23,76 (3,41)	-16,63 (3,41)	2,58 [-6,14; 11,29] p=0,5613	0,22 [-0,62; 1,06]
unbekannt	6	41,00 (3,95)	17,06 (5,00)	-23,32 (5,00)	8	43,25 (4,37)	31,41 (4,48)	-8,98 (4,48)	-14,35 [-25,65; -3,04] p=0,0130	-1,07 [-2,23; 0,08]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	81	40,10 (5,49)	25,66 (1,20)	-14,73 (1,20)	85	38,85 (5,73)	28,26 (1,17)	-12,13 (1,17)	-2,61 [-5,80; 0,58] p=0,1090	-0,24 [-0,55; 0,06]
35-54 Jahre	100	40,49 (6,13)	24,00 (1,05)	-16,38 (1,05)	104	41,53 (5,98)	28,52 (1,05)	-11,87 (1,05)	-4,52 [-7,38; -1,66] p=0,0021	-0,42 [-0,70; -0,15]
55+ Jahre	40	40,37 (4,35)	24,08 (1,69)	-16,30 (1,69)	33	41,00 (6,32)	26,88 (1,87)	-13,51 (1,87)	-2,80 [-7,70; 2,11] p=0,2631	-0,26 [-0,72; 0,20]
SUI2001										
Gesamtpopulation	35	38,46 (6,17)	19,90 (1,99)	-18,58 (1,99)	31	38,77 (7,02)	27,88 (2,18)	-10,60 (2,18)	-7,98 [-13,64; -2,32] p=0,0066	-0,66 [-1,16; -0,16]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	19	33,74 (3,65)	16,73 (2,53)	-17,34 (2,62)	14	32,50 (4,72)	20,07 (3,02)	-13,44 (3,13)	-3,90 [-11,97; 4,17] p=0,3367	-0,33 [-1,03; 0,37]
≥ Median	16	44,06 (2,93)	23,50 (2,91)	-19,32 (3,03)	17	43,94 (3,40)	34,42 (2,84)	-8,11 (2,96)	-11,21 [-19,16; -3,27] p=0,0066	-0,90 [-1,62; -0,18]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	9	30,44 (2,40)	20,87 (4,21)	-17,60 (4,21)	10	30,60 (4,22)	16,90 (3,98)	-21,58 (3,98)	3,98 [-5,73; 13,69] p=0,4148	0,30 [-0,61; 1,21]
schwer (MADRS >34)	26	41,23 (4,34)	19,43 (2,19)	-19,04 (2,19)	21	42,67 (4,08)	33,09 (2,54)	-5,38 (2,54)	-13,65 [-19,92; -7,39] p<0,0001	-1,18 [-1,81; -0,55]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	25	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	25	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-4,83 [-11,18; 1,52] p=0,1328	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	10	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	6	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-18,27 [-29,92; -6,62] p=0,0027	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Modell berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Modell berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 116)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie weiß zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,31 [-5,26; -1,37]; p=0,0009). In der Kategorie schwarz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -14,76 [-22,06; -7,45]; p<0,0001). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 1,33 [-3,20; 5,86]; p=0,5647). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,33 [-7,86; 7,20]; p=0,9309). In der Kategorie unbekannt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -10,01 [-19,86; -0,17]; p=0,0463). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0386. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,05 [-4,82; 0,73]; p=0,1480). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,78 [-7,26; -2,29]; p=0,0002). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,13 [-6,41; 2,15]; p=0,3279). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie weiß zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,18 [-5,44; -0,92]; p=0,0059). In der Kategorie schwarz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -11,60 [-19,84; -3,37]; p=0,0059). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,17 [-7,43; 3,10]; p=0,4183). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,58 [-6,14; 11,29]; p=0,5613). In der Kategorie unbekannt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -14,35 [-25,65; -3,04]; p=0,0130). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0386. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,61 [-5,80; 0,58]; p=0,1090). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,52 [-7,38; -1,66]; p=0,0021). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,80 [-7,70; 2,11]; p=0,2631). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

SUI2001

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0363. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,92 [-10,37; 2,53]; p=0,2286). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -6,93 [-13,27; -0,59]; p=0,0328). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0047. In der Kategorie moderat (MADRS 20-34) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,62 [-8,69; 7,44]; p=0,8775). In der Kategorie schwer (MADRS $>$ 34) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -8,63 [-13,86; -3,40]; p=0,0017). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung (wie randomisiert) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0081. In der Kategorie AD Mono zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,15 [-9,18; 0,87]; p=0,1032). In der Kategorie AD + Augmentation zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -12,54 [-21,78; -3,29]; p=0,0088). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0363. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,90 [-11,97; 4,17]; p=0,3367). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -11,21 [-19,16; -3,27]; p=0,0066). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0047. In der Kategorie moderat (MADRS 20-34) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 3,98 [-5,73; 13,69]; p=0,4148). In der Kategorie schwer (MADRS $>$ 34) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -13,65 [-19,92; -7,39]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung (wie randomisiert) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0081. In der Kategorie AD Mono zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,83 [-11,18; 1,52]; p=0,1328). In der Kategorie AD + Augmentation zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -18,27 [-29,92; -6,62]; p=0,0027). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 4										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	216	40,33 (5,60)	22,46 (0,74)	-17,93 (0,74)	221	40,41 (6,04)	25,63 (0,74)	-14,76 (0,74)	-3,17 [-5,20; -1,15] p=0,0022	-0,29 [-0,48; -0,10]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	162	40,31 (5,73)	21,65 (1,00)	-18,74 (1,00)	158	40,70 (6,08)	25,07 (1,02)	-15,32 (1,02)	-3,42 [-5,80; -1,03] p=0,0051	-0,27 [-0,49; -0,05]
schwarz	11	37,17 (3,16)	20,58 (3,46)	-19,80 (3,46)	14	39,53 (6,85)	24,86 (3,01)	-15,53 (3,01)	-4,28 [-12,91; 4,35] p=0,3300	-0,36 [-1,16; 0,43]
Asien	27	41,38 (5,51)	26,66 (3,27)	-13,73 (3,27)	30	39,37 (5,90)	28,45 (3,23)	-11,93 (3,23)	-1,80 [-7,39; 3,80] p=0,5282	-0,10 [-0,62; 0,42]
andere	10	40,91 (5,99)	27,34 (3,50)	-13,05 (3,50)	11	38,27 (5,42)	19,94 (3,56)	-20,44 (3,56)	7,40 [-1,85; 16,64] p=0,1165	0,62 [-0,26; 1,50]
unbekannt	6	41,00 (3,95)	14,06 (5,19)	-26,32 (5,19)	8	43,25 (4,37)	31,66 (4,64)	-8,73 (4,64)	-17,60 [-29,47; -5,72] p=0,0038	-1,27 [-2,47; -0,08]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	78	40,10 (5,49)	22,99 (1,27)	-17,39 (1,27)	85	38,85 (5,73)	25,30 (1,23)	-15,08 (1,23)	-2,31 [-5,68; 1,06] p=0,1782	-0,20 [-0,51; 0,10]
35-54 Jahre	99	40,49 (6,13)	22,03 (1,11)	-18,36 (1,11)	103	41,53 (5,98)	26,29 (1,10)	-14,10 (1,10)	-4,26 [-7,28; -1,24] p=0,0057	-0,38 [-0,66; -0,10]
55+ Jahre	39	40,37 (4,35)	22,66 (1,79)	-17,72 (1,79)	33	41,00 (6,32)	24,40 (1,96)	-15,99 (1,96)	-1,73 [-6,90; 3,43] p=0,5102	-0,15 [-0,62; 0,31]
SUI2001										
Gesamtpopulation	24	38,46 (6,17)	19,36 (2,21)	-19,11 (2,21)	25	38,77 (7,02)	24,29 (2,36)	-14,18 (2,36)	-4,93 [-11,17; 1,31] p=0,1188	-0,43 [-1,00; 0,14]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	14	33,74 (3,65)	16,62 (2,92)	-17,50 (3,06)	11	32,50 (4,72)	17,26 (3,42)	-16,26 (3,59)	-1,24 [-10,59; 8,10] p=0,7903	-0,10 [-0,89; 0,69]
≥ Median	10	44,06 (2,93)	22,78 (3,34)	-19,94 (3,50)	14	43,94 (3,40)	30,00 (3,17)	-12,51 (3,35)	-7,44 [-16,72; 1,85] p=0,1141	-0,60 [-1,43; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	7	30,44 (2,40)	20,84 (4,62)	-17,63 (4,62)	8	30,60 (4,22)	15,05 (4,34)	-23,42 (4,34)	5,79 [-5,23; 16,81] p=0,2968	0,45 [-0,59; 1,48]
schwer (MADRS >34)	17	41,23 (4,34)	18,78 (2,51)	-19,70 (2,51)	17	42,67 (4,08)	28,60 (2,82)	-9,87 (2,82)	-9,82 [-16,98; -2,66] p=0,0081	-0,87 [-1,58; -0,16]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	18	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	21	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-0,40 [-7,24; 6,43] p=0,9069	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	6	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	4	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-21,48 [-34,27; -8,70] p=0,0014	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 8										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	203	40,33 (5,60)	20,93 (0,77)	-19,46 (0,77)	213	40,41 (6,04)	23,43 (0,76)	-16,96 (0,76)	-2,50 [-4,59; -0,41] p=0,0191	-0,23 [-0,42; -0,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	149	40,31 (5,73)	20,83 (1,03)	-19,56 (1,03)	153	40,70 (6,08)	22,95 (1,04)	-17,44 (1,04)	-2,12 [-4,58; 0,33] p=0,0900	-0,17 [-0,39; 0,06]
schwarz	11	37,17 (3,16)	16,49 (3,51)	-23,89 (3,51)	13	39,53 (6,85)	23,29 (3,13)	-17,10 (3,13)	-6,80 [-15,66; 2,06] p=0,1323	-0,57 [-1,40; 0,25]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Asien	27	41,38 (5,51)	25,07 (3,31)	-15,31 (3,31)	29	39,37 (5,90)	24,81 (3,26)	-15,57 (3,26)	0,26 [-5,47; 5,99] p=0,9290	0,01 [-0,51; 0,54]
andere	10	40,91 (5,99)	19,95 (3,55)	-20,44 (3,55)	11	38,27 (5,42)	21,49 (3,61)	-18,90 (3,61)	-1,54 [-10,92; 7,85] p=0,7474	-0,13 [-0,98; 0,73]
unbekannt	6	41,00 (3,95)	9,23 (5,25)	-31,16 (5,25)	7	43,25 (4,37)	27,02 (4,78)	-13,36 (4,78)	-17,79 [-29,98; -5,61] p=0,0043	-1,30 [-2,54; -0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	73	40,10 (5,49)	21,05 (1,31)	-19,34 (1,31)	84	38,85 (5,73)	23,97 (1,25)	-16,42 (1,25)	-2,92 [-6,38; 0,53] p=0,0970	-0,26 [-0,57; 0,06]
35-54 Jahre	93	40,49 (6,13)	20,82 (1,14)	-19,57 (1,14)	97	41,53 (5,98)	23,88 (1,14)	-16,50 (1,14)	-3,07 [-6,18; 0,04] p=0,0530	-0,28 [-0,56; 0,01]
55+ Jahre	37	40,37 (4,35)	21,14 (1,83)	-19,25 (1,83)	32	41,00 (6,32)	20,59 (2,00)	-19,80 (2,00)	0,55 [-4,74; 5,84] p=0,8383	0,05 [-0,42; 0,52]
SUI2001										
Gesamtpopulation	31	38,46 (6,17)	18,55 (1,86)	-19,92 (1,86)	29	38,77 (7,02)	22,98 (2,03)	-15,49 (2,03)	-4,43 [-9,66; 0,81] p=0,0960	-0,41 [-0,92; 0,10]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	16	33,74 (3,65)	17,39 (2,41)	-16,69 (2,52)	13	32,50 (4,72)	15,79 (2,83)	-17,62 (2,97)	0,92 [-6,78; 8,63] p=0,8115	0,09 [-0,65; 0,82]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≥ Median	15	44,06 (2,93)	19,97 (2,73)	-22,82 (2,89)	16	43,94 (3,40)	28,96 (2,65)	-13,62 (2,81)	-9,20 [-16,70; -1,70] p=0,0172	-0,80 [-1,53; -0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	8	30,44 (2,40)	20,16 (4,07)	-18,31 (4,07)	10	30,60 (4,22)	15,10 (3,81)	-23,38 (3,81)	5,06 [-4,15; 14,27] p=0,2751	0,41 [-0,53; 1,35]
schwer (MADRS >34)	23	41,23 (4,34)	17,92 (2,13)	-20,56 (2,13)	19	42,67 (4,08)	26,77 (2,45)	-11,71 (2,45)	-8,85 [-14,87; -2,83] p=0,0048	-0,83 [-1,47; -0,20]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	22	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	24	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-1,73 [-7,53; 4,08] p=0,5532	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	9	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	5	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-12,95 [-23,85; -2,06] p=0,0207	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 11										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	195	40,33 (5,60)	19,30 (0,77)	-21,09 (0,77)	202	40,41 (6,04)	21,68 (0,76)	-18,71 (0,76)	-2,38 [-4,47; -0,30] p=0,0251	-0,22 [-0,42; -0,02]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	143	40,31 (5,73)	18,79 (1,03)	-21,60 (1,03)	146	40,70 (6,08)	20,78 (1,04)	-19,60 (1,04)	-1,99 [-4,44; 0,46] p=0,1110	-0,16 [-0,39; 0,07]
schwarz	11	37,17 (3,16)	18,04 (3,48)	-22,35 (3,48)	10	39,53 (6,85)	22,85 (3,24)	-17,53 (3,24)	-4,82 [-13,79; 4,16] p=0,2919	-0,42 [-1,29; 0,45]
Asien	26	41,38 (5,51)	23,60 (3,31)	-16,79 (3,31)	29	39,37 (5,90)	24,45 (3,25)	-15,94 (3,25)	-0,85 [-6,55; 4,85] p=0,7697	-0,05 [-0,58; 0,48]
andere	9	40,91 (5,99)	18,95 (3,58)	-21,44 (3,58)	10	38,27 (5,42)	19,60 (3,63)	-20,79 (3,63)	-0,65 [-10,11; 8,81] p=0,8924	-0,06 [-0,96; 0,84]
unbekannt	6	41,00 (3,95)	10,06 (5,21)	-30,32 (5,21)	7	43,25 (4,37)	27,02 (4,74)	-13,37 (4,74)	-16,96 [-29,02; -4,89] p=0,0060	-1,25 [-2,48; -0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	67	40,10 (5,49)	19,89 (1,31)	-20,50 (1,31)	82	38,85 (5,73)	22,19 (1,24)	-18,20 (1,24)	-2,30 [-5,75; 1,14] p=0,1899	-0,21 [-0,53; 0,12]
35-54 Jahre	92	40,49 (6,13)	18,45 (1,13)	-21,93 (1,13)	89	41,53 (5,98)	21,69 (1,14)	-18,70 (1,14)	-3,23 [-6,34; -0,13] p=0,0411	-0,30 [-0,59; 0,00]
55+ Jahre	36	40,37 (4,35)	20,39 (1,82)	-20,00 (1,82)	31	41,00 (6,32)	20,19 (1,99)	-20,20 (1,99)	0,20 [-5,06; 5,46] p=0,9406	0,02 [-0,46; 0,50]
SUI2001										
Gesamtpopulation	25	38,46 (6,17)	15,32 (2,01)	-23,15 (2,01)	26	38,77 (7,02)	21,89 (2,12)	-16,58 (2,12)	-6,57 [-12,19; -0,94] p=0,0230	-0,62 [-1,18; -0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	14	33,74 (3,65)	16,12 (2,43)	-18,12 (2,60)	12	32,50 (4,72)	14,60 (2,80)	-18,69 (3,00)	0,57 [-7,29; 8,44] p=0,8843	0,06 [-0,72; 0,83]
≥ Median	11	44,06 (2,93)	14,05 (2,86)	-28,73 (3,07)	14	43,94 (3,40)	27,87 (2,66)	-14,77 (2,87)	-13,95 [-21,85; -6,06] p=0,0008	-1,29 [-2,17; -0,41]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	6	30,44 (2,40)	20,54 (4,35)	-17,93 (4,35)	9	30,60 (4,22)	14,87 (3,91)	-23,60 (3,91)	5,67 [-4,27; 15,61] p=0,2580	0,47 [-0,58; 1,52]
schwer (MADRS >34)	19	41,23 (4,34)	13,46 (2,27)	-25,01 (2,27)	17	42,67 (4,08)	25,20 (2,58)	-13,27 (2,58)	-11,74 [-18,19; -5,28] p=0,0006	-1,12 [-1,83; -0,41]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	16	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	21	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-4,69 [-11,09; 1,71] p=0,1480	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	9	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	5	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-15,77 [-27,21; -4,34] p=0,0078	NA [NA; NA]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Modell berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Modell berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 116)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie weiß zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,42 [-5,80; -1,03]; p=0,0051). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,28 [-12,91; 4,35]; p=0,3300). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,80 [-7,39; 3,80]; p=0,5282). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 7,40 [-1,85; 16,64]; p=0,1165). In der Kategorie unbekannt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -17,60 [-29,47; -5,72]; p=0,0038). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0386. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,31 [-5,68; 1,06]; p=0,1782). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,26 [-7,28; -1,24]; p=0,0057). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,73 [-6,90; 3,43]; p=0,5102). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,12 [-4,58; 0,33]; p=0,0900). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -6,80 [-15,66; 2,06]; p=0,1323). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,26 [-5,47; 5,99]; p=0,9290). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,54 [-10,92; 7,85]; p=0,7474). In der Kategorie unbekannt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -17,79 [-29,98; -5,61]; p=0,0043). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0386. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,92 [-6,38; 0,53]; p=0,0970). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,07 [-6,18; 0,04]; p=0,0530). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,55 [-4,74; 5,84]; p=0,8383). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,99 [-4,44; 0,46]; $p=0,1110$). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,82 [-13,79; 4,16]; $p=0,2919$). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,85 [-6,55; 4,85]; $p=0,7697$). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,65 [-10,11; 8,81]; $p=0,8924$). In der Kategorie unbekannt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -16,96 [-29,02; -4,89]; $p=0,0060$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0386. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,30 [-5,75; 1,14]; $p=0,1899$). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,23 [-6,34; -0,13]; $p=0,0411$). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,20 [-5,06; 5,46]; $p=0,9406$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI2001

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0363. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,24 [-10,59; 8,10]; $p=0,7903$). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -7,44 [-16,72; 1,85]; $p=0,1141$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0047. In der Kategorie moderat (MADRS 20-34) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 5,79 [-5,23; 16,81]; $p=0,2968$). In der Kategorie schwer (MADRS >34) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -9,82 [-16,98; -2,66]; $p=0,0081$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung (wie randomisiert) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0081. In der Kategorie AD Mono zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,40 [-7,24; 6,43]; p=0,9069). In der Kategorie AD + Augmentation zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -21,48 [-34,27; -8,70]; p=0,0014). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0363. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,92 [-6,78; 8,63]; p=0,8115). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -9,20 [-16,70; -1,70]; p=0,0172). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0047. In der Kategorie moderat (MADRS 20-34) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 5,06 [-4,15; 14,27]; p=0,2751). In der Kategorie schwer (MADRS $>$ 34) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -8,85 [-14,87; -2,83]; p=0,0048). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung (wie randomisiert) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0081. In der Kategorie AD Mono zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,73 [-7,53; 4,08]; p=0,5532). In der Kategorie AD + Augmentation zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -12,95 [-23,85; -2,06]; p=0,0207). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0363. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,57 [-7,29; 8,44]; p=0,8843). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -13,95 [-21,85; -6,06]; p=0,0008). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0047. In der Kategorie moderat (MADRS 20-34) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 5,67 [-4,27; 15,61]; p=0,2580). In der Kategorie schwer (MADRS >34) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -11,74 [-18,19; -5,28]; p=0,0006). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung (wie randomisiert) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0081. In der Kategorie AD Mono zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,69 [-11,09; 1,71]; p=0,1480). In der Kategorie AD + Augmentation zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -15,77 [-27,21; -4,34]; p=0,0078). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	181	40,33 (5,60)	15,71 (0,86)	-24,68 (0,86)	180	40,41 (6,04)	18,78 (0,85)	-21,61 (0,85)	-3,07 [-5,41; -0,73] p=0,0102	-0,27 [-0,47; -0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	131	40,31 (5,73)	14,66 (1,12)	-25,73 (1,12)	127	40,70 (6,08)	17,43 (1,14)	-22,96 (1,14)	-2,77 [-5,53; -0,01] p=0,0491	-0,22 [-0,46; 0,03]
schwarz	11	37,17 (3,16)	16,58 (3,76)	-23,80 (3,76)	11	39,53 (6,85)	19,86 (3,51)	-20,53 (3,51)	-3,28 [-13,05; 6,50] p=0,5103	-0,26 [-1,10; 0,58]
Asien	25	41,38 (5,51)	21,08 (3,47)	-19,30 (3,47)	27	39,37 (5,90)	24,06 (3,38)	-16,33 (3,38)	-2,98 [-9,29; 3,33] p=0,3543	-0,17 [-0,71; 0,38]
andere	9	40,91 (5,99)	15,84 (3,92)	-24,55 (3,92)	8	38,27 (5,42)	17,29 (4,15)	-23,10 (4,15)	-1,45 [-12,17; 9,27] p=0,7906	-0,12 [-1,07; 0,84]
unbekannt	5	41,00 (3,95)	9,38 (5,67)	-31,01 (5,67)	7	43,25 (4,37)	21,29 (5,04)	-19,10 (5,04)	-11,91 [-25,20; 1,39] p=0,0790	-0,84 [-2,06; 0,38]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	65	40,10 (5,49)	17,38 (1,43)	-23,01 (1,43)	68	38,85 (5,73)	20,48 (1,38)	-19,91 (1,38)	-3,10 [-6,93; 0,72] p=0,1111	-0,27 [-0,61; 0,07]
35-54 Jahre	82	40,49 (6,13)	14,11 (1,25)	-26,28 (1,25)	84	41,53 (5,98)	18,92 (1,25)	-21,47 (1,25)	-4,81 [-8,24; -1,38] p=0,0061	-0,42 [-0,73; -0,11]
55+ Jahre	34	40,37 (4,35)	16,51 (1,98)	-23,88 (1,98)	28	41,00 (6,32)	14,02 (2,17)	-26,37 (2,17)	2,49 [-3,25; 8,23] p=0,3937	0,21 [-0,29; 0,72]
SUI2001										
Gesamtpopulation	24	38,46 (6,17)	12,59 (2,31)	-25,88 (2,31)	22	38,77 (7,02)	21,10 (2,45)	-17,37 (2,45)	-8,51 [-15,05; -1,97] p=0,0117	-0,73 [-1,33; -0,13]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	14	33,74 (3,65)	13,17 (2,93)	-20,99 (2,95)	12	32,50 (4,72)	15,04 (3,39)	-18,24 (3,42)	-2,74 [-11,70; 6,21] p=0,5415	-0,23 [-1,01; 0,54]
≥ Median	10	44,06 (2,93)	11,34 (3,48)	-31,58 (3,52)	10	43,94 (3,40)	26,17 (3,30)	-16,47 (3,34)	-15,11 [-24,40; -5,83] p=0,0019	-1,33 [-2,32; -0,34]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	5	30,44 (2,40)	19,68 (5,00)	-18,79 (5,00)	9	30,60 (4,22)	14,58 (4,36)	-23,89 (4,36)	5,10 [-6,61; 16,81] p=0,3860	0,38 [-0,72; 1,49]
schwer (MADRS >34)	19	41,23 (4,34)	10,27 (2,58)	-28,20 (2,58)	13	42,67 (4,08)	24,16 (3,00)	-14,31 (3,00)	-13,89 [-21,46; -6,32] p=0,0005	-1,22 [-2,00; -0,45]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	17	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	19	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-7,65 [-15,04; -0,27] p=0,0425	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	7	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	3	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-12,90 [-26,92; 1,12] p=0,0706	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	177	40,33 (5,60)	11,92 (0,74)	-28,47 (0,74)	175	40,41 (6,04)	15,28 (0,73)	-25,11 (0,73)	-3,36 [-5,36; -1,36] p=0,0010	-0,34 [-0,56; -0,13]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	128	40,31 (5,73)	11,07 (1,00)	-29,32 (1,00)	122	40,70 (6,08)	14,10 (1,01)	-26,29 (1,01)	-3,03 [-5,39; -0,68] p=0,0118	-0,27 [-0,52; -0,02]
schwarz	10	37,17 (3,16)	11,59 (3,25)	-28,80 (3,25)	12	39,53 (6,85)	17,14 (3,00)	-23,25 (3,00)	-5,55 [-13,85; 2,76] p=0,1897	-0,52 [-1,37; 0,34]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Asien	25	41,38 (5,51)	17,45 (3,24)	-22,94 (3,24)	26	39,37 (5,90)	20,63 (3,18)	-19,76 (3,18)	-3,18 [-8,53; 2,16] p=0,2428	-0,19 [-0,74; 0,36]
andere	9	40,91 (5,99)	10,17 (3,38)	-30,22 (3,38)	8	38,27 (5,42)	12,13 (3,60)	-28,26 (3,60)	-1,96 [-11,09; 7,17] p=0,6729	-0,18 [-1,14; 0,77]
unbekannt	5	41,00 (3,95)	5,77 (5,02)	-34,62 (5,02)	7	43,25 (4,37)	15,14 (4,47)	-25,25 (4,47)	-9,36 [-20,79; 2,06] p=0,1078	-0,75 [-1,95; 0,46]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	65	40,10 (5,49)	13,12 (1,22)	-27,27 (1,22)	64	38,85 (5,73)	15,90 (1,20)	-24,49 (1,20)	-2,78 [-6,04; 0,48] p=0,0948	-0,28 [-0,63; 0,06]
35-54 Jahre	79	40,49 (6,13)	10,23 (1,07)	-30,16 (1,07)	83	41,53 (5,98)	16,15 (1,07)	-24,24 (1,07)	-5,93 [-8,84; -3,01] p<0,0001	-0,61 [-0,93; -0,30]
55+ Jahre	33	40,37 (4,35)	13,82 (1,70)	-26,57 (1,70)	28	41,00 (6,32)	10,86 (1,86)	-29,53 (1,86)	2,95 [-1,96; 7,86] p=0,2376	0,30 [-0,21; 0,80]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI2001										
Gesamtpopulation	24	38,46 (6,17)	10,59 (2,19)	-27,88 (2,19)	24	38,77 (7,02)	17,01 (2,32)	-21,47 (2,32)	-6,42 [-12,60; -0,24] p=0,0422	-0,57 [-1,15; 0,01]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	14	33,74 (3,65)	10,41 (2,76)	-23,84 (2,82)	12	32,50 (4,72)	10,15 (3,16)	-23,00 (3,24)	-0,83 [-9,36; 7,69] p=0,8450	-0,07 [-0,85; 0,70]
≥ Median	10	44,06 (2,93)	10,54 (3,30)	-32,33 (3,39)	12	43,94 (3,40)	22,62 (3,08)	-19,91 (3,17)	-12,42 [-21,28; -3,56] p=0,0069	-1,10 [-2,01; -0,19]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	5	30,44 (2,40)	18,12 (4,74)	-20,35 (4,74)	9	30,60 (4,22)	9,26 (4,07)	-29,22 (4,07)	8,87 [-1,99; 19,73] p=0,1074	0,71 [-0,43; 1,85]
schwer (MADRS >34)	19	41,23 (4,34)	8,36 (2,39)	-30,12 (2,39)	15	42,67 (4,08)	20,62 (2,78)	-17,85 (2,78)	-12,26 [-19,23; -5,30] p=0,0009	-1,13 [-1,87; -0,40]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	17	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	20	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-5,45 [-12,49; 1,58] p=0,1260	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	7	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	4	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-12,29 [-25,51; 0,93] p=0,0678	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 90										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	164	40,33 (5,60)	14,24 (0,98)	-26,12 (0,98)	165	40,41 (6,04)	14,75 (0,98)	-25,61 (0,98)	-0,51 [-3,20; 2,19] p=0,7125	-0,04 [-0,26; 0,18]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	121	40,31 (5,73)	14,66 (1,24)	-26,05 (1,19)	116	40,70 (6,08)	13,87 (1,26)	-26,72 (1,21)	0,68 [-2,29; 3,64] p=0,6547	0,05 [-0,20; 0,31]
schwarz	8	37,17 (3,16)	9,72 (4,39)	-31,08 (4,15)	8	39,53 (6,85)	14,82 (4,18)	-26,01 (3,99)	-5,07 [-16,10; 5,96] p=0,3679	-0,42 [-1,41; 0,58]
Asien	20	41,38 (5,51)	17,01 (3,74)	-21,81 (3,69)	26	39,37 (5,90)	16,80 (3,52)	-22,59 (3,48)	0,78 [-5,94; 7,49] p=0,8203	0,04 [-0,54; 0,63]
andere	9	40,91 (5,99)	9,89 (4,26)	-30,43 (4,02)	8	38,27 (5,42)	13,98 (4,63)	-27,98 (4,39)	-2,45 [-13,73; 8,83] p=0,6706	-0,19 [-1,15; 0,77]
unbekannt	6	41,00 (3,95)	2,76 (5,83)	-38,61 (5,55)	7	43,25 (4,37)	20,56 (5,35)	-20,03 (5,11)	-18,58 [-31,88; -5,29] p=0,0061	-1,28 [-2,51; -0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	55	40,10 (5,49)	15,94 (1,67)	-24,42 (1,67)	62	38,85 (5,73)	15,07 (1,59)	-25,30 (1,59)	0,88 [-3,57; 5,33] p=0,6984	0,07 [-0,29; 0,43]
35-54 Jahre	76	40,49 (6,13)	12,12 (1,44)	-28,24 (1,44)	77	41,53 (5,98)	15,14 (1,44)	-25,22 (1,44)	-3,01 [-6,98; 0,95] p=0,1357	-0,24 [-0,56; 0,08]
55+ Jahre	33	40,37 (4,35)	16,17 (2,21)	-24,19 (2,21)	26	41,00 (6,32)	12,76 (2,46)	-27,61 (2,46)	3,41 [-3,06; 9,88] p=0,3003	0,27 [-0,25; 0,78]
SUI2001										
Gesamtpopulation	24	38,46 (6,17)	13,79 (1,78)	-24,61 (1,78)	20	38,77 (7,02)	19,01 (2,02)	-19,38 (2,02)	-5,23 [-10,20; -0,25] p=0,0395	-0,58 [-1,19; 0,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 81, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	13	33,74 (3,65)	13,88 (2,40)	-20,42 (2,26)	10	32,50 (4,72)	13,90 (2,83)	-19,22 (2,66)	-1,20 [-7,89; 5,49] p=0,7249	-0,14 [-0,97; 0,69]
≥ Median	11	44,06 (2,93)	12,93 (2,84)	-30,15 (2,68)	10	43,94 (3,40)	22,60 (2,95)	-19,56 (2,77)	-10,59 [-17,64; -3,55] p=0,0033	-1,15 [-2,09; -0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 81, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	6	30,44 (2,40)	15,15 (4,12)	-23,25 (4,12)	7	30,60 (4,22)	14,06 (3,77)	-24,33 (3,77)	1,09 [-7,74; 9,91] p=0,8094	0,10 [-0,99; 1,19]
schwer (MADRS >34)	18	41,23 (4,34)	12,99 (2,06)	-25,41 (2,06)	13	42,67 (4,08)	21,51 (2,58)	-16,88 (2,58)	-8,52 [-14,50; -2,54] p=0,0053	-0,93 [-1,68; -0,17]
Veränderung der MADRS zu Tag 81, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	17	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	17	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-3,55 [-9,12; 2,03] p=0,2120	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	7	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	3	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-11,24 [-22,52; 0,05] p=0,0510	NA [NA; NA]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Modell berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Modell berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>c: Der Zeitpunkt zu Tag 25+4h wird nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der Messung nach Dosisgabe wird dieser Zeitpunkt als verzerrt gewertet und wird nicht in die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen</p> <p>*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 116)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie weiß zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,77 [-5,53; -0,01]; p=0,0491). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,28 [-13,05; 6,50]; p=0,5103). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,98 [-9,29; 3,33]; p=0,3543). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,45 [-12,17; 9,27]; p=0,7906). In der Kategorie unbekannt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -11,91 [-25,20; 1,39]; p=0,0790). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0386. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,10 [-6,93; 0,72]; p=0,1111). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,81 [-8,24; -1,38]; p=0,0061). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,49 [-3,25; 8,23]; p=0,3937). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0467. In der Kategorie weiß zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,03 [-5,39; -0,68]; p=0,0118). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -5,55 [-13,85; 2,76]; p=0,1897). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,18 [-8,53; 2,16]; p=0,2428). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,96 [-11,09; 7,17]; p=0,6729). In der Kategorie unbekannt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -9,36 [-20,79; 2,06]; p=0,1078). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0386. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,78 [-6,04; 0,48]; p=0,0948). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -5,93 [-8,84; -3,01]; p<0,0001). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,95 [-1,96; 7,86]; p=0,2376). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0103. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,68 [-2,29; 3,64]; p=0,6547). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -5,07 [-16,10; 5,96]; p=0,3679). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,78 [-5,94; 7,49]; p=0,8203). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,45 [-13,73; 8,83]; p=0,6706). In der Kategorie unbekannt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -18,58 [-31,88; -5,29]; p=0,0061). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0160. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,88 [-3,57; 5,33]; p=0,6984). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,01 [-6,98; 0,95]; p=0,1357). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 3,41 [-3,06; 9,88]; p=0,3003). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI2001

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0363. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,74 [-11,70; 6,21]; p=0,5415). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -15,11 [-24,40; -5,83]; p=0,0019). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0047. In der Kategorie moderat (MADRS 20-34) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 5,10 [-6,61; 16,81]; p=0,3860). In der Kategorie schwer (MADRS $>$ 34) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -13,89 [-21,46; -6,32]; p=0,0005). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung (wie randomisiert) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0081. In der Kategorie AD Mono zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -7,65 [-15,04; -0,27]; $p=0,0425$). In der Kategorie AD + Augmentation zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -12,90 [-26,92; 1,12]; $p=0,0706$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0363. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,83 [-9,36; 7,69]; $p=0,8450$). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -12,42 [-21,28; -3,56]; $p=0,0069$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0047. In der Kategorie moderat (MADRS 20-34) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 8,87 [-1,99; 19,73]; $p=0,1074$). In der Kategorie schwer (MADRS >34) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -12,26 [-19,23; -5,30]; $p=0,0009$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung (wie randomisiert) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0081. In der Kategorie AD Mono zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -5,45 [-12,49; 1,58]; $p=0,1260$). In der Kategorie AD + Augmentation zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -12,29 [-25,51; 0,93]; $p=0,0678$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 81 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0120. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,20 [-7,89; 5,49]; $p=0,7249$). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -10,59 [-17,64; -3,55]; $p=0,0033$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 81 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0087. In der Kategorie moderat (MADRS 20-34) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 1,09 [-7,74; 9,91]; $p=0,8094$). In der Kategorie schwer (MADRS >34) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -8,52 [-14,50; -2,54]; $p=0,0053$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Tag 81 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung (wie randomisiert) ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0247. In der Kategorie AD Mono zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,55 [-9,12; 2,03]; $p=0,2120$). In der Kategorie AD + Augmentation zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -11,24 [-22,52; 0,05]; $p=0,0510$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Hoffnungslosigkeit gemäß BHS

Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore gegenüber Baseline

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS -Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 8										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	215	15,35 (4,24)	9,83 (0,41)	-5,80 (0,41)	216	15,76 (4,28)	10,55 (0,41)	-5,07 (0,41)	-0,73 [-1,83; 0,38] p=0,1958	-0,12 [-0,31; 0,07]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	88	15,00 (4,73)	10,98 (0,65)	-4,65 (0,65)	82	15,58 (4,57)	10,37 (0,68)	-5,26 (0,68)	0,61 [-1,19; 2,41] p=0,5071	0,10 [-0,20; 0,40]
weiblich	127	15,58 (3,88)	9,05 (0,53)	-6,58 (0,53)	134	15,87 (4,10)	10,64 (0,51)	-4,98 (0,51)	-1,60 [-3,02; -0,18] p=0,0271	-0,27 [-0,51; -0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI3001										
Gesamtpopulation	111	15,24 (4,28)	10,12 (0,58)	-5,53 (0,58)	108	15,88 (4,60)	11,55 (0,58)	-4,10 (0,58)	-1,44 [-2,98; 0,11] p=0,0676	-0,24 [-0,50; 0,03]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	15,51 (4,05)	8,84 (0,72)	-6,81 (0,72)	65	16,74 (4,34)	11,77 (0,73)	-3,88 (0,73)	-2,93 [-4,91; -0,95] p=0,0039	-0,50 [-0,84; -0,15]
nein	44	14,84 (4,68)	11,92 (0,93)	-3,73 (0,93)	43	14,55 (4,73)	11,27 (0,92)	-4,38 (0,92)	0,65 [-1,79; 3,09] p=0,6013	0,11 [-0,32; 0,53]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Modell berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 114)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung der BHS zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0372. In der Kategorie männlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,61 [-1,19; 2,41]; p=0,5071). In der Kategorie weiblich zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,60 [-3,02; -0,18]; p=0,0271). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung der BHS zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0407. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,93 [-4,91; -0,95]; p=0,0039). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,65 [-1,79; 3,09]; p=0,6013). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 25										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	196	15,35 (4,24)	8,28 (0,45)	-7,35 (0,45)	194	15,76 (4,28)	9,29 (0,45)	-6,33 (0,45)	-1,01 [-2,23; 0,21] p=0,1028	-0,16 [-0,36; 0,04]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	78	15,00 (4,73)	8,81 (0,72)	-6,82 (0,72)	73	15,58 (4,57)	8,27 (0,74)	-7,36 (0,74)	0,54 [-1,45; 2,53] p=0,5934	0,08 [-0,23; 0,40]
weiblich	118	15,58 (3,88)	7,92 (0,58)	-7,71 (0,58)	121	15,87 (4,10)	9,89 (0,56)	-5,74 (0,56)	-1,97 [-3,52; -0,41] p=0,0133	-0,31 [-0,57; -0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI3001										
Gesamtpopulation	105	15,24 (4,28)	8,59 (0,62)	-7,06 (0,62)	98	15,88 (4,60)	9,66 (0,63)	-5,99 (0,63)	-1,07 [-2,75; 0,61] p=0,2110	-0,17 [-0,45; 0,11]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	63	15,51 (4,05)	8,29 (0,79)	-7,37 (0,79)	59	16,74 (4,34)	10,36 (0,81)	-5,29 (0,81)	-2,08 [-4,28; 0,12] p=0,0638	-0,33 [-0,69; 0,03]
nein	41	14,84 (4,68)	8,93 (1,02)	-6,72 (1,02)	39	14,55 (4,73)	8,67 (1,02)	-6,98 (1,02)	0,26 [-2,46; 2,98] p=0,8500	0,04 [-0,40; 0,48]
SUI2001										
Gesamtpopulation	24	16,49 (2,91)	6,15 (1,10)	-9,86 (1,10)	18	15,47 (4,59)	7,15 (1,24)	-8,86 (1,24)	-1,00 [-4,08; 2,08] p=0,5232	-0,18 [-0,80; 0,43]
Veränderung des BHS zu Tag 81, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	13	16,21 (2,90)	4,88 (1,44)	-11,24 (1,48)	9	13,29 (5,82)	6,99 (1,72)	-6,75 (1,76)	-4,49 [-8,91; -0,07] p=0,0464	-0,81 [-1,70; 0,08]
≥ Median	11	16,81 (2,99)	9,28 (1,71)	-8,73 (1,72)	9	17,38 (1,75)	7,66 (1,72)	-10,83 (1,81)	2,09 [-2,54; 6,72] p=0,3738	0,36 [-0,53; 1,25]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 90 bzw. Tag 81*										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	162	15,35 (4,24)	7,44 (0,49)	-8,13 (0,49)	165	15,76 (4,28)	8,10 (0,49)	-7,48 (0,49)	-0,65 [-1,98; 0,67] p=0,3309	-0,10 [-0,32; 0,11]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	64	15,00 (4,73)	7,56 (0,78)	-8,02 (0,78)	61	15,58 (4,57)	7,34 (0,81)	-8,23 (0,81)	0,22 [-1,95; 2,38] p=0,8449	0,03 [-0,32; 0,38]
weiblich	98	15,58 (3,88)	7,35 (0,63)	-8,23 (0,63)	104	15,87 (4,10)	8,52 (0,61)	-7,06 (0,61)	-1,17 [-2,85; 0,52] p=0,1737	-0,19 [-0,47; 0,09]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Modell berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>*: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 114, 116)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung der BHS zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0372. In der Kategorie männlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,54 [-1,45; 2,53]; p=0,5934). In der Kategorie weiblich zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,97 [-3,52; -0,41]; p=0,0133). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung des BHS zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0437. In der Kategorie männlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,22 [-1,95; 2,38]; p=0,8449). In der Kategorie weiblich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,17 [-2,85; 0,52]; p=0,1737). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung der BHS zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0407. In der Kategorie ja zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,08 [-4,28; 0,12]; p=0,0638). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,26 [-2,46; 2,98]; p=0,8500). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI2001

Für den Endpunkt Veränderung des BHS zu Tag 81 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0432. In der Kategorie \leq Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -4,49 [-8,91; -0,07]; p=0,0464). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,09 [-2,54; 6,72]; p=0,3738). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anteil der Patienten mit einer Veränderung des BHS-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte

Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore

Tabelle 4-200: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population

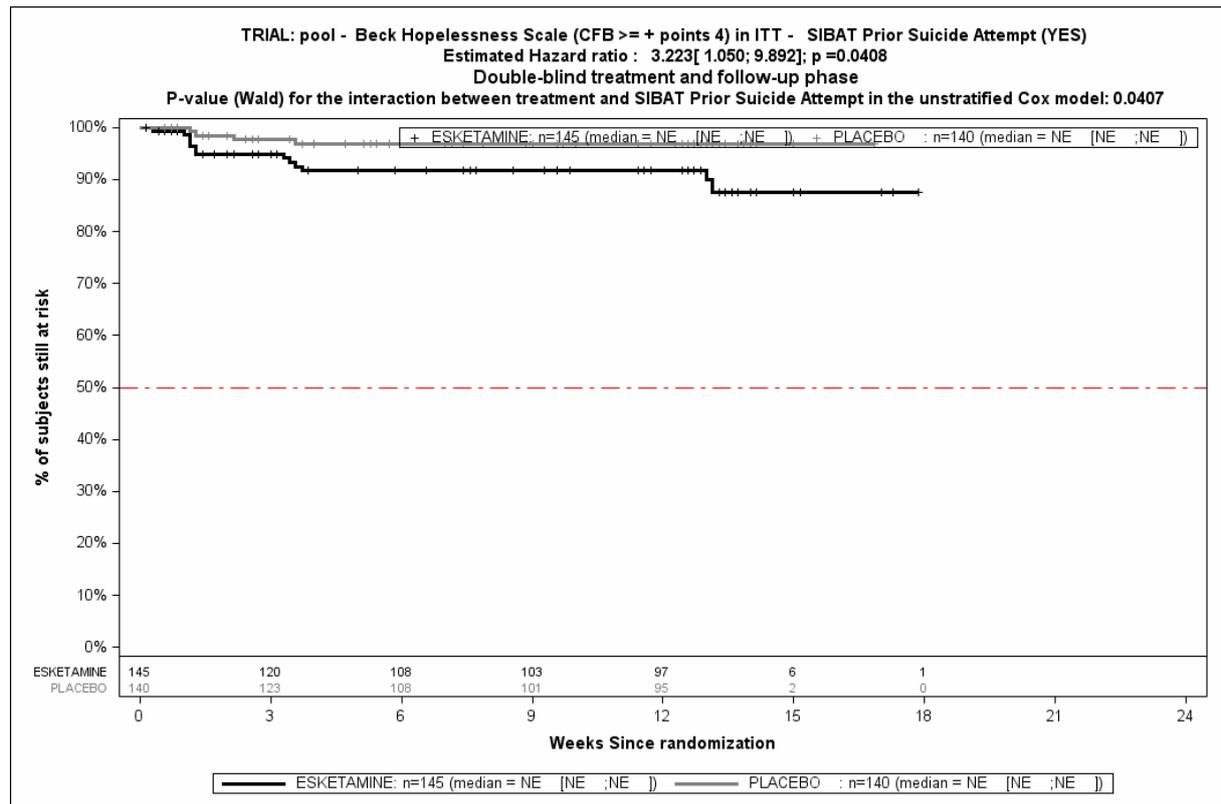
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001&SUI3002								
Gesamtpopulation	19/229 (8,3%)	NA [NA; NA]	14/227 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,75; 3,17] p=0,2311	1,50 [0,77; 2,93] p=0,2354	3,10% [-2,10%; 8,30%] p=0,2415	1,39 [0,70; 2,77] p=0,3509
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0407								
ja	13/145 (9,0%)	NA [NA; NA]	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,80; 7,84] p=0,0866	2,50 [0,82; 7,69] p=0,1084	5,60% [-0,90%; 12,10%] p=0,0921	3,22 [1,05; 9,89] p=0,0408
nein	6/81 (7,4%)	NA [NA; NA]	10/85 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,13; 2,86] p=0,5435	0,68 [0,20; 2,30] p=0,5358	-3,30% [-13,40%; 6,80%] p=0,5226	0,67 [0,24; 1,83] p=0,4324

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113)</p>								

SUI3001&SUI3002

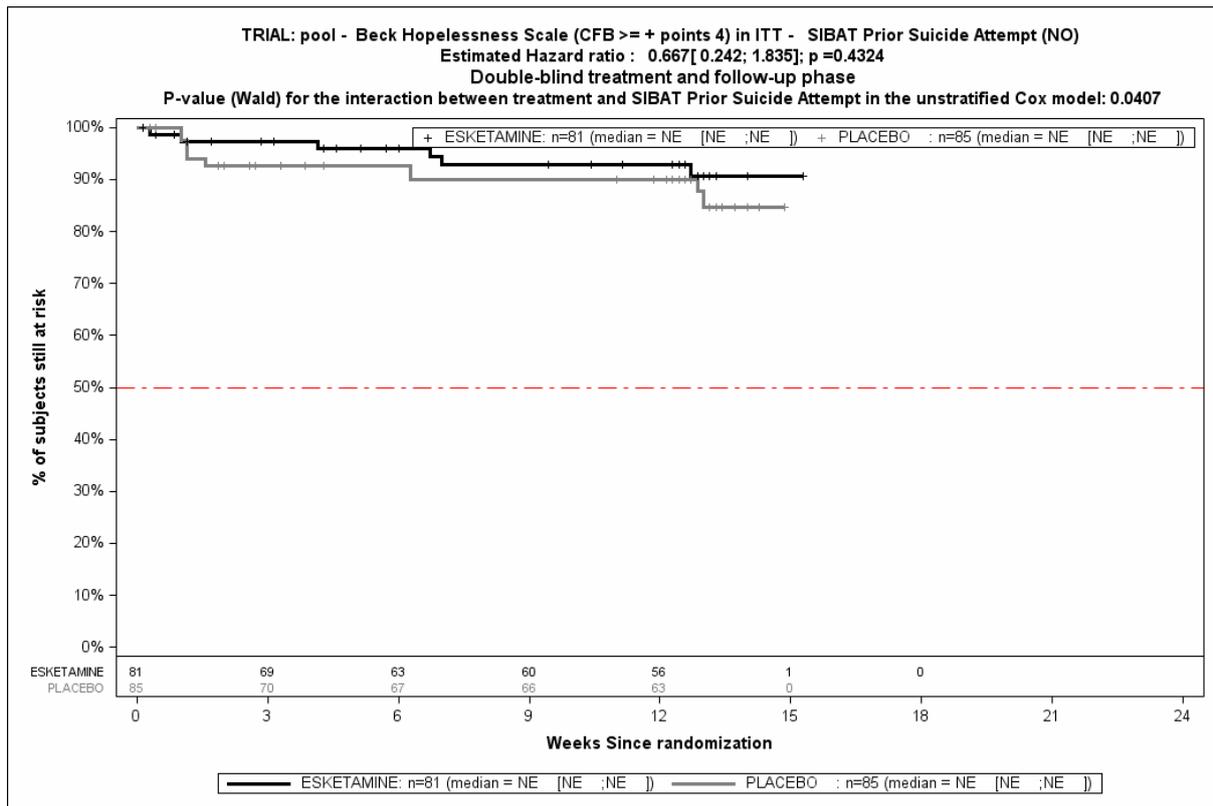
Für den Endpunkt Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0407. In der Kategorie ja zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,22 [1,05; 9,89]; p=0,0408). In der Kategorie nein zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,24; 1,83]; p=0,4324). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (113)

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffungslosigkeit gemäß BHS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 4 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 4, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangenem Suizidversuch, Kategorie nein

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Endpunkte zur Suizidalität aus dem SIBAT**4.3.1.3.2.2.5.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R****Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R gegenüber Baseline*****Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1+4h, Tag 2)***

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h										
SUI3001										
Gesamtpopulation	109	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,20 (0,13)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,94 (0,12)	-0,26 [-0,58; 0,07] p=0,1164	-0,20 [-0,47; 0,06]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	26	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,30 (0,31)	28	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,52 (0,30)	-0,78 [-1,63; 0,07] p=0,0716	-0,49 [-1,03; 0,06]
Europa	57	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,13 (0,17)	57	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,17)	-0,25 [-0,74; 0,24] p=0,3131	-0,19 [-0,56; 0,18]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Asien	26	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,65 (0,20)	27	4,00 [2,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,83 (0,20)	0,18 [-0,37; 0,73] p=0,5213	0,17 [-0,37; 0,71]

a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Quelle: (114)

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0490. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,78 [-1,63; 0,07]; p=0,0716). In der Kategorie Europa zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,25 [-0,74; 0,24]; p=0,3131). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,18 [-0,37; 0,73]; p=0,5213). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4										
SUI3001										
Gesamtpopulation	109	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,91 (0,13)	110	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,55 (0,12)	-0,36 [-0,69; -0,03] p=0,0314	-0,28 [-0,54; -0,01]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,18 (0,16)	67	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,41 (0,16)	-0,77 [-1,20; -0,33] p=0,0008	-0,57 [-0,92; -0,22]
nein	42	4,00 [1,00; 6,00]	-1,50 [-6,00; 2,00]	-1,70 (0,22)	43	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,99 (0,20)	0,28 [-0,24; 0,81] p=0,2868	0,21 [-0,22; 0,63]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (114)</p>										

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0085. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,77 [-1,20; -0,33]; p=0,0008). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,28 [-0,24; 0,81]; p=0,2868). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-203: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25										
SUI3001										
Gesamtpopulation	95	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,76 (0,12)	93	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,65 (0,12)	-0,11 [-0,43; 0,22] p=0,5228	-0,09 [-0,38; 0,20]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	56	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,93 (0,18)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,43 (0,18)	-0,50 [-0,99; 0,00] p=0,0488	-0,37 [-0,74; 0,01]
nein	38	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,54 (0,20)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,78 (0,19)	0,24 [-0,27; 0,76] p=0,3445	0,20 [-0,25; 0,65]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	164	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,92 (0,10)	165	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,87 (0,10)	-0,05 [-0,30; 0,20] p=0,6903	-0,04 [-0,26; 0,17]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	121	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,74 (0,11)	116	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,81 (0,12)	0,07 [-0,23; 0,36] p=0,6594	0,05 [-0,20; 0,31]
schwarz	8	4,00 [1,00; 4,00]	-4,00 [-4,00; -3,00]	-2,95 (0,61)	8	4,00 [1,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; 2,00]	-2,74 (0,41)	-0,21 [-2,38; 1,96] p=0,8042	-0,13 [-1,11; 0,85]
Asien	20	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,93 (0,29)	26	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,82 (0,24)	-0,11 [-0,81; 0,59] p=0,7504	-0,09 [-0,67; 0,50]
andere	9	4,00 [3,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	NA [NA; NA]	8	4,00 [3,00; 5,00]	-3,50 [-4,00; -1,00]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
unbekannt	6	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	-3,81 (0,68)	7	4,50 [4,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; -2,00]	-2,43 (0,57)	-1,37 [-3,71; 0,96] p=0,1908	-0,81 [-1,96; 0,34]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 114)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0025. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,07 [-0,23; 0,36]; p=0,6594). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,21 [-2,38; 1,96]; p=0,8042). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,11 [-0,81; 0,59]; p=0,7504). In der Kategorie andere kann keine Differenz berechnet werden. In der Kategorie unbekannt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,37 [-3,71; 0,96]; p=0,1908).

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0280. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,50 [-0,99; 0,00]; p=0,0488). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,24 [-0,27; 0,76]; p=0,3445). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.2.5.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1)

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1+4h, Tag 2)

Tabelle 4-204: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 1+4h					
SUI3001					
Gesamtpopulation	37/114 (32,5%)	25/112 (22,3%)	1,47 [0,73; 2,95] p=0,2780	1,23 [0,84; 1,80] p=0,2858	5,80% [-4,80%; 16,50%] p=0,2832
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0361					
Nordamerika	17/29 (58,6%)	7/28 (25,0%)	3,91 [1,28; 11,92] p=0,0148	2,21 [1,14; 4,28] p=0,0192	32,90% [8,10%; 57,80%] p=0,0094
Europa	19/59 (32,2%)	14/57 (24,6%)	0,92 [0,29; 2,91] p=0,8922	0,97 [0,60; 1,55] p=0,8944	-0,90% [-14,00%; 12,10%] p=0,8913
Asien	1/26 (3,8%)	4/27 (14,8%)	0,27 [0,03; 2,55] p=0,2278	0,27 [0,03; 2,62] p=0,2605	-11,10% [-27,80%; 5,60%] p=0,1929
Ende der Suizidalität zu Tag 2					
SUI3001&SUI3002					
Gesamtpopulation	78/229 (34,1%)	74/227 (32,6%)	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7643	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7648	1,20% [-6,70%; 9,20%] p=0,7637
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0442					
≤ Median	42/129 (32,6%)	48/118 (40,7%)	0,71 [0,36; 1,40] p=0,3368	0,85 [0,61; 1,19] p=0,3336	-5,80% [-17,40%; 5,70%] p=0,3239
≥ Median	35/97 (36,1%)	26/107 (24,3%)	2,05 [0,85; 4,96] p=0,0913	1,43 [0,93; 2,21] p=0,1067	11,00% [-1,80%; 23,80%] p=0,0921

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 114)</p>					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Ende der Suizidalität zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0442. In der Kategorie \leq Median zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,85 [0,61; 1,19]; p=0,3336). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,43 [0,93; 2,21]; p=0,1067). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Ende der Suizidalität zu Tag 1 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0361. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,21 [1,14; 4,28]; p=0,0192). In der Kategorie Europa zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,97 [0,60; 1,55]; p=0,8944). In der Kategorie Asien zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,27 [0,03; 2,62]; p=0,2605). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-205: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 11					
SUI3001&SUI3002					
Gesamtpopulation	122/229 (53,3%)	104/227 (45,8%)	1,48 [0,97; 2,24] p=0,0668	1,18 [0,99; 1,42] p=0,0697	8,40% [-0,50%; 17,3 0%] p=0,0650
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0104					
18-34 Jahre	35/81 (43,2%)	42/88 (47,7%)	0,61 [0,27; 1,35] p=0,2350	0,78 [0,51; 1,19] p=0,2535	-10,60% [-27,40%; 6,3 0%] p=0,2182
35-54 Jahre	66/104 (63,5%)	43/105 (41,0%)	4,55 [1,94; 10,64] p=0,0002	1,70 [1,26; 2,30] p=0,0005	27,80% [14,00%; 41,5 0%] p<0,0001
55+ Jahre	21/44 (47,7%)	19/34 (55,9%)	1,83 [0,34; 9,95] p=0,4922	1,21 [0,72; 2,03] p=0,4757	11,10% [-19,40%; 41, 60%] p=0,4755
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113)</p>					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Ende der Suizidalität zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0104. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,78 [0,51; 1,19]; p=0,2535). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,70 [1,26; 2,30]; p=0,0005). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,21 [0,72; 2,03]; p=0,4757). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-206: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 90					
SUI3001&SUI3002					
Gesamtpopulation	124/229 (54,1%)	127/227 (55,9%)	0,99 [0,66; 1,48] p=0,9603	1,00 [0,84; 1,18] p=0,9610	-0,20% [-9,50%; 9,00 %] p=0,9608
Ende der Suizidalität zu Tag 90: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,0081					
weiß	90/171 (52,6%)	93/163 (57,1%)	0,88 [0,55; 1,41] p=0,5890	0,95 [0,78; 1,15] p=0,5921	-3,00% [-14,20%; 8,2 0%] p=0,5949
schwarz	8/12 (66,7%)	6/15 (40,0%)	1,85 [0,31; 11,13] p=0,5173	1,37 [0,56; 3,33] p=0,4884	15,00% [-29,60%; 59, 70%] p=0,5093
Asien	12/29 (41,4%)	19/30 (63,3%)	0,54 [0,14; 2,02] p=0,3393	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3718	-11,60% [-36,30%; 13, 00%] p=0,3544

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
andere	8/11 (72,7%)	6/11 (54,5%)	1,16 [0,20; 6,77] p=0,8578	1,09 [0,38; 3,16] p=0,8680	5,60% [-59,30%; 70, 50%] p=0,8649
Not reported	6/6 (100,0%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100, ,00%] NA

a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Quelle: (113)

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Ende der Suizidalität zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0081. In der Kategorie weiß zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,95 [0,78; 1,15]; p=0,5921). In der Kategorie schwarz zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,37 [0,56; 3,33]; p=0,4884). In der Kategorie Asien zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,81 [0,51; 1,29]; p=0,3718). In der Kategorie andere zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,09 [0,38; 3,16]; p=0,8680). In der Kategorie Not reported kann kein RR berechnet werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2.5.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1+4h, Tag 2)

Tabelle 4-207: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	219	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,32 (0,08)	223	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,08 (0,08)	-0,24 [-0,47; -0,02] p=0,0366	-0,19 [-0,38; 0,00]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	164	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,25 (0,10)	159	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,08 (0,11)	-0,17 [-0,43; 0,10] p=0,2256	-0,12 [-0,34; 0,09]
schwarz	10	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,57 (0,49)	15	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,41 (0,38)	-1,16 [-2,41; 0,09] p=0,0663	-0,75 [-1,58; 0,08]
Asien	29	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,26 (0,24)	30	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,88 (0,24)	-0,38 [-0,96; 0,21] p=0,1977	-0,28 [-0,80; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
andere	10	5,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,32 (0,42)	11	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-2,05 (0,56)	0,73 [-0,73; 2,19] p=0,2894	0,43 [-0,44; 1,30]
unbekannt	6	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,94 (1,03)	8	4,00 [3,00; 5,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	0,20 (0,85)	-3,15 [-6,39; 0,09] p=0,0549	-1,20 [-2,38; -0,02]

a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Quelle: (113)

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0093. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,17 [-0,43; 0,10]; p=0,2256). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,16 [-2,41; 0,09]; p=0,0663). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,38 [-0,96; 0,21]; p=0,1977). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,73 [-0,73; 2,19]; p=0,2894). In der Kategorie unbekannt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,15 [-6,39; 0,09]; p=0,0549). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11										
SUI3001										
Gesamtpopulation	100	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,40 (0,12)	102	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,12)	-0,31 [-0,62; 0,00] p=0,0506	-0,26 [-0,54; 0,01]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangen Suizidversuch										
ja	60	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,54 (0,17)	62	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,93 (0,16)	-0,60 [-1,05; -0,15] p=0,0090	-0,46 [-0,82; -0,10]
nein	39	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,22 (0,19)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,18)	0,01 [-0,47; 0,48] p=0,9811	0,00 [-0,44; 0,45]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (114)</p>										

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0366. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,60 [-1,05; -0,15]; p=0,0090). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,01 [-0,47; 0,48]; p=0,9811). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25										
SUI3001										
Gesamtpopulation	95	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,67 (0,11)	93	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,60 (0,11)	-0,07 [-0,38; 0,23] p=0,6490	-0,06 [-0,35; 0,22]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	56	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,74 (0,16)	54	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,37 (0,16)	-0,37 [-0,81; 0,07] p=0,0997	-0,31 [-0,68; 0,07]
nein	38	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,48 (0,20)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,77 (0,19)	0,29 [-0,22; 0,81] p=0,2573	0,24 [-0,21; 0,69]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI3002										
Gesamtpopulation	85	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,03 (0,12)	88	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,67 (0,12)	-0,36 [-0,68; -0,04] p=0,0294	-0,32 [-0,62; -0,02]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	50	3,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,64 (0,23)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,40 (0,25)	-0,23 [-0,86; 0,39] p=0,4578	-0,15 [-0,56; 0,27]
≥ Median	35	4,00 [1,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; -1,00]	-3,78 (0,25)	48	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,85 (0,20)	-0,92 [-1,53; -0,31] p=0,0038	-0,63 [-1,08; -0,19]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90										
SUI3001										
Gesamtpopulation	84	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,81 (0,13)	79	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,05 (0,14)	0,24 [-0,12; 0,60] p=0,1866	0,20 [-0,11; 0,51]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,69 (0,28)	44	3,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,67 (0,29)	-0,02 [-0,76; 0,72] p=0,9532	-0,01 [-0,42; 0,40]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
≥ Median	35	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,68 (0,28)	35	4,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-3,63 (0,27)	0,95 [0,18; 1,73] p=0,0171	0,59 [0,11; 1,07]

a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.
 b: Dargestellt anhand von Hedges' g.
 ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus
 Quelle: (114, 115)

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0498. In der Kategorie ja zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,37 [-0,81; 0,07]; p=0,0997). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,29 [-0,22; 0,81]; p=0,2573). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0229. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,02 [-0,76; 0,72]; p=0,9532). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,95 [0,18; 1,73]; p=0,0171). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0391. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,23 [-0,86; 0,39]; p=0,4578). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,92 [-1,53; -0,31]; p=0,0038). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2.5.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT**Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1+4h, Tag 2)**

Tabelle 4-210: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	221	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,63 (0,06)	224	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,48 (0,06)	-0,16 [-0,32; 0,01] p=0,0593	-0,17 [-0,36; 0,01]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	89	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,82 (0,11)	85	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,44 (0,12)	-0,38 [-0,69; -0,06] p=0,0189	-0,35 [-0,65; -0,05]
weiblich	132	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,63 (0,08)	139	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,57 (0,08)	-0,06 [-0,27; 0,15] p=0,5813	-0,06 [-0,30; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI3001										
Gesamtpopulation	109	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,59 (0,09)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,55 (0,08)	-0,04 [-0,27; 0,19] p=0,7244	-0,05 [-0,31; 0,22]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	45	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,85 (0,17)	39	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,41 (0,16)	-0,44 [-0,87; -0,01] p=0,0458	-0,40 [-0,84; 0,03]
weiblich	64	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,57 (0,11)	73	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,73 (0,10)	0,16 [-0,12; 0,43] p=0,2676	0,18 [-0,15; 0,52]
SUI3002										
Gesamtpopulation	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,69 (0,09)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,41 (0,09)	-0,28 [-0,51; -0,04] p=0,0224	-0,29 [-0,56; -0,03]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	36	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,48 (0,23)	23	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-2,00; 1,00]	-0,58 (0,28)	0,10 [-0,64; 0,84] p=0,7859	0,07 [-0,45; 0,60]
nein	76	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,75 (0,10)	89	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,33 (0,10)	-0,42 [-0,69; -0,15] p=0,0027	-0,45 [-0,76; -0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	219	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,88 (0,07)	223	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,07)	-0,19 [-0,37; 0,00] p=0,0447	-0,18 [-0,37; 0,00]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,14 (0,15)	54	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,62 (0,16)	-0,52 [-0,96; -0,09] p=0,0199	-0,44 [-0,80; -0,07]
nein	152	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,75 (0,09)	169	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,73 (0,09)	-0,02 [-0,25; 0,21] p=0,8634	-0,02 [-0,24; 0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI3001										
Gesamtpopulation	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,87 (0,09)	112	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,83 (0,09)	-0,04 [-0,28; 0,20] p=0,7550	-0,04 [-0,30; 0,22]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,19)	31	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,91 (0,20)	-0,42 [-0,97; 0,14] p=0,1373	-0,37 [-0,87; 0,13]
nein	79	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,12)	81	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,11)	0,17 [-0,14; 0,48] p=0,2812	0,16 [-0,15; 0,47]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Long-Term Suicide Risk; ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0462. In der Kategorie männlich zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,38 [-0,69; -0,06]; p=0,0189). In der Kategorie weiblich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,06 [-0,27; 0,15]; p=0,5813). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0478. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,52 [-0,96; -0,09]; p=0,0199). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,02 [-0,25; 0,21]; p=0,8634). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0108. In der Kategorie männlich zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,44 [-0,87; -0,01]; p=0,0458). In der Kategorie weiblich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,16 [-0,12; 0,43]; p=0,2676). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0496. In der Kategorie ja zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,42 [-0,97; 0,14]; p=0,1373). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,17 [-0,14; 0,48]; p=0,2812). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0474. In der Kategorie ja zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,10 [-0,64; 0,84]; p=0,7859). In der Kategorie nein zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,42 [-0,69; -0,15]; p=0,0027). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	216	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,23 (0,07)	221	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,02 (0,07)	-0,21 [-0,40; -0,01] p=0,0372	-0,19 [-0,38; 0,00]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	140	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,32 (0,10)	138	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,91 (0,10)	-0,41 [-0,67; -0,15] p=0,0022	-0,36 [-0,59; -0,12]
nein	75	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,94 (0,12)	83	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,25 (0,11)	0,31 [-0,01; 0,63] p=0,0586	0,29 [-0,03; 0,60]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,69 (0,16)	54	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,17)	-0,71 [-1,19; -0,24] p=0,0039	-0,55 [-0,91; -0,18]
nein	149	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,03 (0,09)	167	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,02 (0,09)	-0,02 [-0,26; 0,22] p=0,8865	-0,02 [-0,24; 0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI3001										
Gesamtpopulation	109	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,09)	110	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,03 (0,09)	-0,18 [-0,43; 0,06] p=0,1403	-0,19 [-0,46; 0,08]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,37 (0,12)	67	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,90 (0,12)	-0,47 [-0,79; -0,15] p=0,0046	-0,48 [-0,82; -0,13]
nein	42	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,06 (0,18)	43	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,16)	0,31 [-0,11; 0,73] p=0,1489	0,28 [-0,15; 0,71]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8										
SUI3002										
Gesamtpopulation	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,58 (0,12)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,44 (0,12)	-0,14 [-0,46; 0,18] p=0,3801	-0,12 [-0,39; 0,16]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	39	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,52 (0,21)	41	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,12 (0,24)	0,60 [-0,02; 1,22] p=0,0593	0,42 [-0,03; 0,86]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
weiblich	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,70 (0,17)	64	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,16 (0,15)	-0,54 [-0,95; -0,13] p=0,0104	-0,44 [-0,80; -0,08]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	195	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,74 (0,08)	201	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,08)	-0,21 [-0,42; 0,00] p=0,0510	-0,19 [-0,39; 0,01]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,07 (0,20)	49	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,28 (0,22)	-0,79 [-1,40; -0,19] p=0,0111	-0,51 [-0,89; -0,13]
nein	135	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,61 (0,09)	152	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,08)	-0,08 [-0,30; 0,15] p=0,5158	-0,07 [-0,31; 0,16]
SUI3001										
Gesamtpopulation	100	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,71 (0,11)	102	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,59 (0,11)	-0,12 [-0,42; 0,18] p=0,4259	-0,11 [-0,38; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,90 (0,16)	62	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,48 (0,16)	-0,42 [-0,84; 0,01] p=0,0562	-0,34 [-0,69; 0,02]
nein	39	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,48 (0,19)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,85 (0,18)	0,38 [-0,09; 0,84] p=0,1141	0,32 [-0,12; 0,77]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Long-Term Suicide Risk; ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0041. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,41 [-0,67; -0,15]; p=0,0022). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,31 [-0,01; 0,63]; p=0,0586). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0090. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,71 [-1,19; -0,24]; p=0,0039). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,02 [-0,26; 0,22]; p=0,8865). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0285. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,79 [-1,40; -0,19]; p=0,0111). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,08 [-0,30; 0,15]; p=0,5158). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0053. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,47 [-0,79; -0,15]; p=0,0046). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,31 [-0,11; 0,73]; p=0,1489). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0092. In der Kategorie ja zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,42 [-0,84; 0,01]; p=0,0562). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,38 [-0,09; 0,84]; p=0,1141). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0083. In der Kategorie männlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,60 [-0,02; 1,22]; p=0,0593). In der Kategorie weiblich zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,54 [-0,95; -0,13]; p=0,0104). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25										
SUI3001										
Gesamtpopulation	95	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,10 (0,12)	93	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,10 (0,11)	0,00 [-0,31; 0,31] p=0,9932	0,00 [-0,29; 0,28]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	56	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,27 (0,16)	54	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,96 (0,17)	-0,31 [-0,76; 0,14] p=0,1735	-0,25 [-0,63; 0,12]
nein	38	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,79 (0,19)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,11 (0,18)	0,32 [-0,16; 0,79] p=0,1858	0,28 [-0,17; 0,73]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	164	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,34 (0,09)	165	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,25 (0,09)	-0,09 [-0,33; 0,16] p=0,4762	-0,07 [-0,29; 0,14]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	121	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,18 (0,11)	116	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,19 (0,11)	0,02 [-0,27; 0,30] p=0,9134	0,01 [-0,24; 0,27]
schwarz	8	4,00 [3,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,37 (0,79)	8	5,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-3,42 (0,66)	1,05 [-1,96; 4,06] p=0,3879	0,48 [-0,52; 1,48]
Asien	20	4,00 [3,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,64 (0,32)	26	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,02 (0,27)	-0,62 [-1,39; 0,16] p=0,1140	-0,44 [-1,03; 0,15]
andere	9	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	NA [NA; NA]	8	3,00 [3,00; 6,00]	-1,50 [-5,00; 0,00]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
unbekannt	6	5,00 [1,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; 0,00]	-2,46 (0,63)	7	4,50 [4,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-1,77 (0,54)	-0,69 [-2,89; 1,51] p=0,4562	-0,44 [-1,55; 0,67]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI3001										
Gesamtpopulation	84	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,31 (0,14)	79	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,40 (0,14)	0,08 [-0,30; 0,46] p=0,6696	0,06 [-0,24; 0,37]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	18	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,75 (0,36)	15	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,53 (0,39)	0,78 [-0,28; 1,84] p=0,1446	0,50 [-0,20; 1,20]
Europa	46	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,38 (0,18)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,65 (0,19)	0,27 [-0,24; 0,79] p=0,2911	0,23 [-0,20; 0,65]
Asien	20	4,00 [3,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,59 (0,30)	24	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,28)	-0,80 [-1,62; 0,03] p=0,0592	-0,57 [-1,18; 0,03]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Long-Term Suicide Risk; ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 114)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0089. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,02 [-0,27; 0,30]; p=0,9134). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 1,05 [-1,96; 4,06]; p=0,3879). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,62 [-1,39; 0,16]; p=0,1140). In der Kategorie andere kann keine Differenz zwischen den Studienarmen berechnet werden. In der Kategorie unbekannt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,69 [-2,89; 1,51]; p=0,4562).

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0498. In der Kategorie ja zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,31 [-0,76; 0,14]; p=0,1735). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,32 [-0,16; 0,79]; p=0,1858). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2.5.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST

Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST gegenüber Baseline

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-213: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des FoST zu Tag 4										
SUI3001										
Gesamtpopulation	109	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,81 (0,13)	110	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,12)	-0,34 [-0,67; -0,01] p=0,0411	-0,26 [-0,53; 0,00]
Veränderung des FoST zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,17)	67	3,50 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,36 (0,16)	-0,70 [-1,14; -0,26] p=0,0022	-0,52 [-0,86; -0,17]
nein	42	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,59 (0,23)	43	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,72 (0,21)	0,13 [-0,42; 0,68] p=0,6323	0,09 [-0,33; 0,52]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (114)</p>										

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung des FoST zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0244. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,70 [-1,14; -0,26]; p=0,0022). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,13 [-0,42; 0,68]; p=0,6323). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.5.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – patientenberichteten Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken

Veränderung der patientenberichteten Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-214: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der patientenberichteten Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8										
SUI3001										
Gesamtpopulation	104	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,10)	108	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,27 (0,10)	-0,26 [-0,52; 0,01] p=0,0549	-0,25 [-0,52; 0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	64	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,77 (0,14)	65	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,14)	-0,56 [-0,94; -0,17] p=0,0047	-0,49 [-0,84; -0,13]
nein	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,11 (0,16)	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,21 (0,15)	0,11 [-0,28; 0,50] p=0,5830	0,11 [-0,33; 0,54]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (114)</p>										

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0231. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,56 [-0,94; -0,17]; p=0,0047). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,11 [-0,28; 0,50]; p=0,5830). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.5.7 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – patientenberichteten Selbsteinschätzung Suizidrisiko – nahe Zukunft

Veränderung des patientenberichteten Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 4

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)

Tabelle 4-215: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des patientenberichteten Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4, Tag 8, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des patientenberichteten Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 4										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	215	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,90 (0,07)	219	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,77 (0,07)	-0,13 [-0,32; 0,06] p=0,1698	-0,13 [-0,32; 0,06]
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	76	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,14)	85	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,59 (0,13)	-0,34 [-0,71; 0,02] p=0,0650	-0,27 [-0,58; 0,04]
35-54 Jahre	99	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,89 (0,10)	101	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,70 (0,10)	-0,19 [-0,46; 0,08] p=0,1707	-0,18 [-0,46; 0,09]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [Bereich] Studien- beginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
55+ Jahre	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,86 (0,19)	33	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,95 (0,17)	0,09 [-0,45; 0,63] p=0,7315	0,08 [-0,38; 0,54]
Veränderung des patientenberichteten Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 11										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	196	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,40 (0,06)	200	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,21 (0,06)	-0,20 [-0,37; -0,03] p=0,0231	-0,22 [-0,42; -0,02]
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	111	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,45 (0,12)	103	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,92 (0,12)	-0,53 [-0,82; -0,23] p=0,0006	-0,44 [-0,71; -0,17]
≥ Median	84	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,15)	97	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,58 (0,13)	0,07 [-0,29; 0,44] p=0,6942	0,06 [-0,24; 0,35]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 4 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0496. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,34 [-0,71; 0,02]; p=0,0650). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,19 [-0,46; 0,08]; p=0,1707). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,09 [-0,45; 0,63]; p=0,7315). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0218. In der Kategorie \leq Median zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,53 [-0,82; -0,23]; p=0,0006). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,07 [-0,29; 0,44]; p=0,6942). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-216: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des patientenberichteten Suizidrisikos in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des patientenberichteten Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 90										
SUI3001										
Gesamtpopulation	82	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,63 (0,10)	79	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,64 (0,10)	0,00 [-0,26; 0,27] p=0,9743	0,00 [-0,30; 0,31]
Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	46	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,57 (0,19)	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,10 (0,20)	-0,47 [-0,99; 0,05] p=0,0744	-0,35 [-0,77; 0,06]
≥ Median	35	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,72 (0,20)	35	3,00 [0,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-2,04 (0,20)	0,32 [-0,24; 0,89] p=0,2557	0,27 [-0,20; 0,74]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ANCOVA: Kovarianz-Analyse, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (114)</p>										

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0227. In der Kategorie \leq Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,47 [-0,99; 0,05]; $p=0,0744$). In der Kategorie $>$ Median zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,32 [-0,24; 0,89]; $p=0,2557$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Suizidrisiko gemäß CGJ-SR (Vorgängerversion des SIBAT)

Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR (Vorgängerversion des SIBAT)

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1+4h, Tag 2)

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI2001, ITT-Population, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2										
SUI2001										
Gesamt-population	34	6,00 [5,00; 6,00]	-1,50 [-6,00; 1,00]	-2,41 (0,42)	29	5,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 0,00]	-1,24 (0,51)	-1,17 [-2,31; -0,02] p=0,0457	-0,45 [-0,948; 0,06]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	19	5,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 1,00]	-1,27 (0,56)	13	5,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-1,97 (0,73)	0,70 [-1,22; 2,63] p=0,4540	0,27 [-0,438; 0,98]
schwarz	12	6,00 [5,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,85 (1,74)	13	6,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 0,00]	-1,66 (1,78)	-2,19 [-4,14; -0,24] p=0,0300	-0,34 [-1,131; 0,45]
Asien	1	6,00 [6,00; 6,00]	0,00 [0,00; 0,00]	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	N	Median [Bereich] Studienbeginn	Median Veränderung [Bereich] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
andere	2	5,50 [5,00; 6,00]	-5,50 [-6,00; -5,00]	NA	3	5,00 [5,00; 5,00]	0,00 [0,00; 0,00]	NA	NA	NA

a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline Wert (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.
 b: Dargestellt anhand von Hedges' g.
 ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGJ-SR: Clinical Global Judgement of Suicide Risk, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus
 Quelle: (116)

SUI2001

Für den Endpunkt Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0034. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,70 [-1,22; 2,63] p=0,4540). In der Kategorie schwarz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,19 [-4,14; -0,24] p=0,0300). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: NA [NA; NA] NA). In der Kategorie andere ist eine Differenz zwischen den Studienarmen nicht berechenbar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS gegenüber Baseline

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 2)

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2										
SUI3001&SUI3002										
Gesamt population	218	40,14 (23,57)	53,64 (1,23)	13,19 (1,23)	221	40,20 (23,82)	48,14 (1,22)	7,69 (1,22)	5,50 [2,21; 8,79] p=0,0011	0,30 [0,11; 0,49]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	164	38,94 (22,79)	53,75 (1,82)	13,30 (1,82)	158	39,61 (23,59)	49,97 (1,85)	9,52 (1,85)	3,78 [-0,06; 7,63] p=0,0536	0,16 [-0,06; 0,38]
schwarz	10	47,00 (29,33)	70,34 (5,91)	29,90 (5,91)	14	51,40 (28,98)	42,78 (5,10)	2,33 (5,10)	27,57 [13,28; 41,86] p=0,0002	1,41 [0,49; 2,33]
Asien	28	46,21 (26,24)	49,43 (6,80)	8,98 (6,80)	30	43,80 (19,20)	45,63 (6,60)	5,18 (6,60)	3,80 [-5,14; 12,73] p=0,4036	0,10 [-0,41; 0,62]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
andere	10	37,91 (25,48)	53,35 (5,92)	12,91 (5,92)	11	36,18 (27,84)	50,85 (6,03)	10,40 (6,03)	2,50 [-12,45; 17,46] p=0,7422	0,12 [-0,73; 0,98]
unbekannt	6	36,00 (15,56)	50,24 (9,12)	9,79 (9,12)	8	23,00 (20,47)	34,30 (8,25)	-6,15 (8,25)	15,94 [-3,50; 35,38] p=0,1078	0,65 [-0,45; 1,75]
SUI3001										
Gesamt population	111	41,36 (25,39)	54,36 (1,65)	12,73 (1,65)	110	41,32 (23,89)	47,95 (1,63)	6,32 (1,63)	6,40 [2,00; 10,80] p=0,0046	0,37 [0,10; 0,64]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	43,39 (26,08)	58,29 (2,08)	16,70 (2,08)	66	43,51 (25,03)	47,12 (2,06)	5,53 (2,06)	11,17 [5,52; 16,83] p=0,0001	0,66 [0,31; 1,02]
nein	45	38,16 (24,55)	47,87 (2,64)	6,28 (2,64)	44	37,93 (21,85)	48,85 (2,61)	7,26 (2,61)	-0,98 [-7,92; 5,97] p=0,7814	-0,06 [-0,47; 0,36]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	48,53 (27,82)	62,34 (3,03)	20,71 (3,03)	30	45,97 (25,80)	47,20 (3,07)	5,57 (3,07)	15,14 [6,72; 23,55] p=0,0005	0,89 [0,36; 1,41]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
nein	80	38,53 (23,96)	51,10 (1,93)	9,47 (1,93)	80	39,54 (23,03)	48,29 (1,92)	6,66 (1,92)	2,80 [-2,39; 8,00] p=0,2881	0,16 [-0,15; 0,47]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline, Zeit, Behandlung, Land und Substanzklasse des AD als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Quelle: (113, 114)

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0213. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 3,78 [-0,06; 7,63]; p=0,0536). In der Kategorie schwarz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 27,57 [13,28; 41,86]; p=0,0002). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 3,80 [-5,14; 12,73]; p=0,4036). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,50 [-12,45; 17,46]; p=0,7422). In der Kategorie unbekannt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 15,94 [-3,50; 35,38]; p=0,1078). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0114. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 11,17 [5,52; 16,83]; p=0,0001). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,98 [-7,92; 5,97]; p=0,7814). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0088. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 15,14 [6,72; 23,55]; p=0,0005). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,80 [-2,39; 8,00]; p=0,2881). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 11)

Tabelle 4-219: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	209	40,14 (23,57)	59,89 (1,45)	19,45 (1,45)	210	40,20 (23,82)	56,00 (1,45)	15,55 (1,45)	3,89 [-0,04; 7,83] p=0,0522	0,19 [-0,01; 0,38]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	154	38,94 (22,79)	60,71 (2,03)	20,26 (2,03)	151	39,61 (23,59)	58,30 (2,06)	17,85 (2,06)	2,41 [-2,18; 7,00] p=0,3026	0,10 [-0,13; 0,32]
schwarz	11	47,00 (29,33)	70,76 (6,64)	30,32 (6,64)	13	51,40 (28,98)	51,33 (5,92)	10,88 (5,92)	19,43 [2,85; 36,01] p=0,0217	0,87 [0,02; 1,71]
Asien	27	46,21 (26,24)	51,18 (7,13)	10,73 (7,13)	29	43,80 (19,20)	47,97 (6,91)	7,53 (6,91)	3,20 [-7,52; 13,93] p=0,5574	0,09 [-0,44; 0,61]
andere	11	37,91 (25,48)	60,99 (6,62)	20,54 (6,62)	10	36,18 (27,84)	67,70 (7,04)	27,26 (7,04)	-6,72 [-24,39; 10,95] p=0,4552	-0,29 [-1,15; 0,57]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
unbekannt	6	36,00 (15,56)	65,57 (10,16)	25,12 (10,16)	7	23,00 (20,47)	40,92 (9,27)	0,47 (9,27)	24,65 [1,73; 47,57] p=0,0351	0,93 [-0,24; 2,10]
SUI3001										
Gesamtpopulation	106	41,36 (25,39)	59,47 (1,88)	17,84 (1,88)	107	41,32 (23,89)	56,62 (1,86)	14,99 (1,86)	2,85 [-2,21; 7,90] p=0,2679	0,15 [-0,12; 0,42]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	64	43,39 (26,08)	62,74 (2,38)	21,15 (2,38)	65	43,51 (25,03)	56,87 (2,36)	15,28 (2,36)	5,86 [-0,64; 12,37] p=0,0771	0,31 [-0,04; 0,65]
nein	41	38,16 (24,55)	54,69 (3,06)	13,10 (3,06)	42	37,93 (21,85)	55,87 (3,00)	14,28 (3,00)	-1,18 [-9,34; 6,97] p=0,7750	-0,06 [-0,49; 0,37]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	48,53 (27,82)	64,97 (3,43)	23,34 (3,43)	29	45,97 (25,80)	54,78 (3,52)	13,15 (3,52)	10,19 [0,57; 19,80] p=0,0379	0,53 [0,01; 1,04]
nein	75	38,53 (23,96)	57,13 (2,23)	15,50 (2,23)	78	39,54 (23,03)	57,38 (2,19)	15,75 (2,19)	-0,24 [-6,26; 5,77] p=0,9366	-0,01 [-0,33; 0,30]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measures Modells mit dem Wert zur Baseline als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ESK: Esketamin, EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 114)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0213. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,41 [-2,18; 7,00]; p=0,3026). In der Kategorie schwarz zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 19,43 [2,85; 36,01]; p=0,0217). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 3,20 [-7,52; 13,93]; p=0,5574). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -6,72 [-24,39; 10,95]; p=0,4552). In der Kategorie unbekannt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 24,65 [1,73; 47,57]; p=0,0351). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0114. In der Kategorie ja zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 5,86 [-0,64; 12,37]; p=0,0771). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,18 [-9,34; 6,97]; p=0,7750). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0088. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 10,19 [0,57; 19,80]; p=0,0379). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,24 [-6,26; 5,77]; p=0,9366). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ende der Kurzzeitbehandlung (Tag 25) (und Follow-Up)

Tabelle 4-220: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 und Tag 90

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	196	40,14 (23,57)	63,90 (1,56)	23,45 (1,56)	192	40,20 (23,82)	59,05 (1,57)	18,60 (1,57)	4,85 [0,59; 9,11] p=0,0256	0,22 [0,02; 0,42]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	143	38,94 (22,79)	65,68 (2,14)	25,23 (2,14)	135	39,61 (23,59)	61,91 (2,18)	21,46 (2,18)	3,77 [-1,20; 8,75] p=0,1366	0,15 [-0,09; 0,38]
schwarz	11	47,00 (29,33)	67,49 (6,96)	27,04 (6,96)	13	51,40 (28,98)	53,63 (6,21)	13,18 (6,21)	13,86 [-3,61; 31,34] p=0,1197	0,59 [-0,23; 1,41]
Asien	26	46,21 (26,24)	52,10 (7,28)	11,66 (7,28)	28	43,80 (19,20)	47,97 (7,09)	7,52 (7,09)	4,13 [-7,31; 15,57] p=0,4781	0,11 [-0,42; 0,64]
andere	10	37,91 (25,48)	66,60 (7,08)	26,15 (7,08)	8	36,18 (27,84)	75,87 (7,76)	35,43 (7,76)	-9,28 [-28,73; 10,17] p=0,3489	-0,40 [-1,34; 0,54]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
unbekannt	6	36,00 (15,56)	70,90 (10,54)	30,46 (10,54)	8	23,00 (20,47)	41,68 (9,44)	1,23 (9,44)	29,23 [5,43; 53,03] p=0,0162	1,04 [-0,11; 2,19]
SUI3001										
Gesamtpopulation	104	41,36 (25,39)	63,07 (1,99)	21,44 (1,99)	97	41,32 (23,89)	60,73 (2,01)	19,10 (2,01)	2,34 [-3,10; 7,79] p=0,3970	0,12 [-0,16; 0,39]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	62	43,39 (26,08)	64,27 (2,48)	22,68 (2,48)	58	43,51 (25,03)	58,22 (2,52)	16,63 (2,52)	6,04 [-0,84; 12,92] p=0,0850	0,31 [-0,05; 0,67]
nein	41	38,16 (24,55)	62,27 (3,18)	20,68 (3,18)	39	37,93 (21,85)	63,99 (3,16)	22,40 (3,16)	-1,72 [-10,31; 6,86] p=0,6923	-0,09 [-0,52; 0,35]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	48,53 (27,82)	67,93 (3,64)	26,30 (3,64)	24	45,97 (25,80)	57,18 (3,91)	15,55 (3,91)	10,75 [0,28; 21,22] p=0,0441	0,54 [-0,01; 1,09]
nein	74	38,53 (23,96)	61,00 (2,36)	19,37 (2,36)	73	39,54 (23,03)	62,02 (2,35)	20,39 (2,35)	-1,02 [-7,44; 5,40] p=0,7545	-0,05 [-0,37; 0,27]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90										
SUI3001&SUI3002										
Gesamtpopulation	196	40,14 (23,57)	63,90 (1,56)	23,45 (1,56)	192	40,20 (23,82)	59,05 (1,57)	18,60 (1,57)	4,85 [0,59; 9,11] p=0,0256	0,22 [0,02; 0,42]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	143	38,94 (22,79)	65,68 (2,14)	25,23 (2,14)	135	39,61 (23,59)	61,91 (2,18)	21,46 (2,18)	3,77 [-1,20; 8,75] p=0,1366	0,15 [-0,09; 0,38]
schwarz	11	47,00 (29,33)	67,49 (6,96)	27,04 (6,96)	13	51,40 (28,98)	53,63 (6,21)	13,18 (6,21)	13,86 [-3,61; 31,34] p=0,1197	0,59 [-0,23; 1,41]
Asien	26	46,21 (26,24)	52,10 (7,28)	11,66 (7,28)	28	43,80 (19,20)	47,97 (7,09)	7,52 (7,09)	4,13 [-7,31; 15,57] p=0,4781	0,11 [-0,42; 0,64]
andere	10	37,91 (25,48)	66,60 (7,08)	26,15 (7,08)	8	36,18 (27,84)	75,87 (7,76)	35,43 (7,76)	-9,28 [-28,73; 10,17] p=0,3489	-0,40 [-1,34; 0,54]
unbekannt	6	36,00 (15,56)	70,90 (10,54)	30,46 (10,54)	8	23,00 (20,47)	41,68 (9,44)	1,23 (9,44)	29,23 [5,43; 53,03] p=0,0162	1,04 [-0,11; 2,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
SUI3001										
Gesamtpopulation	84	41,36 (25,39)	65,50 (2,42)	24,04 (2,42)	79	41,32 (23,89)	63,62 (2,48)	22,15 (2,48)	1,88 [-4,85; 8,62] p=0,5817	0,08 [-0,22; 0,39]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	48	43,39 (26,08)	66,31 (3,17)	24,89 (3,17)	44	43,51 (25,03)	62,93 (3,29)	21,51 (3,29)	3,38 [-5,61; 12,36] p=0,4593	0,15 [-0,26; 0,56]
nein	35	38,16 (24,55)	64,38 (3,88)	22,96 (3,88)	35	37,93 (21,85)	64,24 (3,86)	22,82 (3,86)	0,14 [-10,45; 10,72] p=0,9799	0,01 [-0,46; 0,47]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	22	48,53 (27,82)	66,26 (4,59)	24,80 (4,59)	19	45,97 (25,80)	67,16 (5,06)	25,70 (5,06)	-0,90 [-14,34; 12,55] p=0,8956	-0,04 [-0,65; 0,57]
nein	62	38,53 (23,96)	65,06 (2,88)	23,60 (2,88)	60	39,54 (23,03)	62,65 (2,88)	21,18 (2,88)	2,41 [-5,52; 10,35] p=0,5491	0,11 [-0,25; 0,46]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswertungs- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand eines Mixed Modell Repeated Measure Modells mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Modell berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>ESK: Esketamin, EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113, 114)</p>										

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0213. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 3,77 [-1,20; 8,75]; p=0,1366). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 13,86 [-3,61; 31,34]; p=0,1197). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 4,13 [-7,31; 15,57]; p=0,4781). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -9,28 [-28,73; 10,17]; p=0,3489). In der Kategorie unbekannt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 29,23 [5,43; 53,03]; p=0,0162). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Ethnische Zugehörigkeit ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0113. In der Kategorie weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,96 [-4,84; 6,75]; p=0,7458). In der Kategorie schwarz zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 10,19 [-11,15; 31,52]; p=0,3485). In der Kategorie Asien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 4,27 [-8,89; 17,42]; p=0,5242). In der Kategorie andere zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -9,52 [-31,59; 12,55]; p=0,3969). In der Kategorie unbekannt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 39,63 [12,70; 66,55]; p=0,0040). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3001

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0114. In der Kategorie ja zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 6,04 [-0,84; 12,92]; p=0,0850). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,72 [-10,31; 6,86]; p=0,6923). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0088. In der Kategorie ja zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 10,75 [0,28; 21,22]; p=0,0441). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -1,02 [-7,44; 5,40]; p=0,7545). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0184. In der Kategorie ja zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 3,38 [-5,61; 12,36]; p=0,4593). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,14 [-10,45; 10,72]; p=0,9799). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90 ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0184. In der Kategorie ja zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,90 [-14,34; 12,55]; p=0,8956). In der Kategorie nein zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 2,41 [-5,52; 10,35]; p=0,5491). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anteil der Patienten mit einer Veränderung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte**Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS**Tabelle 4-221: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , MCID ≥ 10 , MCID ≥ 15 , ITT-Population

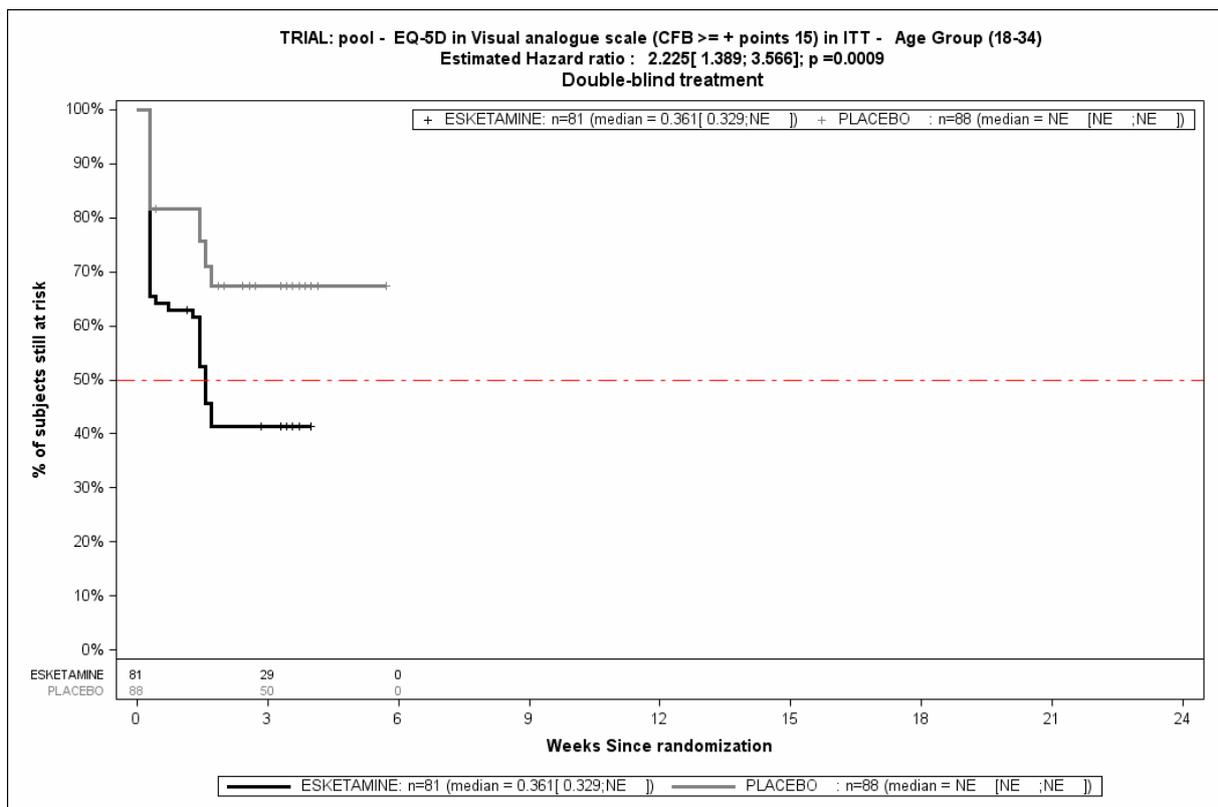
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001&SUI3002								
Gesamtpopulation	135/229 (59,0%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	110/227 (48,5%)	13,09 [11,87; NA] ^e	1,64 [1,10; 2,44] p=0,0146	1,25 [1,04; 1,50] p=0,0167	11,80% [2,40%; 21,20%] p=0,0136	1,44 [1,12; 1,85] p=0,0049
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0478								
18-34 Jahre	46/81 (56,8%)	10,96 [10,04; NA] ^e	28/88 (31,8%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,35; 6,80] p=0,0063	1,79 [1,16; 2,77] p=0,0085	25,60% [8,40%; 42,90%] p=0,0036	2,23 [1,39; 3,57] p=0,0009
35-54 Jahre	68/104 (65,4%)	10,04 [2,13; 10,96] ^e	63/105 (60,0%)	10,96 [10,04; 11,87] ^e	1,41 [0,72; 2,76] p=0,2851	1,15 [0,87; 1,52] p=0,3195	8,40% [-7,60%; 24,40%] p=0,3036	1,29 [0,91; 1,81] p=0,1499
55+ Jahre	21/44 (47,7%)	10,96 [10,04; NA] ^e	19/34 (55,9%)	11,87 [2,13; NA] ^e	0,76 [0,13; 4,42] p=0,7681	0,93 [0,55; 1,55] p=0,7705	-4,40% [-33,50%; 24,70%] p=0,7647	0,84 [0,45; 1,57] p=0,5924

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. e: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage</p> <p>ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113)</p>								

SUI3001&SUI3002

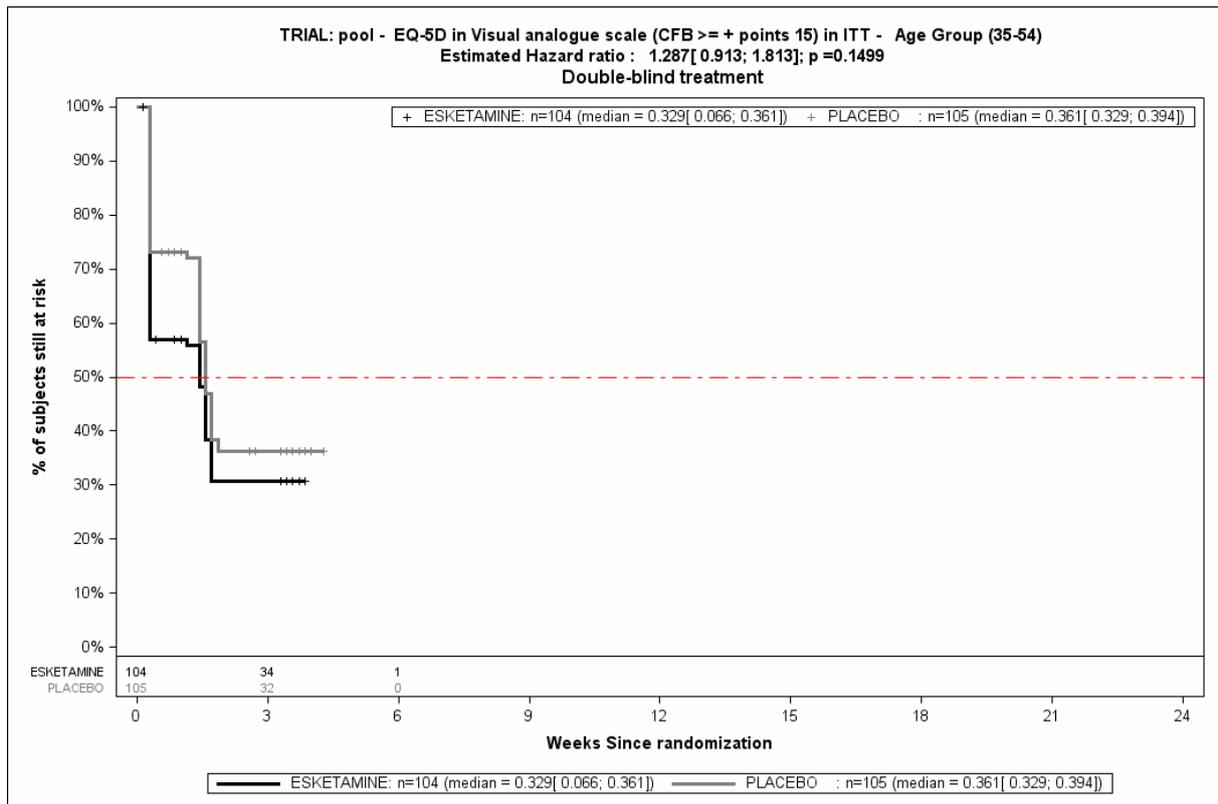
Für den Endpunkt Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25 (DB) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0478. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,23 [1,39; 3,57]; p=0,0009). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,29 [0,91; 1,81]; p=0,1499). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,84 [0,45; 1,57]; p=0,5924). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (113)

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 15 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 18-34 Jahre

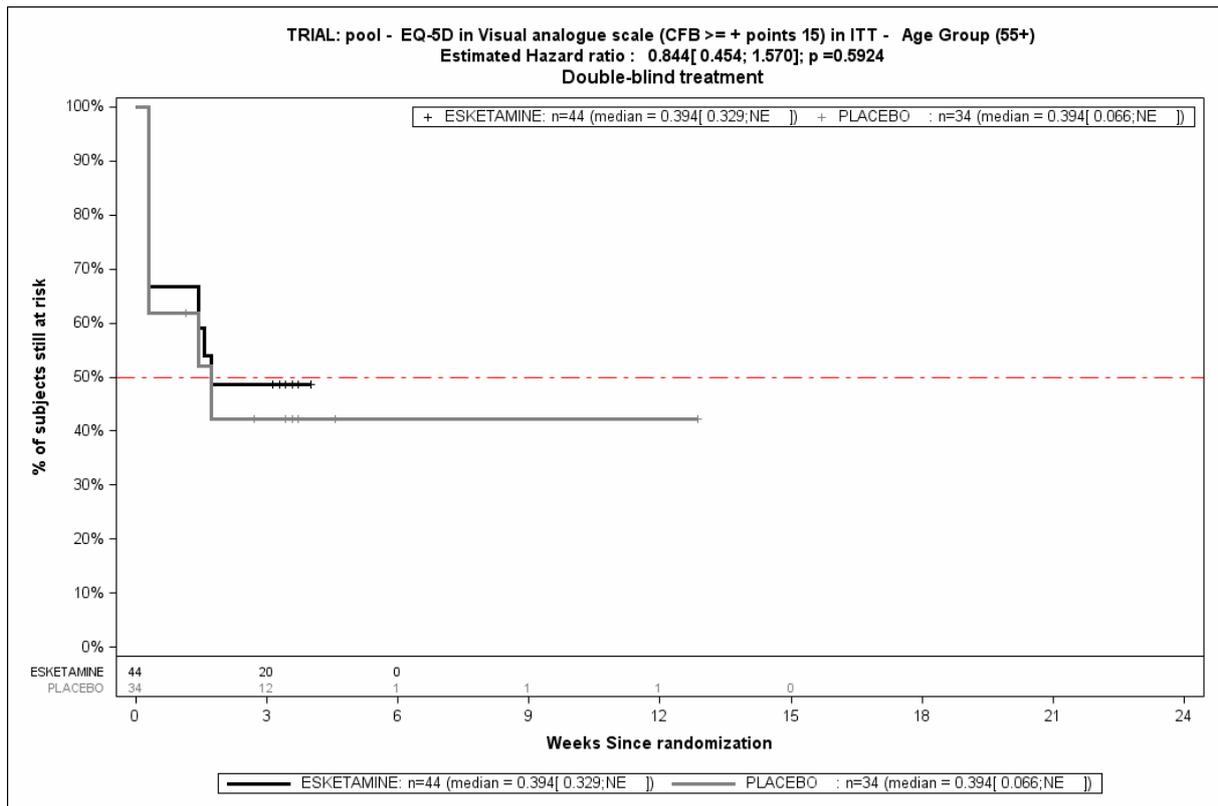
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 35-54 Jahre

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Alter, Kategorie 55+ Jahre

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anteil der Patienten mit einer Veränderung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte

Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS

Tabelle 4-222: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , MCID ≥ 10 , MCID ≥ 15 , ITT-Population

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001&SUI3002								
Gesamtpopulation	55/229 (24,0%)	NA [94,05; NA] _e	59/227 (26,0%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,57; 1,43] p=0,6777	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6768	-1,70% [-9,90%; 6,40%] p=0,6744	0,94 [0,65; 1,35] p=0,7262
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0064								
ja	31/145 (21,4%)	NA [94,05; NA] _e	45/140 (32,1%)	NA [93,14; NA] _e	0,58 [0,33; 1,03] p=0,0626	0,66 [0,42; 1,03] p=0,0692	-11,30% [-23,00%; 0,40%] p=0,0591	0,63 [0,40; 0,99] p=0,0450
nein	23/81 (28,4%)	NA [91,01; NA] _e	14/85 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,57; 5,56] p=0,3200	1,48 [0,68; 3,23] p=0,3222	7,00% [-6,60%; 20,70%] p=0,3112	1,93 [0,99; 3,75] p=0,0533
SUI3001								
Gesamtpopulation	28/114 (24,6%)	94,05 [94,05; NA] _e	30/112 (26,8%)	NA [93,14; NA] _e	0,95 [0,51; 1,80] p=0,8829	0,97 [0,61; 1,52] p=0,8827	-0,90% [-12,60%; 10,80%] p=0,8823	0,89 [0,53; 1,49] p=0,6617

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0253								
ja	15/67 (22,4%)	94,05 [94,05; NA] c	23/68 (33,8%)	93,14 [88,88; 93,14] c	0,66 [0,28; 1,52] p=0,3348	0,75 [0,42; 1,34] p=0,3345	-8,30% [-24,90%; 8,20%] p=0,3238	0,51 [0,26; 1,00] p=0,0494
nein	12/45 (26,7%)	NA [91,01; NA] c	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,48; 7,47] p=0,3454	1,68 [0,56; 5,04] p=0,3537	8,80% [-9,30%; 27,00%] p=0,3417	1,96 [0,76; 5,02] p=0,1614
SUI3002								
Gesamtpopulation	27/115 (23,5%)	NA [NA; NA]	29/115 (25,2%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,44; 1,66] p=0,6565	0,90 [0,55; 1,45] p=0,6554	-2,60% [-13,80%; 8,60%] p=0,6511	1,01 [0,60; 1,70] p=0,9805
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0436								
\leq Median	22/63 (34,9%)	NA [88,88; NA] c	14/53 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,62; 3,89] p=0,3247	1,40 [0,69; 2,83] p=0,3544	9,20% [-9,50%; 27,90%] p=0,3348	1,48 [0,76; 2,90] p=0,2507
\geq Median	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	15/60 (25,0%)	NA [93,14; NA] c	0,27 [0,06; 1,19] p=0,0839	0,35 [0,10; 1,17] p=0,0889	-14,10% [-28,60%; 0,40%] p=0,0562	0,42 [0,15; 1,16] p=0,0958

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001&SUI3002								
Gesamtpopulation	36/229 (15,7%)	NA [NA; NA]	42/227 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,48; 1,37] p=0,4431	0,85 [0,56; 1,29] p=0,4377	-2,80% [-9,90%; 4,20%] p=0,4330	0,90 [0,58; 1,41] p=0,6545
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0389								
ja	21/145 (14,5%)	NA [NA; NA]	33/140 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,25; 0,96] p=0,0378	0,55 [0,31; 0,97] p=0,0399	-11,20% [-21,40%; -1,10%] p=0,0302	0,63 [0,36; 1,09] p=0,0960
nein	14/81 (17,3%)	NA [NA; NA]	9/85 (10,6%)	NA [28,00; NA] ^e	1,31 [0,32; 5,41] p=0,7036	1,24 [0,39; 3,91] p=0,7133	2,00% [-8,60%; 12,60%] p=0,7075	1,85 [0,80; 4,27] p=0,1521
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001&SUI3002								
Gesamtpopulation	49/229 (21,4%)	NA [94,05; NA] ^e	55/227 (24,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,51; 1,32] p=0,4100	0,86 [0,61; 1,23] p=0,4104	-3,30% [-11,10%; 4,50%] p=0,4047	0,91 [0,62; 1,33] p=0,6145
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0031								
ja	27/145 (18,6%)	NA [94,05; NA] ^e	43/140 (30,7%)	NA [93,14; NA] ^e	0,48 [0,26; 0,89] p=0,0165	0,57 [0,35; 0,92] p=0,0211	-13,90% [-25,20%; -2,70%] p=0,0149	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0242
nein	21/81 (25,9%)	NA [NA; NA]	12/85 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,51; 6,18] p=0,3670	1,48 [0,63; 3,47] p=0,3655	5,90% [-6,60%; 18,40%] p=0,3514	2,10 [1,03; 4,27] p=0,0406

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
SUI3001								
Gesamtpopulation	24/114 (21,1%)	94,05 [94,05; NA] _c	27/112 (24,1%)	NA [93,14; NA] _e	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6516	0,89 [0,55; 1,46] p=0,6529	-2,60% [-13,60%; 8,50%] p=0,6496	0,87 [0,50; 1,51] p=0,6223
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0134								
ja	12/67 (17,9%)	94,05 [94,05; NA] _c	21/68 (30,9%)	93,14 [2,99; 93,14] _e	0,48 [0,19; 1,21] p=0,1176	0,61 [0,32; 1,15] p=0,1256	-12,60% [-28,00%; 2,80%] p=0,1084	0,45 [0,22; 0,94] p=0,0339
nein	11/45 (24,4%)	NA [91,01; NA] _e	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,53; 14,01] p=0,1972	2,16 [0,65; 7,19] p=0,2116	10,80% [-5,40%; 27,00%] p=0,1900	2,13 [0,78; 5,81] p=0,1392
SUI3002								
Gesamtpopulation	25/115 (21,7%)	NA [NA; NA]	28/115 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,40; 1,53] p=0,4765	0,83 [0,50; 1,38] p=0,4755	-4,10% [-15,10%; 7,00%] p=0,4691	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8945
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0429								
\leq Median	21/63 (33,3%)	NA [91,01; NA] _e	14/53 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,56; 3,62] p=0,4487	1,30 [0,64; 2,66] p=0,4695	7,00% [-11,30%; 25,20%] p=0,4536	1,40 [0,71; 2,76] p=0,3279
\geq Median	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	14/60 (23,3%)	NA [93,14; NA] _e	0,15 [0,03; 0,86] p=0,0349	0,24 [0,06; 0,97] p=0,0449	-16,50% [-29,90%; -3,00%] p=0,0167	0,36 [0,12; 1,11] p=0,0747

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0483								
ja	15/78 (19,2%)	NA [NA; NA]	22/72 (30,6%)	NA [93,14; NA] ^e	0,48 [0,21; 1,08] p=0,0691	0,53 [0,26; 1,09] p=0,0849	-15,20% [-31,50%; 1,10%] p=0,0673	0,66 [0,34; 1,27] p=0,2120
nein	10/36 (27,8%)	NA [88,88; NA] ^e	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,09; 6,55] p=0,8301	0,87 [0,25; 2,99] p=0,8233	-2,30% [-21,20%; 16,70%] p=0,8131	2,27 [0,82; 6,24] p=0,1137
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU)								
SUI3001&SUI3002								
Gesamtpopulation	35/229 (15,3%)	NA [NA; NA]	36/227 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,60; 1,74] p=0,9343	1,02 [0,66; 1,58] p=0,9357	0,30% [-6,70%; 7,20%] p=0,9356	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9772
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0408								
ja	20/145 (13,8%)	NA [NA; NA]	28/140 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,33; 1,24] p=0,1744	0,67 [0,36; 1,23] p=0,1976	-7,00% [-17,10%; 3,20%] p=0,1790	0,68 [0,38; 1,20] p=0,1838
nein	14/81 (17,3%)	NA [NA; NA]	8/85 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,50; 6,28] p=0,3529	1,70 [0,56; 5,19] p=0,3505	5,70% [-6,50%; 17,90%] p=0,3623	1,99 [0,83; 4,75] p=0,1201

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. e: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage</p> <p>ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p> <p>Quelle: (113-115)</p>								

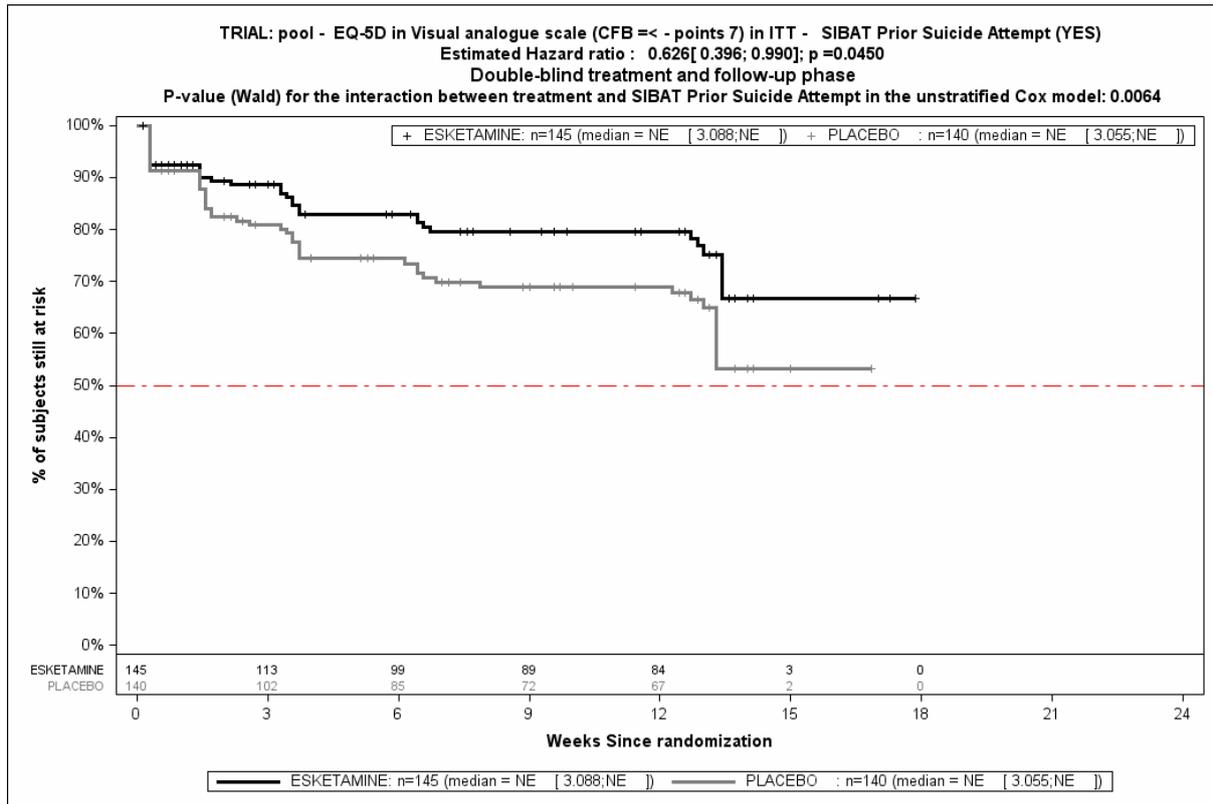
SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0064. In der Kategorie ja zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,40; 0,99]; p=0,0450). In der Kategorie nein zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,93 [0,99; 3,75]; p=0,0533). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0389. In der Kategorie ja zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,63 [0,36; 1,09]; p=0,0960). In der Kategorie nein zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,85 [0,80; 4,27]; p=0,1521). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0031. In der Kategorie ja zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,57 [0,35; 0,93]; p=0,0242). In der Kategorie nein zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,10 [1,03; 4,27]; p=0,0406). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

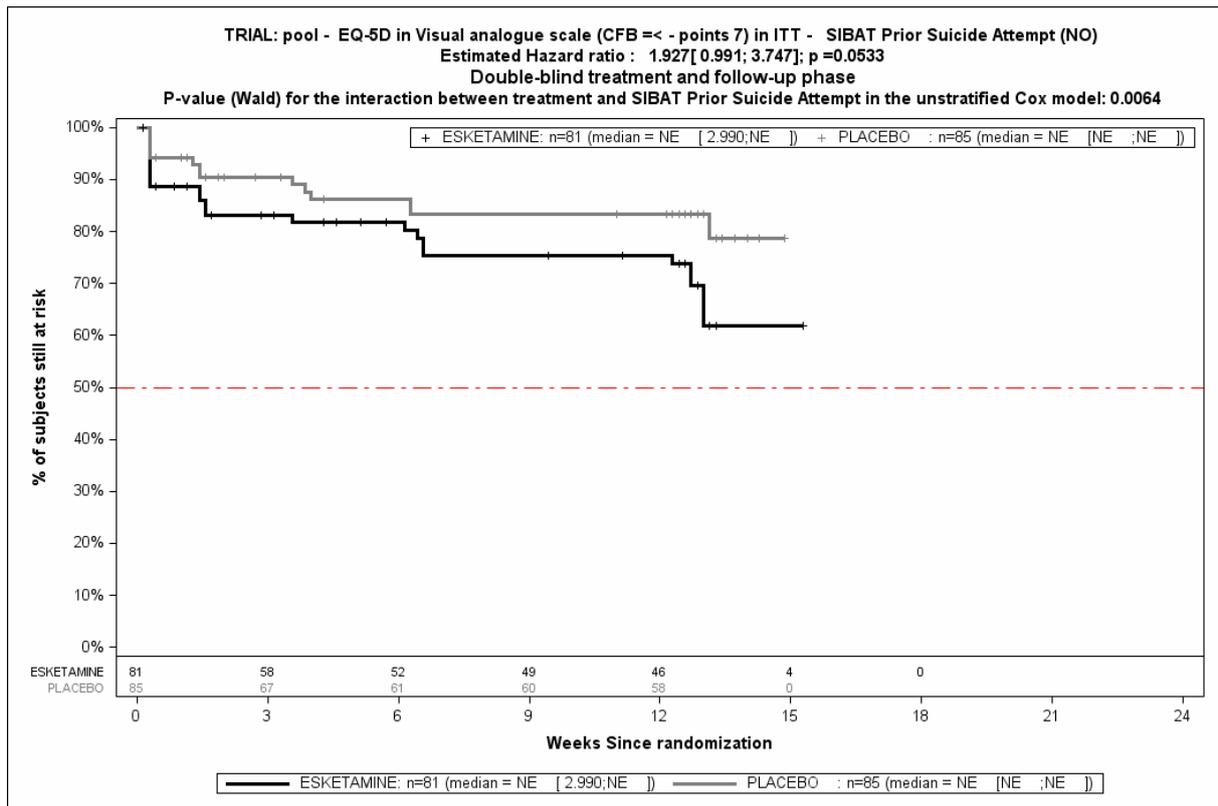
Für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0408. In der Kategorie ja zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,38; 1,20]; p=0,1838). In der Kategorie nein zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,99 [0,83; 4,75]; p=0,1201). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (113)

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 7 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja

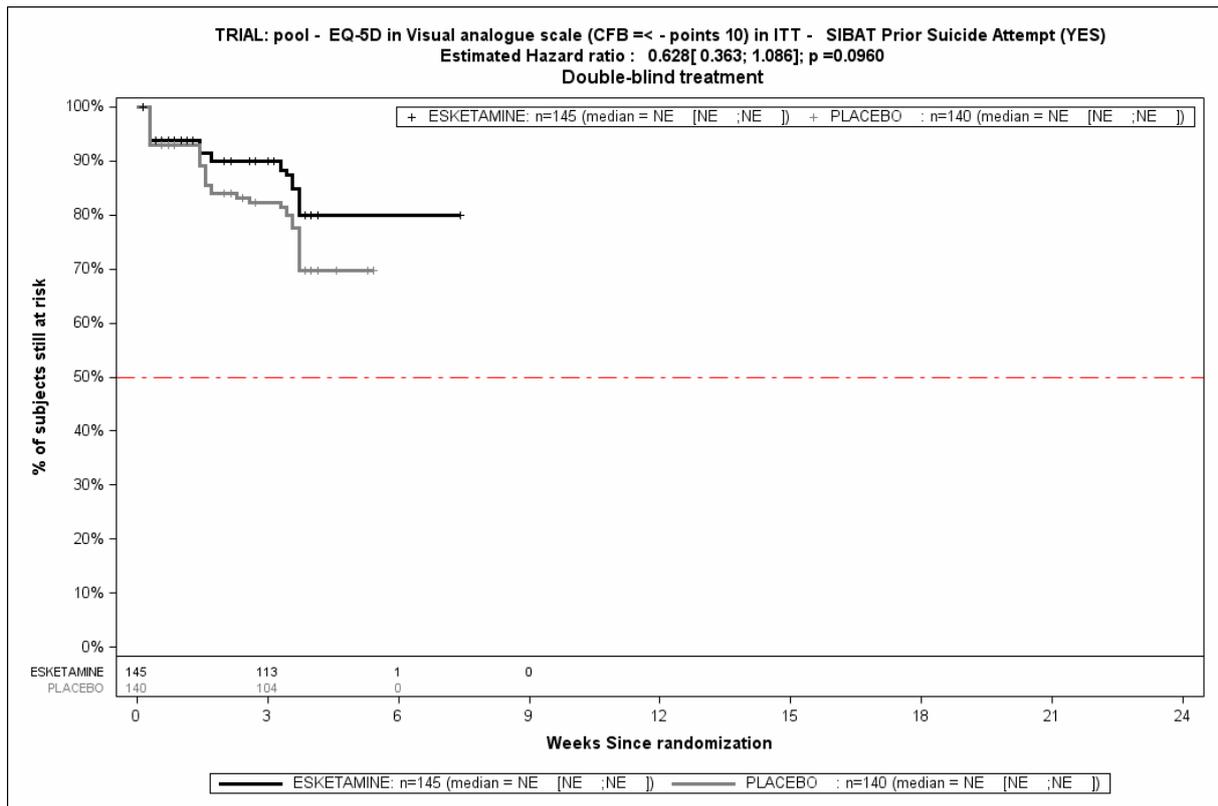
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 7 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein

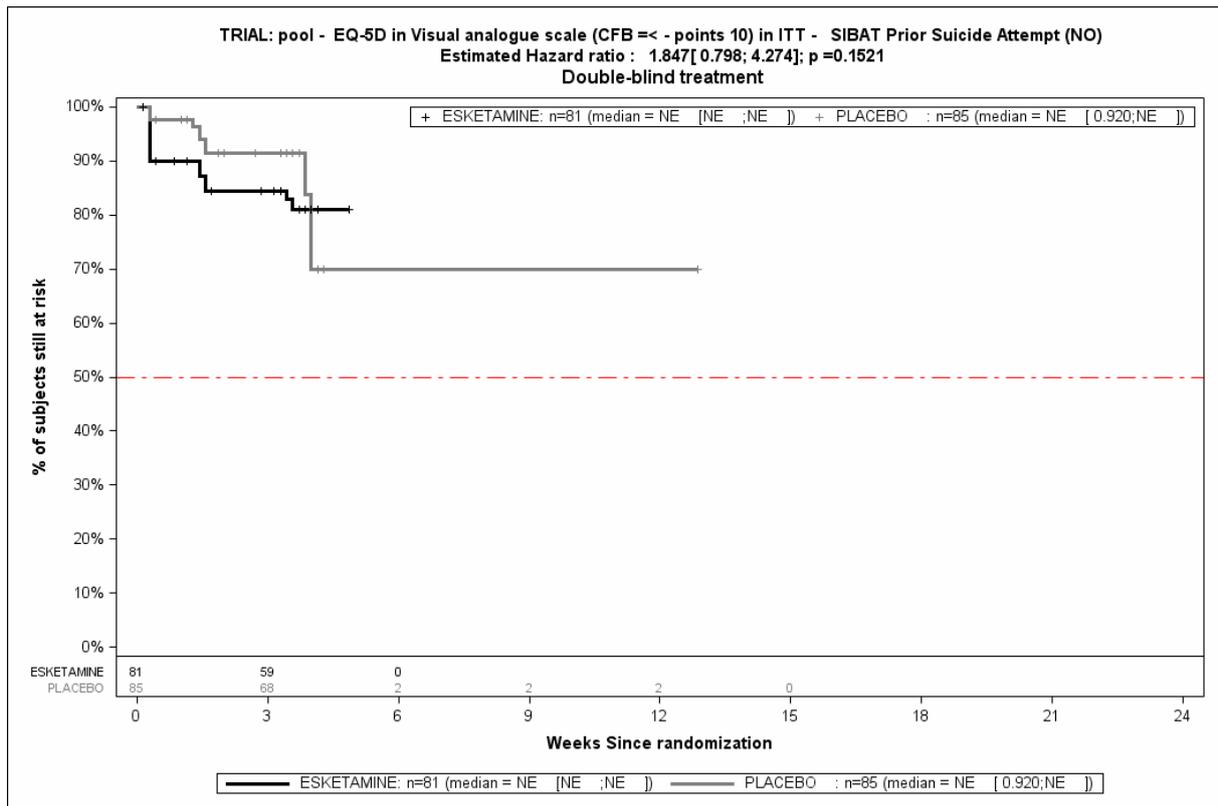
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 7 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja

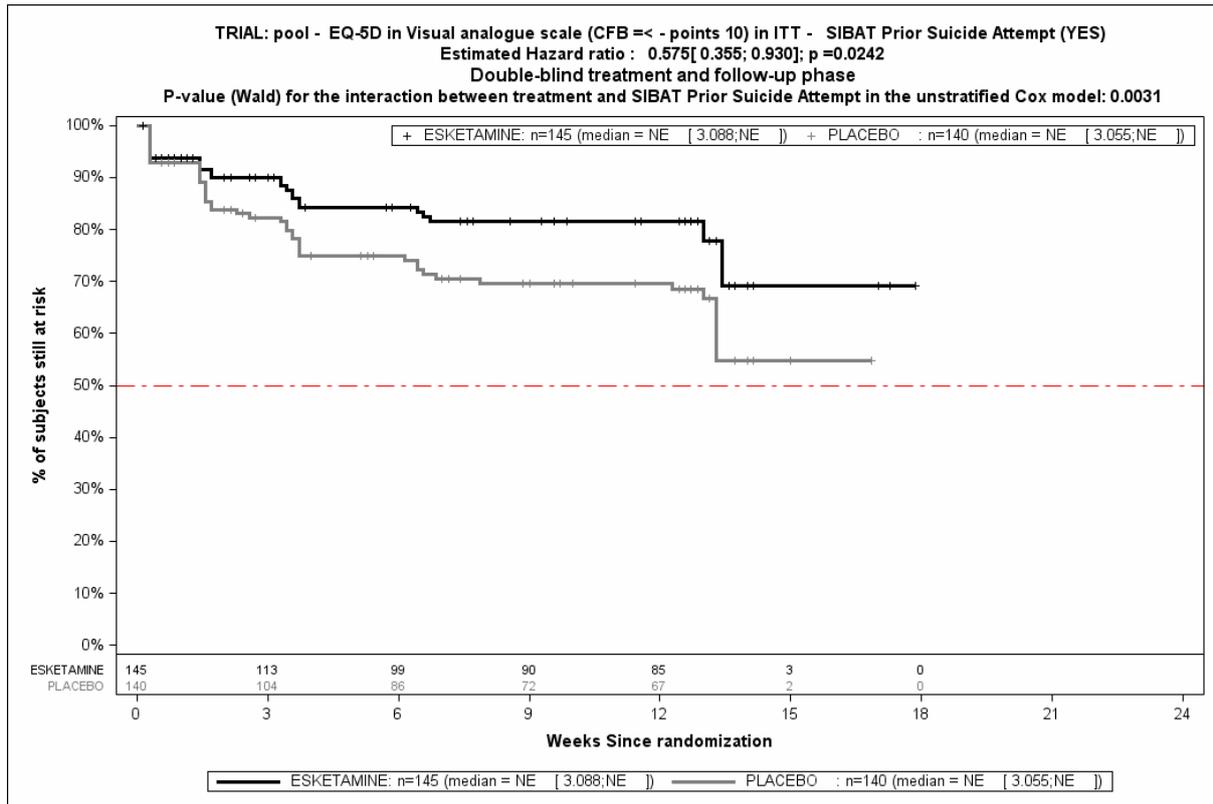
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 7 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein

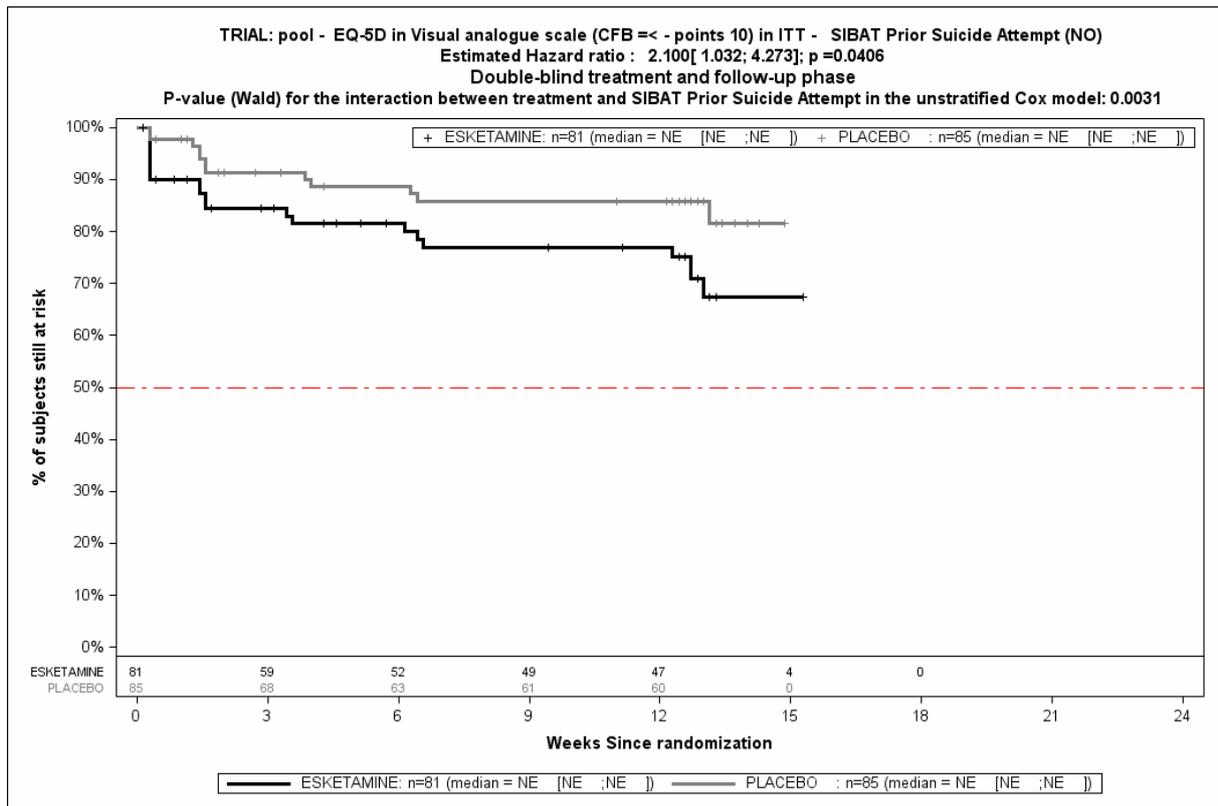
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 10, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja

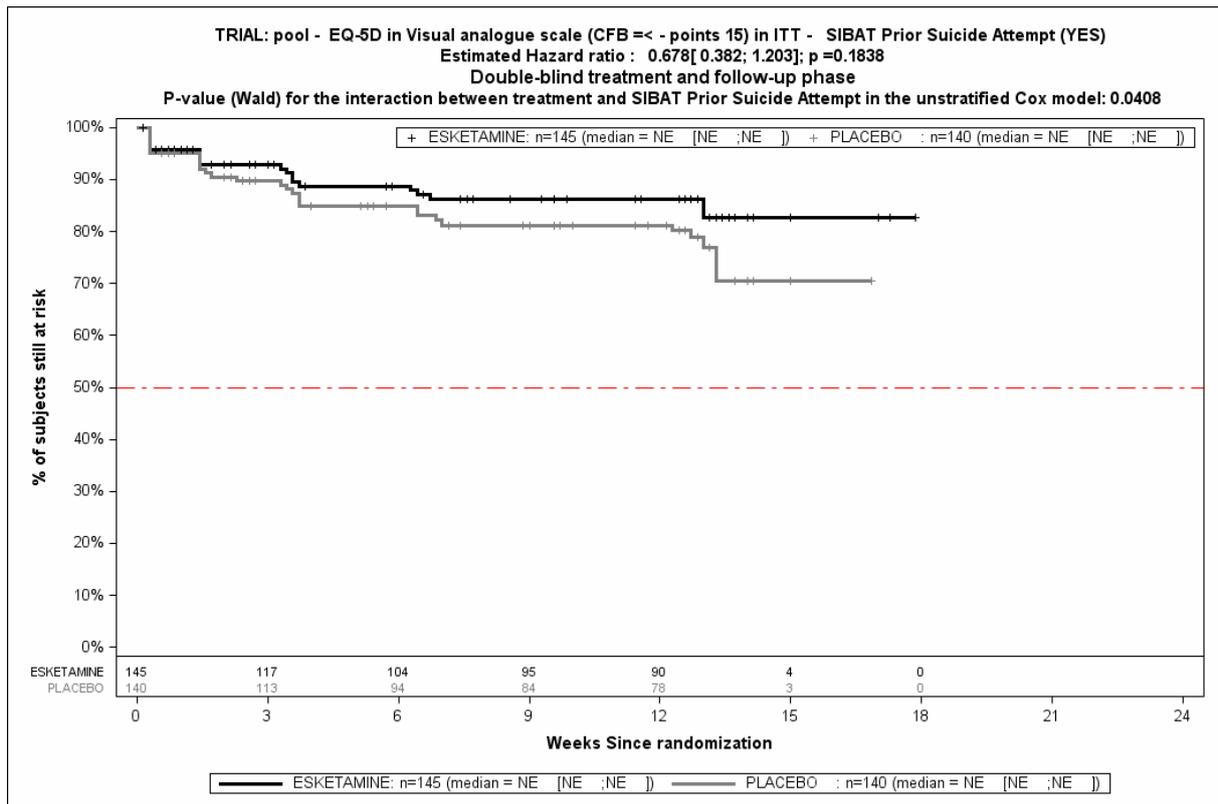
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 7 , SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein

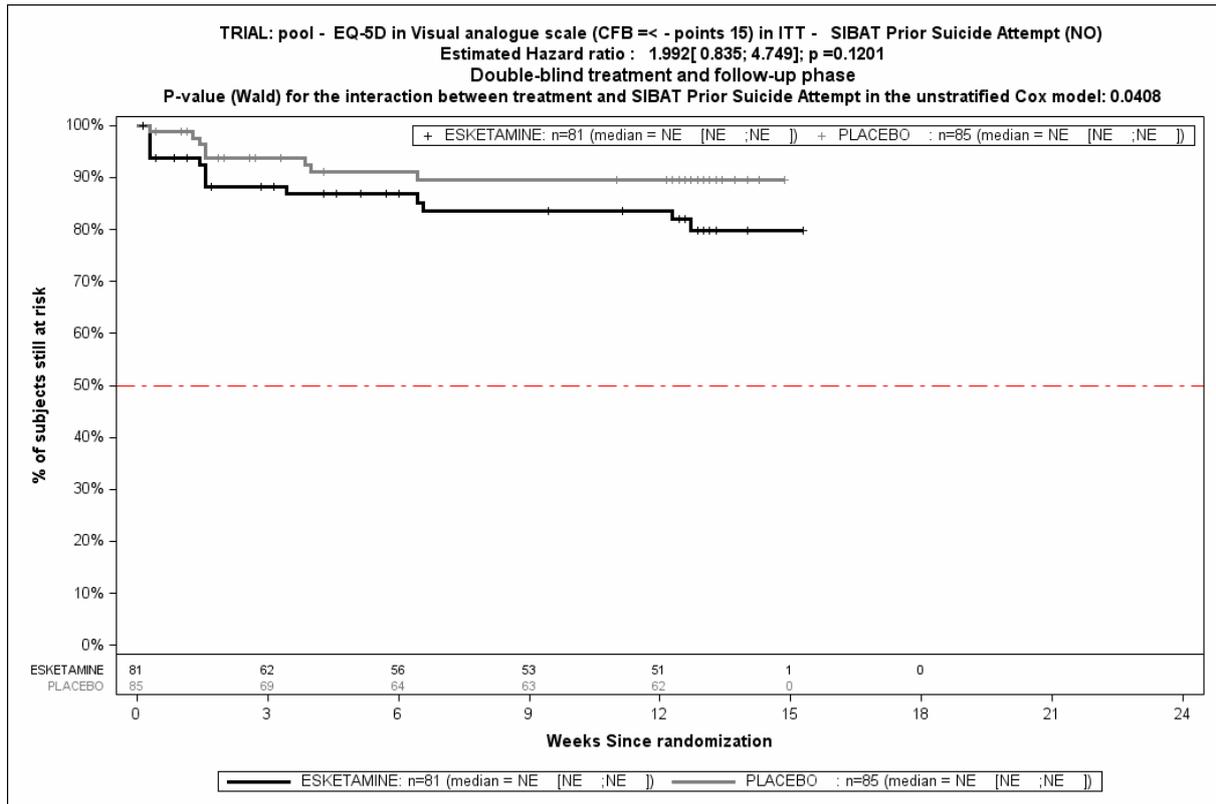
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (113)

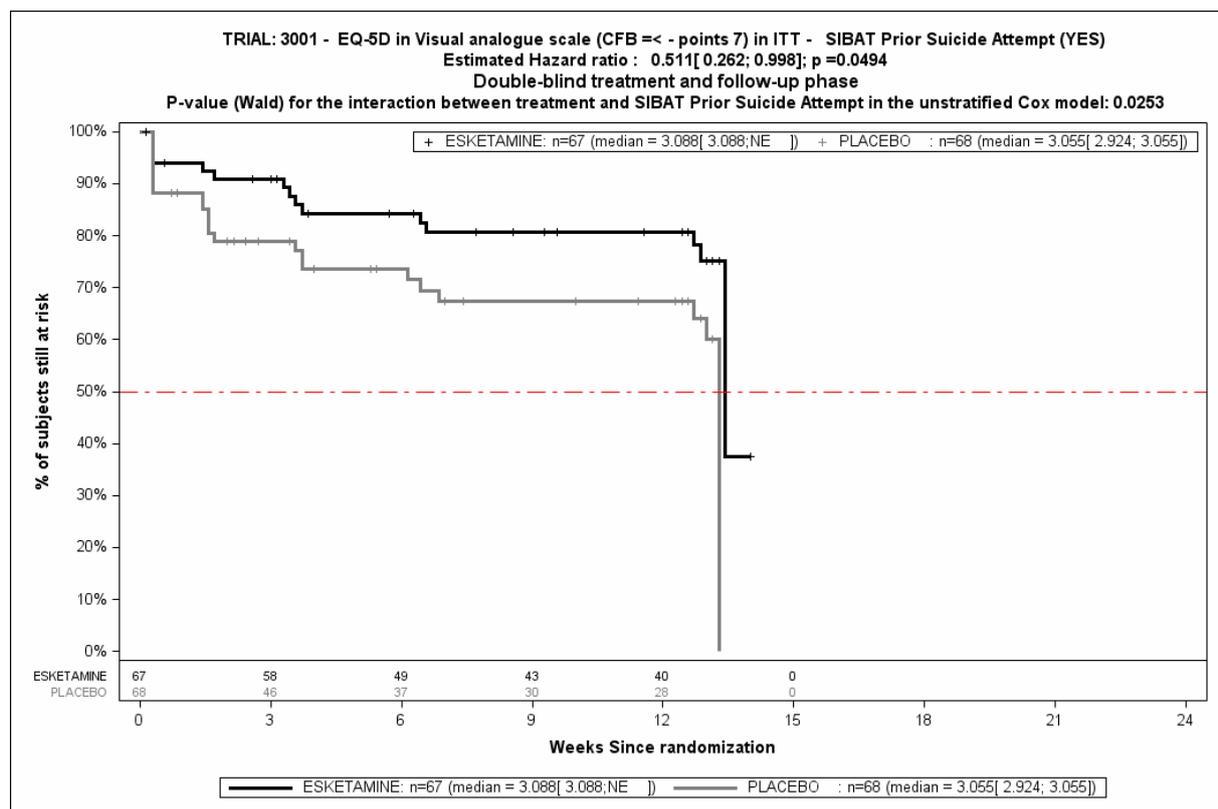
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 15, SUI3001&SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

SUI3001

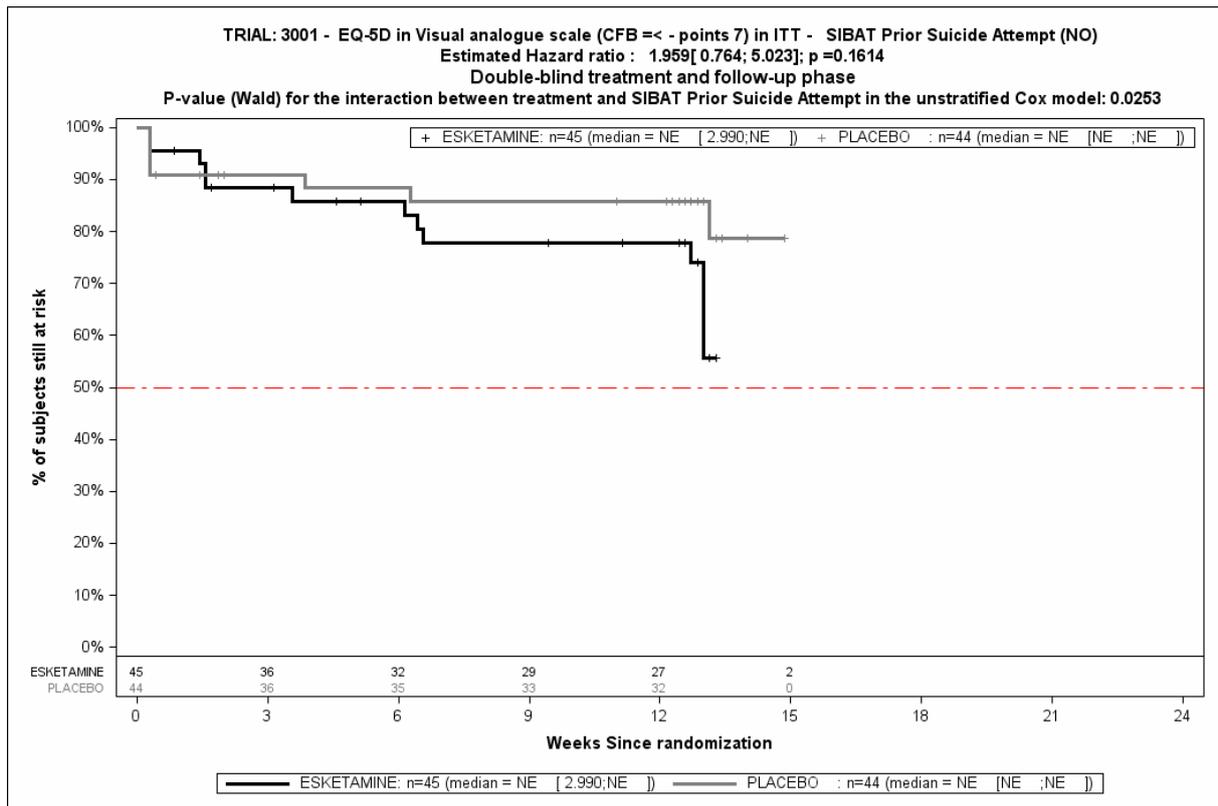
Für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0253. In der Kategorie ja zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,51 [0,26; 1,00]; p=0,0494). In der Kategorie nein zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,96 [0,76; 5,02]; p=0,1614). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0134. In der Kategorie ja zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,45 [0,22; 0,94]; p=0,0339). In der Kategorie nein zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,13 [0,78; 5,81]; p=0,1392). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



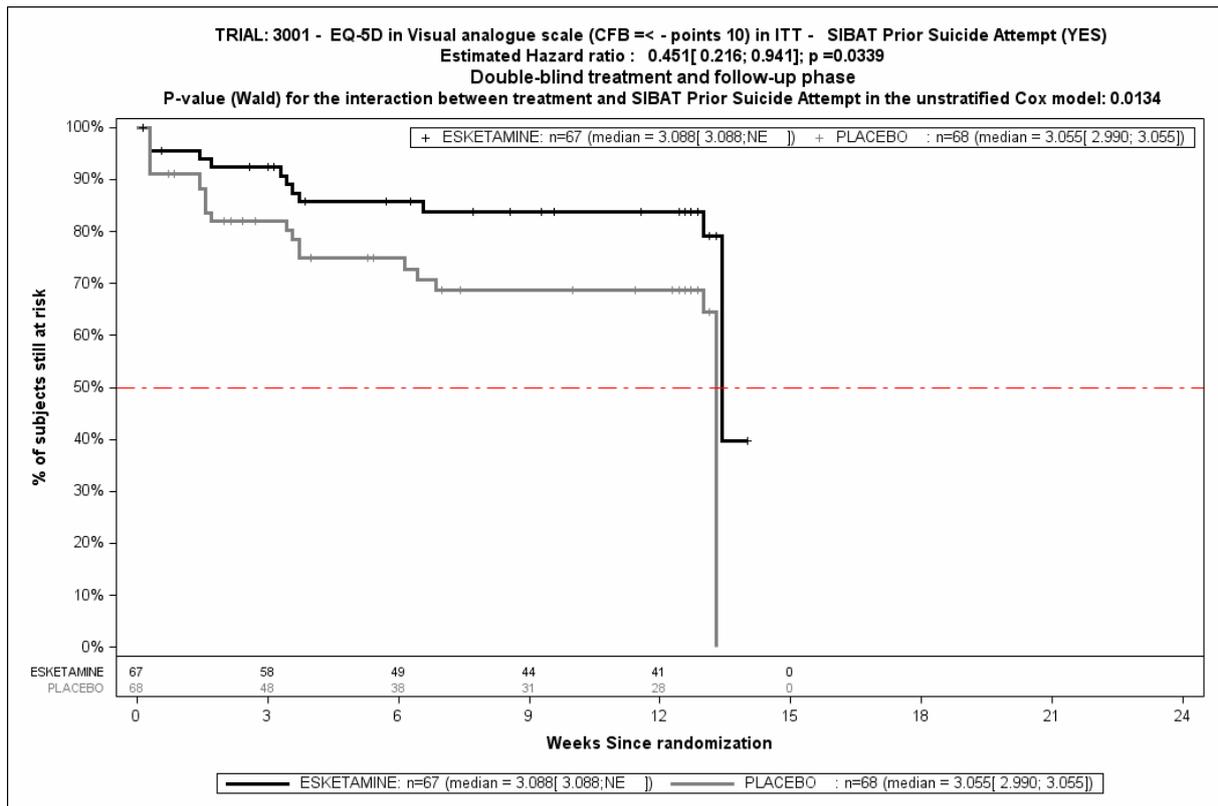
Quelle: (114)

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 7 , SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja
 CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



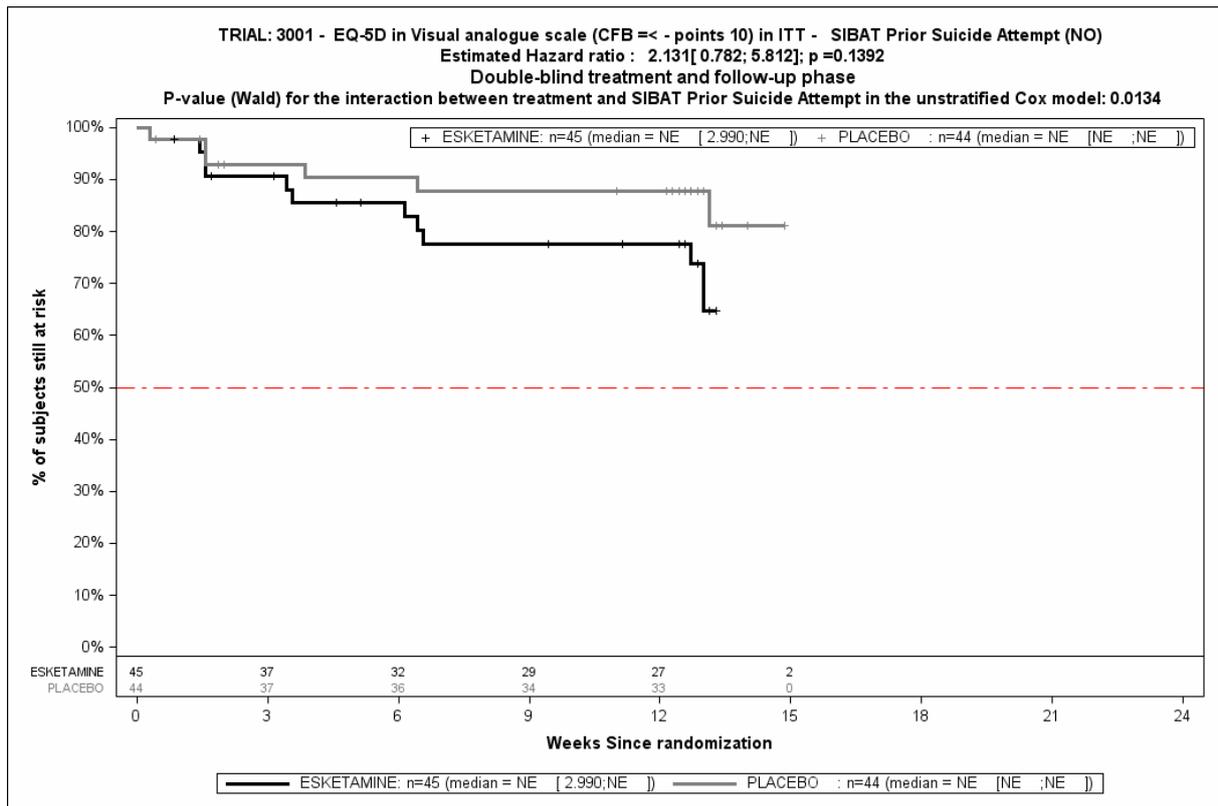
Quelle: (114)

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 7 , SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein
 CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja
 CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3001, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein
 CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

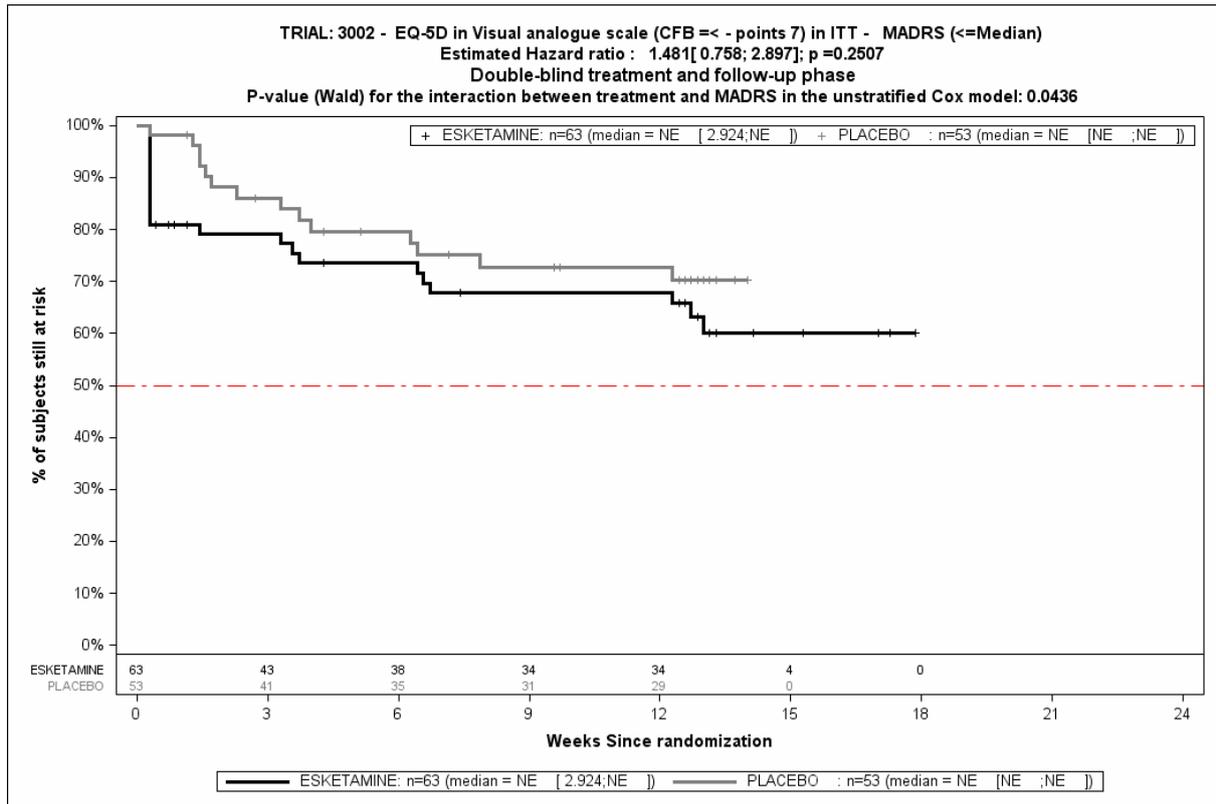
SUI3002

Für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0436. In der Kategorie \leq Median zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,48 [0,76; 2,90]; p=0,2507). In der Kategorie \geq Median zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,15; 1,16]; p=0,0958). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25 (DB) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0474. In der Kategorie \leq Median zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,70 [0,76; 3,78]; p=0,1981). In der Kategorie \geq Median zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,13; 1,27]; p=0,1216). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0429. In der Kategorie \leq Median zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,40 [0,71; 2,76]; p=0,3279). In der Kategorie \geq Median zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,36 [0,12; 1,11]; p=0,0747). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

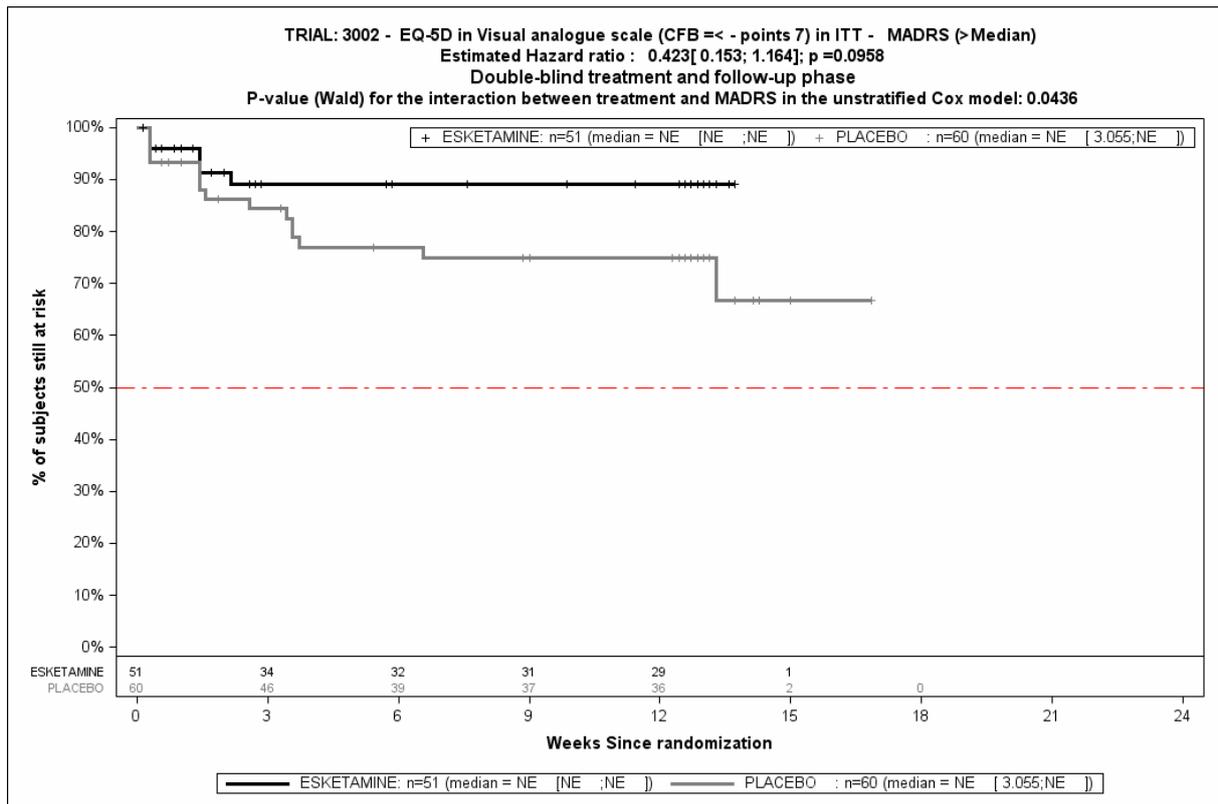
Für den Endpunkt Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 90 (DB+FU) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0483. In der Kategorie ja zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,34; 1,27]; p=0,2120). In der Kategorie nein zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,27 [0,82; 6,24]; p=0,1137). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (115)

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 7 , SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie \leq Median

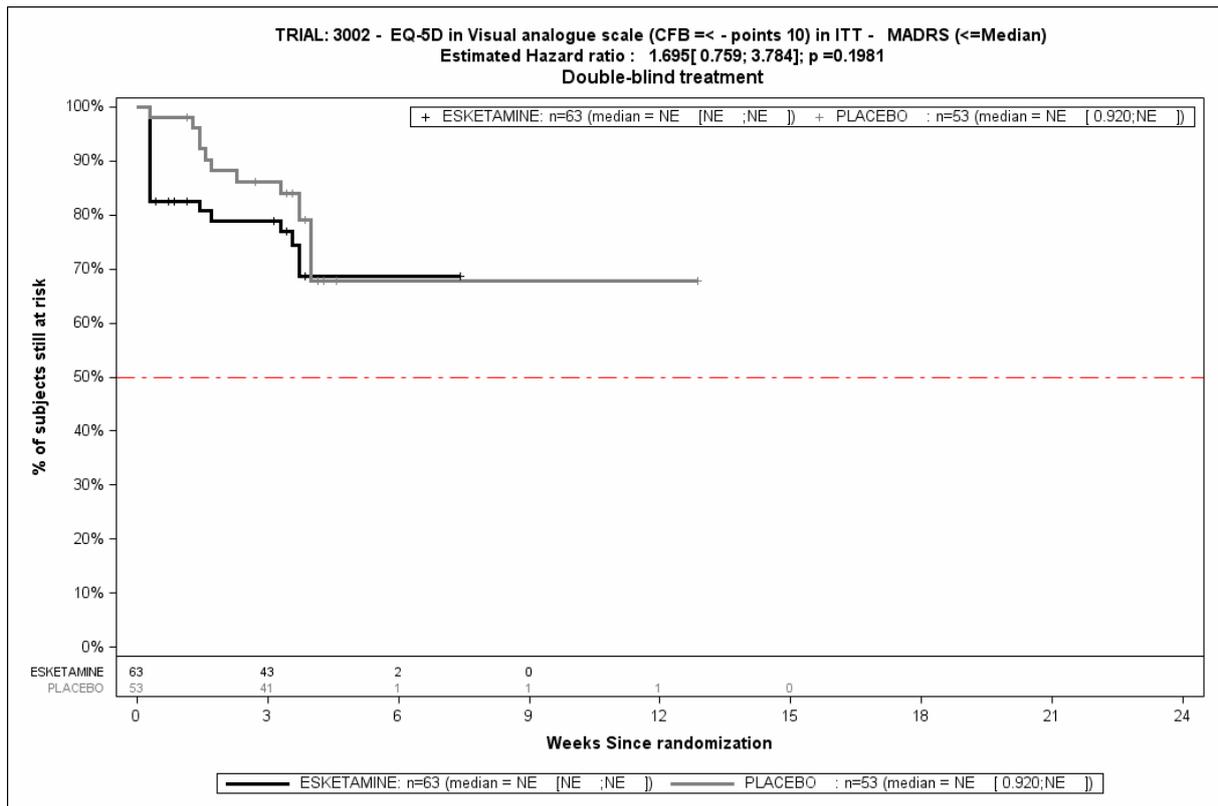
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 7 , SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie > Median

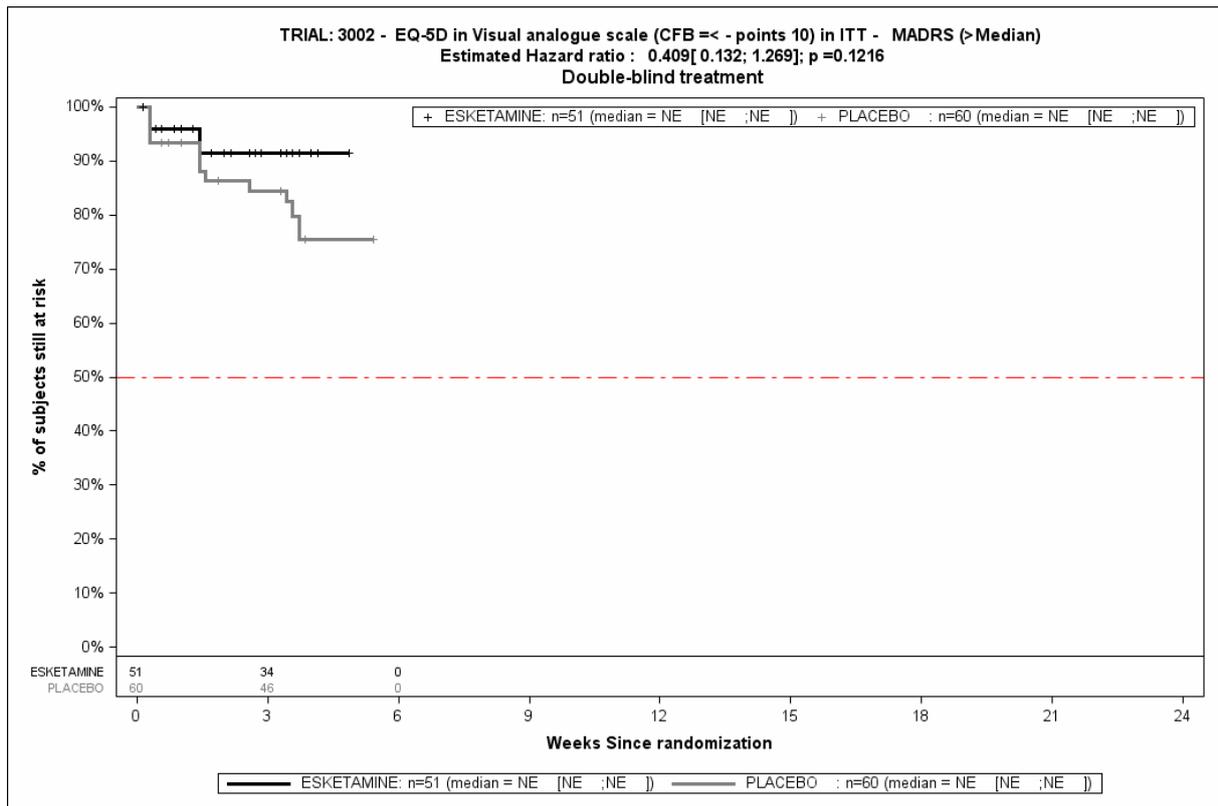
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie \leq Median

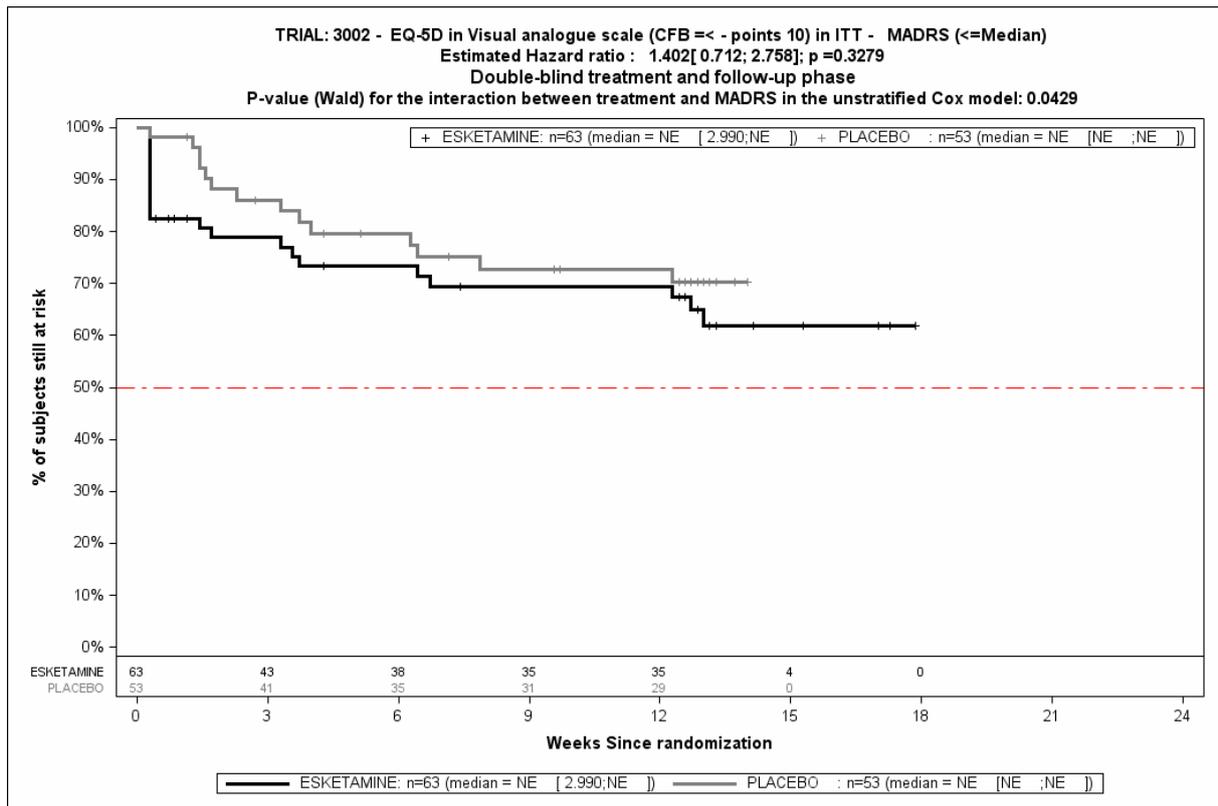
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 25 (DB), MCID ≥ 10 , SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie > Median

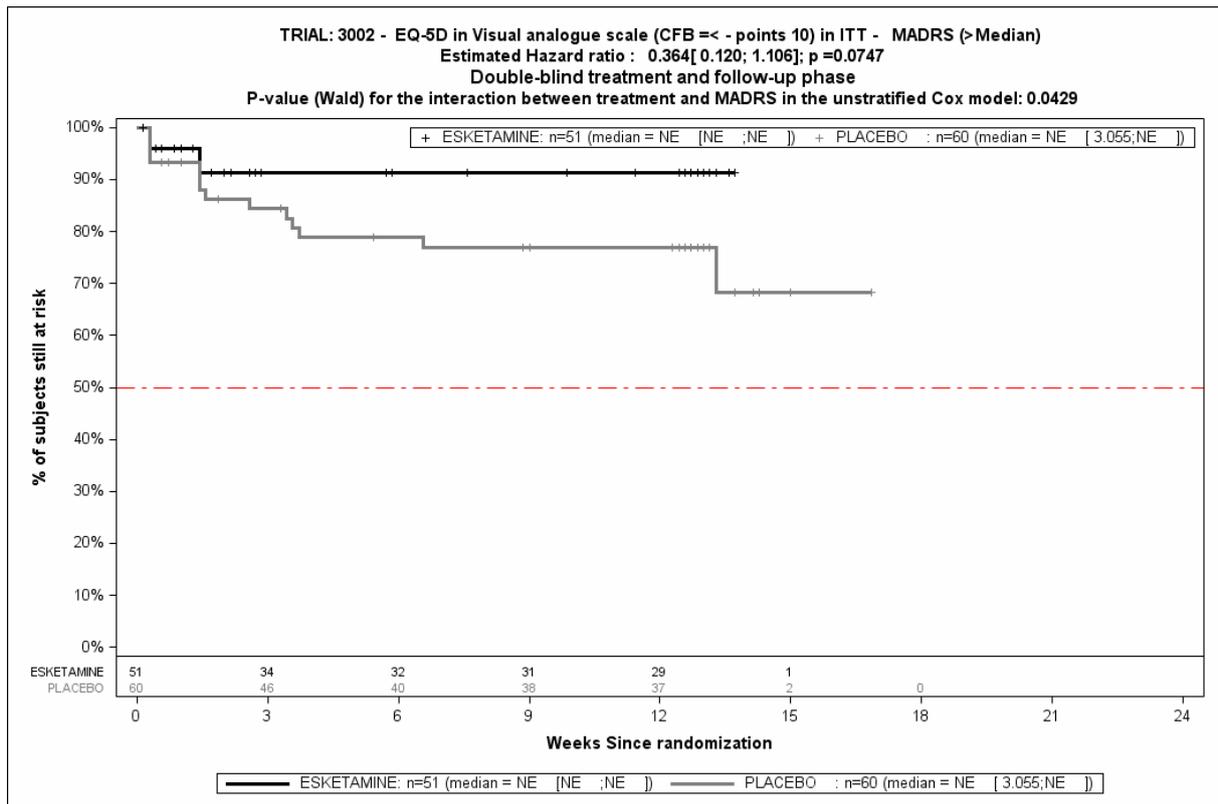
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie \leq Median

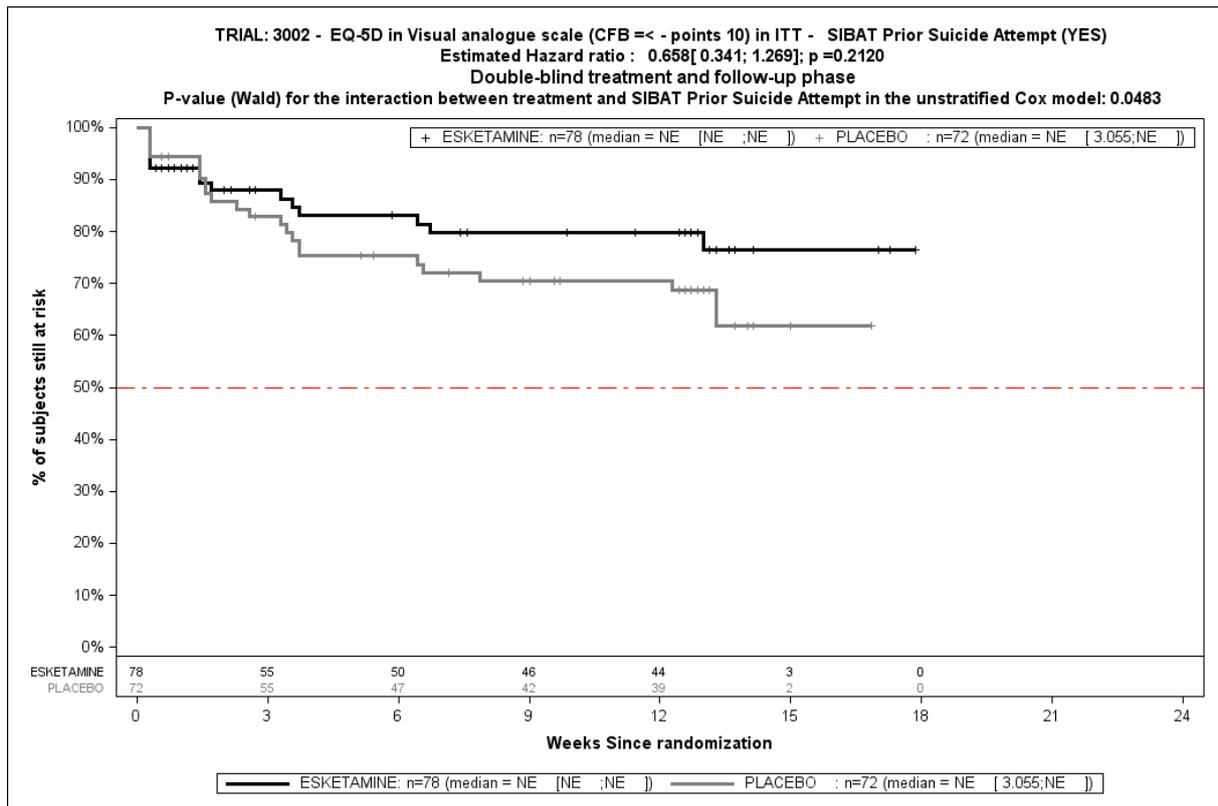
CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

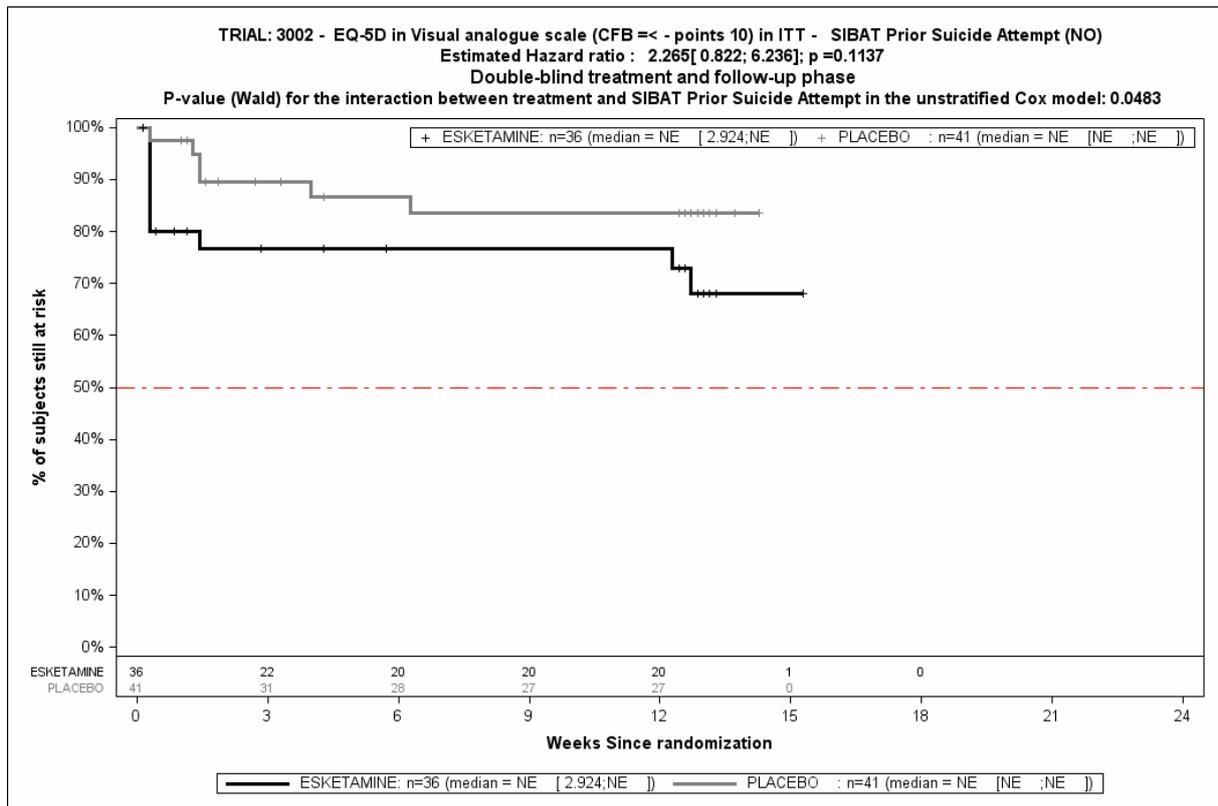
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe MADRS, Kategorie > Median

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID \geq 10, SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie ja
 CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (115)

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS bis zu Tag 90 (DB+FU), MCID ≥ 10 , SUI3002, ITT-Population, Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch, Kategorie nein
 CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – QLDS**Anteil der Patienten mit einer Veränderung der QLDS um ≥ 8 Punkte*****Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS***Tabelle 4-223: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 8 , ITT-Population

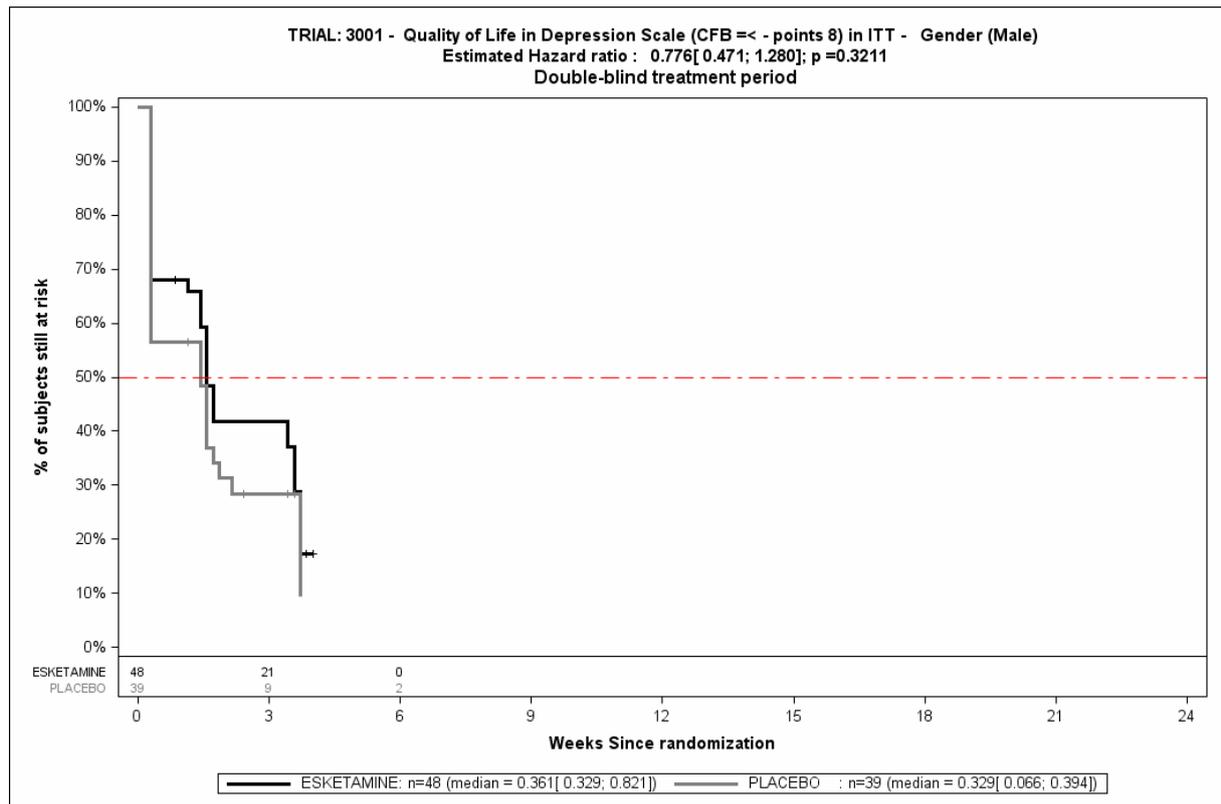
	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB)								
SUI3001								
Gesamtpopulation	82/114 (71,9%)	10,96 [10,04; 11,87] ^c	69/112 (61,6%)	11,87 [10,96; 24,96] ^c	1,56 [0,85; 2,85] p=0,1546	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1503	9,20% [-3,30%; 21,60%] p=0,1483	1,28 [0,93; 1,76] p=0,1344
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0279								
männlich	33/48 (68,8%)	10,96 [10,04; 24,96] ^c	29/39 (74,4%)	10,04 [2,13; 11,87] ^c	1,06 [0,33; 3,43] p=0,9230	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9223	1,10% [-21,00%; 23,30%] p=0,9207	0,78 [0,47; 1,28] p=0,3211
weiblich	49/66 (74,2%)	10,96 [10,04; 11,87] ^c	40/73 (54,8%)	24,96 [11,87; 27,09] ^c	2,60 [1,08; 6,22] p=0,0313	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0307	17,50% [2,10%; 32,80%] p=0,0263	1,73 [1,14; 2,63] p=0,0108

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs, TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median (Tage) [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. e: in Tagen; in den Zusatzanalysen ist die mediane Zeit in Monaten angegeben; Umrechnung: Monat * 30,4375 = Tage</p> <p>ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs,: versus</p> <p>Quelle: (114)</p>								

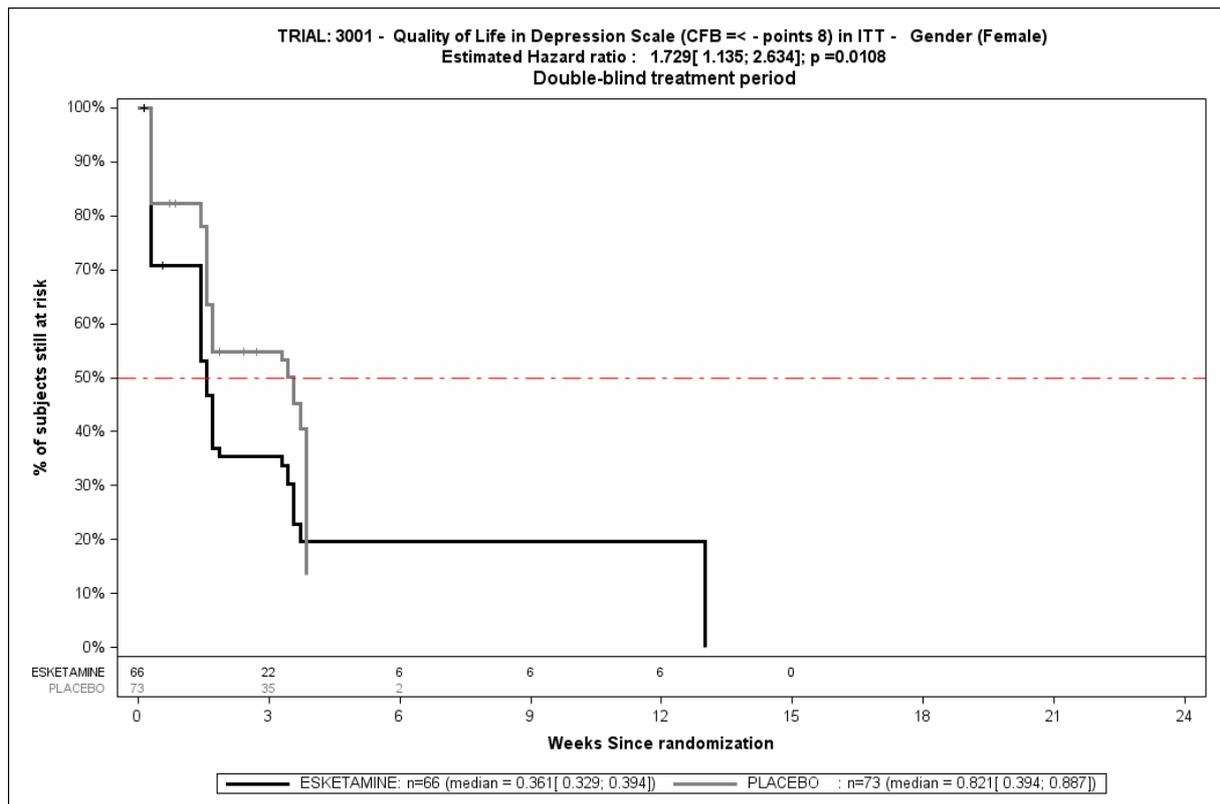
SUI3001

Für den Endpunkt Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte bis zu Tag 25 (DB) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0279. In der Kategorie männlich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,47; 1,28]; p=0,3211). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,73 [1,14; 2,63]; p=0,0108). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (114)

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB, MCID ≥ 8 , SUI3001, ITT-Population), Subgruppenkategorie Geschlecht, Subgruppe männlich
 CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population



Quelle: (114)

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS bis zu Tag 25 (DB, MCID \geq 8, SUI3001, ITT-Population), Subgruppenkategorie Geschlecht, Subgruppe weiblich

CFB: Change from Baseline (Veränderung gegenüber Baseline), ITT: Intention to treat, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-224 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten der Endpunktkategorie Sicherheit – UE sind für die Gesamtrate der UE, für die signifikanten SOC bzw. signifikanten PT und für die UE von besonderem Interesse im Folgenden für die Analysen der Studien SUI3001&SUI3002, SUI3001, SUI3002 und SUI2001 dargestellt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p -Wert der Interaktionstests $< 0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-K werden zusätzlich zu dem in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p -Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Für den Endpunkt schwerwiegende UE konnten keine SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, identifiziert werden. Die Auswertung dieser Subgruppen wird daher nicht dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-224: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Sicherheit der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI3001&SUI3002, Behandlungsphase (DB), Gesamtzeitraum (DB+FU), Follow-Up Phase (FU)

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Sicherheit – Gesamtrate UE – RCT								
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001&SUI3002	0,8931	0,9677	0,9343	0,8172	0,9022	0,9422	0,4742	0,6371
SUI3001	0,97	0,8313	0,9595	0,6408	0,6768	0,8008	0,5662	0,5741
SUI3002	0,8312	0,9992	0,7166	0,9478	0,801	0,8569	0,6583	0,8782
<i>Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001&SUI3002	0,3731	n.d.	0,4594	0,3278	0,9338	0,0174	0,3105	0,2802
SUI3001	0,6262	n.d.	n.d.	n.d.	0,4384	0,7084	n.d.	0,2512
SUI3002	0,1036	n.d.	0,1944	0,5495	0,4568	0,0015	0,1562	0,8411
<i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001&SUI3002	0,6857	0,1385	0,6033	0,2834	0,9685	0,6514	n.d.	0,0086
SUI3001	0,367	0,2934	0,7001	0,1683	0,9773	0,5814	n.d.	0,1809
SUI3002	0,0825	n.d.	0,2911	0,2095	0,2085	0,9662	0,2202	0,0478
<i>UE, die zum Tod führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001&SUI3002	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
SUI3001	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
SUI3002	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6925	0,9778	0,9659	0,8775	n.d.	0,8842	0,7673	0,7378
SUI3001	0,9564	0,9357	0,9441	0,7139	0,6597	0,9604	0,7444	0,7874
SUI3002	0,5665	0,9971	0,8719	0,9979	0,9806	0,9584	0,9476	0,7768
<i>Schwerwiegende UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5883	0,6144	0,8409	0,4662	0,8739	0,1576	0,5112	0,5831
SUI3001	0,5049	n.d.	0,9361	0,7826	0,7623	0,5838	0,2433	0,9467
SUI3002	0,9345	n.d.	0,4653	0,3664	0,982	0,0002	0,8885	0,4375
<i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6857	0,1385	0,6033	0,2834	0,9685	0,6514	n.d.	0,0086
SUI3001	0,367	0,2934	0,7001	0,1683	0,9773	0,5814	n.d.	0,1809
SUI3002	0,0825	n.d.	0,2911	0,2095	0,2085	0,9662	0,2202	0,0478
<i>UE, die zum Tod führen, Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
SUI3001	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
SUI3002	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7503	0,6107	0,5035	0,6023	0,289	0,6696	0,5751	0,0953
SUI3001	0,4366	0,9803	0,9509	0,8457	0,1977	0,9639	0,5167	0,0763
SUI3002	0,4203	0,5037	0,7074	0,4417	0,8439	0,6844	0,8097	0,4685
<i>Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,2717	0,7441	0,7322	0,1956	0,8532	0,7299	0,2722	0,6927
SUI3001	0,513	n.d.	0,7153	0,2178	0,7994	0,4338	0,2956	0,7984
SUI3002	0,1994	n.d.	0,9369	0,4753	0,6469	0,0118	0,7372	0,4856
<i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE, die zum Tod führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
SUI3001	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
SUI3002	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT								
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3579	0,8213	0,4132	0,4166	0,4883	0,7146	0,1507	0,2509
SUI3001	0,4635	0,3656	0,7093	0,4136	0,1805	0,8656	0,1433	0,2641
SUI3002	0,58	0,89	0,4553	0,6087	0,727	0,7916	0,5353	0,572
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3833	0,8705	0,7461	0,4538	0,533	0,665	0,3535	0,3811
SUI3001	0,563	0,3944	0,9466	0,4567	0,1943	0,9538	0,2257	0,3288
SUI3002	0,5263	0,8894	0,7028	0,6285	0,684	0,5561	0,8753	0,7666
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,9167	0,8374	0,4319	0,5179	0,8553	0,6551	0,823	0,3085
SUI3001	0,7323	0,4799	0,7595	0,6719	0,2163	0,8434	0,9173	0,2514
SUI3002	0,8111	0,6592	0,1268	0,5002	0,4058	0,4247	0,7326	0,7462
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6777	0,8295	0,6491	0,6536	0,6046	0,7194	0,9292	0,5778
SUI3001	0,7877	0,3897	0,6291	0,7791	0,1162	0,3363	0,8488	0,8364
SUI3002	0,8309	0,6673	0,3913	0,6405	0,435	0,6414	0,7194	0,4776

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6186	0,7666	0,8778	0,3824	0,2175	0,7724	0,5158	0,1933
SUI3001	0,6447	0,4807	0,6866	0,3267	0,1168	0,7993	0,601	0,4712
SUI3002	0,7377	0,7945	0,7601	0,391	0,7256	0,8444	0,7735	0,3141
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6561	0,9085	0,8685	0,5476	0,0837	0,3755	0,6259	0,2124
SUI3001	0,388	0,4687	0,4455	0,2972	0,0401	0,7334	0,6084	0,4928
SUI3002	0,9437	0,9524	0,8024	0,6187	0,5461	0,3558	0,9534	0,2734
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0741	0,2199	0,4642	0,4159	0,7938	0,5132	0,5008	0,3589
SUI3001	0,0085	n.d.	0,0301	0,1896	0,2815	0,2909	0,3987	0,3421
SUI3002	0,7923	n.d.	0,9706	0,8977	0,2159	0,9146	0,8400	0,7581
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>								
SUI3001& SUI3002	1,0000	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,0000	n.d.	n.d.
SUI3001	0,0111	0,2023	0,0380	0,1820	0,3036	0,1842	0,4818	0,2630
SUI3002	0,5897	n.d.	0,9797	0,9677	0,4705	0,9562	0,8452	0,5905

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8823	n.d.	0,3188	0,6294	0,2673	0,9478	0,0319	0,1857
SUI3001	0,645	n.d.	0,0436	0,6013	0,2879	0,3	0,0157	0,1321
SUI3002	0,4633	n.d.	0,9884	0,588	0,5654	0,5198	0,7486	0,9766
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Untersuchungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,9118	n.d.	0,5141	0,701	0,2735	0,9488	0,1403	0,2847
SUI3001	0,5937	n.d.	0,047	0,5024	0,5904	0,1372	0,0661	0,2186
SUI3002	0,4174	n.d.	0,8833	0,9407	0,2757	0,2016	0,8549	0,9779
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5085	0,4861	0,5574	0,7346	0,1173	0,7604	0,1724	0,7002
SUI3001	0,7287	0,932	0,8218	0,2281	0,2666	0,0786	n.d.	0,658
SUI3002	0,9667	n.d.	0,8009	0,7681	0,408	0,8479	0,1928	0,5275
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>								
SUI3001& SUI3002	0,531	0,8801	0,857	0,8092	0,5868	0,8585	0,3821	0,5137
SUI3001	0,5669	0,674	0,7067	0,2052	0,3204	0,0285	0,0011	0,6047
SUI3002	0,9602	0,7762	0,9664	0,8598	0,768	0,437	0,07	0,1947

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Augenerkrankungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,1733	n.d.	0,392	0,5061	0,8497	0,9759	0,2836	0,6473
SUI3001	0,9731	0,9218	0,7068	0,2489	0,2729	0,9618	0,463	0,9069
SUI3002	0,202	n.d.	0,7131	0,7197	0,4556	0,4036	0,4319	0,3906
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Augenerkrankungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4094	n.d.	0,7402	0,6757	0,9256	0,4429	0,6324	0,2516
SUI3001	0,9076	0,8928	0,8306	0,2081	0,5772	0,8398	0,9472	0,8246
SUI3002	0,2608	n.d.	0,7632	0,9623	0,7122	0,244	0,5062	0,2571
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3853	n.d.	0,0965	0,5775	0,9115	0,4263	0,4600	0,1266
SUI3001	0,4965	n.d.	0,0058	0,6905	0,5537	0,3375	0,8180	0,2886
SUI3002	0,5924	n.d.	0,8834	0,5430	0,6843	0,8489	0,2067	0,1403
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5957	n.d.	0,2700	0,7530	0,8736	0,3873	0,7560	0,2855
SUI3001	0,5445	n.d.	0,0465	0,9417	0,6338	0,3068	0,4868	0,2754
SUI3002	0,9156	n.d.	0,9964	0,5518	0,8630	0,8546	0,2792	0,6911

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5323	n.d.	0,4469	0,4073	0,7278	0,5996	0,7968	0,0785
SUI3001	0,6179	n.d.	0,1525	0,5564	n.d.	0,1696	n.d.	0,1278
SUI3002	0,7762	n.d.	0,2072	0,2620	0,3741	0,3513	0,7232	0,4012
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5957	0,0348	0,2392	0,2744	0,7998	0,9141	0,1284	0,1402
SUI3001	0,9998	n.d.	0,4489	0,7373	0,9716	0,4389	0,0090	0,1771
SUI3002	0,6631	n.d.	0,2942	0,1037	0,7444	0,7988	0,8347	0,5552
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5782	n.d.	0,5901	0,1613	0,1759	0,0549	0,7515	0,0399
SUI3001	0,5805	n.d.	0,9976	0,1673	0,7535	0,0058	0,4843	0,1582
SUI3002	0,8669	n.d.	0,4672	0,3101	0,0138	0,5413	0,4385	0,1482
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>								
SUI3001& SUI3002	0,7248	0,3367	0,5122	0,3357	0,0789	0,0198	0,5487	0,0328
SUI3001	0,8082	0,9008	0,9146	0,3027	0,7103	0,0009	0,3669	0,1313
SUI3002	0,8669	n.d.	0,4672	0,3101	0,0138	0,5413	0,4385	0,1482

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5685	n.d.	0,3438	0,7459	0,2961	0,8238	0,8291	0,4077
SUI3001	0,5143	0,8000	0,6693	0,5379	0,7229	0,8939	0,3594	0,8610
SUI3002	0,7614	n.d.	0,5145	0,8288	0,2110	0,8384	0,2259	0,2795
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8514	0,0601	0,1004	0,4741	0,6643	0,6614	0,5441	0,6400
SUI3001	0,4134	0,2852	0,4844	0,4412	0,4343	0,4429	0,2323	0,1865
SUI3002	0,6709	n.d.	0,2504	0,4639	0,9616	0,8303	0,0424	0,5923
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0292	n.d.	0,5504	n.d.	0,9001	0,2714	0,9516	0,8372
SUI3001	0,1074	n.d.	0,136	n.d.	n.d.	0,6315	n.d.	0,6972
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,002	n.d.	0,2391	0,4533	0,8055	0,3086	0,7403	0,3299
SUI3001	0,0654	n.d.	0,0781	0,4344	n.d.	0,7193	n.d.	0,7951
SUI3002	0,0363	n.d.	0,6322	0,2582	0,5402	0,5895	0,1275	0,1834

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
•Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT								
<i>Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5296	n.d.	0,3705	n.d.	0,6311	0,0010	0,2094	0,5665
SUI3001	0,7042	n.d.	n.d.	n.d.	0,4773	0,2319	n.d.	0,6625
SUI3002	0,3227	n.d.	0,0316	0,9978	0,2350	0,0004	0,0100	0,3540
<i>Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6781	0,7732	0,4163	0,3694	0,9713	0,0087	0,8159	0,7822
SUI3001	0,6701	n.d.	0,9825	0,3892	0,5661	0,8995	0,2853	0,6178
SUI3002	0,8243	n.d.	0,1512	0,3986	0,5362	<0,0001	0,4080	0,9986
UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential (SUI3001&SUI3002) bzw. Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) (SUI2001)								
<i>UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0531	0,4623	0,9966	0,6224	0,7353	0,7937	0,999	0,3758
SUI3001	0,3403	0,4859	0,6994	0,6775	0,9959	0,8623	0,9632	0,4538
SUI3002	0,0888	0,2536	0,7861	0,5224	0,5948	0,4697	0,9758	0,5414
<i>UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,064	n.d.	0,4638	n.d.	n.d.	0,324	n.d.	0,1087
SUI3001	0,0816	n.d.	0,5204	0,445	n.d.	0,3766	n.d.	0,2031
SUI3002	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	1	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0422	0,3779	0,8414	0,6357	0,8461	0,9194	0,9957	0,3874
SUI3001	0,3403	0,4859	0,6994	0,6775	0,9959	0,8623	0,9632	0,4538
SUI3002	0,0737	0,2295	0,8446	0,6979	0,7179	0,5713	0,9778	0,5284
<i>UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,064	n.d.	0,4638	n.d.	n.d.	0,324	n.d.	0,1087
SUI3001	0,0816	n.d.	0,5204	0,445	n.d.	0,3766	n.d.	0,2031
SUI3002	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	1	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4811	n.d.	0,0842	0,4248	0,3109	0,469	0,4176	0,7231
SUI3001	0,0614	n.d.	n.d.	0,1777	0,8258	0,9429	0,2454	1
SUI3002	0,9413	n.d.	0,1102	0,6871	0,3286	0,3422	0,8965	0,6802
<i>UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck (nur SUI3001 und SUI3002)</i>								
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,408	n.d.	0,3839	0,3847	0,5828	0,599	0,1593	0,4571
SUI3001	0,3616	n.d.	0,4143	0,466	0,265	0,8688	0,0316	0,5084
SUI3002	0,8866	n.d.	0,8088	0,2971	0,6432	0,5385	0,3847	0,9228

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0555	n.d.	0,6338	n.d.	n.d.	0,0536	n.d.	0,0404
SUI3001	0,1142	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,1084	n.d.	0,094
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5656	n.d.	0,3118	0,641	0,7915	0,4712	0,3324	0,7493
SUI3001	0,5206	n.d.	0,2509	0,4508	0,4878	0,7056	0,0745	0,6071
SUI3002	0,9108	n.d.	0,8878	0,5904	0,6584	0,6	0,2428	0,7674
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0555	n.d.	0,6338	n.d.	n.d.	0,0536	n.d.	0,0404
SUI3001	0,1142	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,1084	n.d.	0,094
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6738	n.d.	0,9389	n.d.	0,8144	0,1525	n.d.	n.d.
SUI3001	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	1	n.d.	n.d.	n.d.	1	1	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz (nur SUI3001 und SUI3002)								
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8021	n.d.	0,3824	n.d.	0,5044	0,2689	0,8988	0,4703
SUI3001	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	n.d.	n.d.
SUI3002	0,1956	n.d.	0,9938	n.d.	0,8669	1	0,217	0,265
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6074	n.d.	0,191	0,987	0,9972	0,8587	0,5066	0,9461
SUI3001	0,2511	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2374	n.d.	n.d.
SUI3002	0,2847	n.d.	0,8859	0,2193	0,8479	1	0,3113	0,1441

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit (nur SUI3001 und SUI3002)								
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)								
SUI3001& SUI3002	0,1235	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,082	n.d.	0,3231
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1
SUI3002	0,3143	n.d.	n.d.	n.d.	1	1	0,3393	1
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8021	n.d.	0,9396	0,4297	n.d.	0,2639	n.d.	0,3069
SUI3001	0,4595	n.d.	n.d.	0,702	n.d.	0,4443	n.d.	0,4152
SUI3002	0,2847	n.d.	0,8859	0,5567	0,1737	0,1416	0,3113	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,2008	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,937	n.d.	1
SUI3001	0,1291	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,114	n.d.	1
SUI3002	1	n.d.	n.d.	n.d.	0,1268	0,0902	1	1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo</i>								
<i>UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3064	0,8316	0,4552	0,1561	0,2092	0,8821	0,3426	0,4836
SUI3001	0,4053	0,2967	0,3767	0,511	0,2293	0,5188	0,5719	0,7481
SUI3002	0,53	0,6193	0,9266	0,2073	0,5693	0,8498	0,4747	0,4254
<i>UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3615	0,5856	0,5982	0,2828	0,1768	0,962	0,5102	0,6351
SUI3001	0,5751	0,2371	0,5837	0,4734	0,3367	0,4533	0,8208	0,8351
SUI3002	0,4764	0,4687	0,9735	0,3051	0,3948	0,9443	0,5448	0,5499
<i>UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,539	n.d.	0,5292	n.d.	n.d.	0,1047	n.d.	n.d.
SUI3001	0,0396	n.d.	n.d.	0,1109	n.d.	0,4273	n.d.	n.d.
SUI3002	0,3303	n.d.	0,3736	n.d.	0,1907	0,1253	0,4803	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Zystitis								
<i>UE von besonderem Interesse - Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,5321	n.d.	0,3657	n.d.	0,768	0,8923	0,5448	1
SUI3001	0,0401	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3378	n.d.	1
SUI3002	0,3316	n.d.	0,3106	0,316	0,2829	0,3513	0,1789	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse - Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse - Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4607	n.d.	0,2861	n.d.	0,9058	0,7821	0,7097	0,5417
SUI3001	0,0401	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3378	n.d.	1
SUI3002	0,381	n.d.	0,2697	n.d.	0,3298	0,4014	0,2314	0,6476
<i>UE von besonderem Interesse - Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
UE von besonderem Interesse – Angst								
<i>UE von besonderem Interesse - Angst – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3582	0,5401	0,444	0,5005	0,6066	0,8175	0,7329	0,6214
SUI3001	0,2835	n.d.	0,3785	0,5552	0,2731	0,2563	0,5533	0,2093
SUI3002	0,8172	0,573	0,1121	0,8957	0,7361	0,3297	0,5507	0,9986
<i>UE von besonderem Interesse - Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse - Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse - Angst – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3741	0,611	0,5581	0,7299	0,36	0,4787	0,6595	0,339
SUI3001	0,3172	n.d.	0,4622	0,7847	0,2578	0,1477	0,4862	0,0408
SUI3002	0,6342	0,761	0,8508	0,8205	0,9916	0,9628	0,6234	0,6595

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse - Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse - Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3503	n.d.	0,1353	0,2466	0,2101	0,4712	0,77	0,3866
SUI3001	0,3424	n.d.	0,2543	0,7931	0,9802	0,5727	0,7736	0,1074
SUI3002	0,5329	n.d.	0,1624	0,3203	0,253	0,6348	0,9839	0,9063
<i>UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE (nur SUI3001 und SUI3002)</i>								
<i>UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3048	0,7528	0,6256	0,262	0,9207	0,7837	0,8565	0,6347
SUI3001	0,1865	0,5277	0,9615	0,28	0,5788	0,6599	0,8762	0,8081
SUI3002	0,9047	0,6394	0,5475	0,3427	0,6784	0,4336	0,8777	0,6725
<i>UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	n.d.	n.d.
SUI3002	1	n.d.	n.d.	n.d.	1	1	1	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3456	0,8312	0,9503	0,4845	0,857	0,9286	0,8618	0,9491
SUI3001	0,3729	0,5281	0,9281	0,2502	0,5109	0,4906	0,7442	0,7775
SUI3002	0,6685	0,7506	0,9188	0,7404	0,6867	0,6352	0,875	0,7062
<i>UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	n.d.	n.d.
SUI3002	1	n.d.	n.d.	n.d.	1	1	1	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,6435	n.d.	0,1092	0,3433	0,3331	0,4442	0,5716	0,7355
SUI3001	0,4507	n.d.	0,6538	0,5387	0,541	0,3415	0,8996	0,3797
SUI3002	0,3528	n.d.	0,0812	0,2729	0,1071	0,7072	0,4707	0,7409

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität</i>								
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,8342	0,9565	0,2902	0,1874	0,7853	0,0068	0,8114	0,2723
SUI3001	0,3812	0,5693	0,7656	0,9984	0,1105	0,0395	1	0,2637
SUI3002	0,3307	n.d.	0,2916	0,0432	0,0836	0,0601	0,8058	0,5827
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,4578	n.d.	0,168	n.d.	0,9729	0,0002	0,2106	0,5853
SUI3001	0,5295	0,748	n.d.	n.d.	0,2751	0,0426	1	0,1616
SUI3002	0,0593	n.d.	n.d.	n.d.	0,3351	0,0008	0,0193	0,3044

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,2378	0,9222	0,2951	0,2087	0,9101	0,063	0,7021	0,7551
SUI3001	0,1377	n.d.	0,5449	0,5572	0,246	0,9553	0,7653	0,9343
SUI3002	0,8596	0,637	0,2588	0,1343	0,3128	0,0049	0,7212	0,5406
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,3286	n.d.	0,566	0,4391	0,9734	0,0071	0,8707	0,884
SUI3001	0,2801	n.d.	0,989	0,4003	0,4151	0,7242	0,7184	0,7581
SUI3002	0,756	n.d.	0,2273	0,5635	0,3591	0,0001	0,5632	0,9772
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Geographische Region	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	AD Behandlung	Vorausgegangener Suizidversuch	Suizidversuch im letzten Monat
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,0837	0,8122	0,7271	0,2453	0,6004	0,6878	0,497	0,5518
SUI3001	0,195	n.d.	0,6389	0,2365	0,4134	0,2883	0,7259	0,6449
SUI3002	0,185	n.d.	0,7363	0,5005	0,9985	0,0485	0,5146	0,6741
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	0,166	n.d.	0,9702	0,3032	0,9434	0,3703	0,3405	0,9042
SUI3001	0,4056	n.d.	0,8784	0,2521	0,6206	0,5365	0,7607	0,5523
SUI3002	0,0661	n.d.	0,8204	0,177	0,4924	0,0112	0,1162	0,5975
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90)</i>								
SUI3001& SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUI3002	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
AD: Antidepressivum, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n.d. nicht durchgeführt, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (113-115)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-225: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Sicherheit der Studie SUI2001, Behandlungsphase (DB), Gesamtzeitraum (DB+FU), Follow-Up Phase (FU)

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Sicherheit – Gesamtrate UE – RCT								
<i>Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI2001	0,3696	0,7642	0,25	0,3171	0,1509	0,6803	0,5529	0,7288
<i>Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI2001	0,9999	1	0,9993	0,9999	0,9994	1	0,9996	0,9999
<i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI2001	0,9981	1	1	0,9978	0,9977	0,9976	1	0,9969
<i>UE, die zum Tod führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI2001	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
<i>Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81)</i>								
SUI2001	0,3436	0,3779	0,2503	0,2883	0,2211	0,9347	0,861	0,68
<i>Schwerwiegende UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81)</i>								
SUI2001	0,8974	0,7773	1	0,8696	0,9966	0,9967	1	0,9953
<i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81)</i>								
SUI2001	0,9981	1	1	0,9978	0,9977	0,9976	1	0,9969
<i>UE, die zum Tod führen, Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 81)</i>								
SUI2001	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
<i>Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 81)</i>								
SUI2001	0,4477	0,656	0,9362	0,8623	0,3658	0,9931	0,9941	0,7561

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 81)								
SUI2001	1	1	1	1	n.d.	n.d.	n.d.	0,9995
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 81)								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Tod führen, innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 81)								
SUI2001	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf							
Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT								
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
SUI2001	0,9961	1	1	0,7468	0,6904	0,997	0,9984	0,627
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
SUI2001	0,9961	1	1	0,7468	0,6904	0,997	0,9984	0,627
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
SUI2001	0,997	0,9975	1	0,9975	0,9993	0,9969	0,9984	0,9977
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
SUI2001	0,997	0,9975	1	0,9975	0,9993	0,9969	0,9984	0,9977
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo								
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)								
SUI2001	0,2832	1	0,9943	0,242	0,4491	0,9961	1	0,9957
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)								
SUI2001	n.d.	1	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81)								
SUI2001	0,4361	0,5395	0,9923	0,1516	0,3316	0,9961	1	0,9954
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81)								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81)								
SUI2001	n.d.	1	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Angst								
UE von besonderem Interesse - Angst – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)								
SUI2001	0,9999	0,9983	1	0,9999	n.d.	n.d.	1	0,9960
UE von besonderem Interesse - Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
<i>UE von besonderem Interesse - Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse - Angst – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81)</i>								
SUI2001	0,9998	0,9959	1	0,9998	0,9998	n.d.	1	0,9964
<i>UE von besonderem Interesse - Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse - Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Angst – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)</i>								
SUI2001	0,9995	n.d.	1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9995
<i>UE von besonderem Interesse – Angst – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Angst – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Sedierung (nur SUI2001)								
<i>UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI2001	0,6691	0,9999	0,9967	0,9961	0,9981	n.d.	0,9999	0,6811
<i>UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS ($\leq / >$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
<i>UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 81)</i>								
SUI2001	0,5022	0,9999	0,9966	0,9959	0,9980	n.d.	0,9999	0,5431
<i>UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 81)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 81)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)</i>								
SUI2001	0,9995	0,9995	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9995
<i>UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS (\leq / $>$ Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität								
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI2001	1	1	0,9995	1	0,9996	n.d.	n.d.	1
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI2001	1	1	0,9995	1	0,9996	n.d.	n.d.	1
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81)</i>								
SUI2001	0,5245	0,8278	1	0,3934	0,3374	n.d.	n.d.	0,7119
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81)</i>								
SUI2001	0,7433	0,8432	1	0,6362	0,9968	n.d.	n.d.	0,9974
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 81)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)</i>								
SUI2001	0,9968	1	1	0,9974	0,9987	n.d.	n.d.	0,9969
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)</i>								
SUI2001	1	1	1	1	n.d.	n.d.	n.d.	0,9995

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Alter	Baseline-MADRS (≤ / > Median)	MADRS-Schweregrad	AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Behandlung (wie erhalten)	Vorausgegangener Suizidversuch
<i>UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)</i>								
SUI2001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
AD: Antidepressivum, MADRS: Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, n.d. nicht durchgeführt, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (116)								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $< 0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet.

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Gesamtrate UE

Tabelle 4-226: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001&SUI3002					
Gesamtpopulation	9/227 (4,0%)	12/225 (5,3%)	0,73 [0,30; 1,77] p=0,6409	0,74 [0,32; 1,73] p=0,4912	-1,40% [-5,20%; 2,50%] p=0,4895
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0174					
AD Mono	2/105 (1,9%)	9/108 (8,3%)	0,21 [0,05; 1,01] p=0,0653	0,23 [0,05; 1,03] p=0,0551	-6,40% [-12,30%; -0,60%] p=0,0307
AD plus Augmentation	7/122 (5,7%)	3/117 (2,6%)	2,31 [0,58; 9,17] p=0,3687	2,24 [0,59; 8,45] p=0,2347	3,20% [-1,80%; 8,20%] p=0,2156
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25)					
SUI3001&SUI3002					
Gesamtpopulation	14/227 (6,2%)	8/225 (3,6%)	1,78 [0,73; 4,34] p=0,2837	1,73 [0,74; 4,05] p=0,2035	2,60% [-1,30%; 6,60%] p=0,1956
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0086					
ja	2/68 (2,9%)	5/55 (9,1%)	0,30 [0,06; 1,63] p=0,2844	0,32 [0,07; 1,60] p=0,1671	-6,10% [-14,70%; 2,40%] p=0,1607
nein	12/159 (7,5%)	3/170 (1,8%)	4,54 [1,26; 16,42] p=0,0222	4,28 [1,23; 14,88] p=0,0223	5,80% [1,20%; 10,30%] p=0,0129

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3002					
Gesamtpopulation	9/114 (7,9%)	3/113 (2,7%)	3,14 [0,83; 11,93] p=0,1394	2,97 [0,83; 10,70] p=0,0953	5,20% [-0,50%; 11,00%] p=0,0751
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0478					
ja	0/36 (0,0%)	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA] p=0,8000	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070
nein	9/78 (11,5%)	2/89 (2,2%)	5,67 [1,19; 27,12] p=0,0331	5,13 [1,14; 23,05] p=0,0327	9,30% [1,60%; 17,00%] p=0,0185
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113, 115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0174. In der Kategorie AD Mono zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,23 [0,05; 1,03]; p=0,0551). In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,24 [0,59; 8,45]; p=0,2347). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0086. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,32 [0,07; 1,60]; p=0,1671). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=4,28 [1,23; 14,88]; p=0,0223). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3002

Für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0478. In der Kategorie ja kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=5,13 [1,14; 23,05]; p=0,0327).

Tabelle 4-227: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (DB+FU, bis zu Tag 90)					
SUI3002					
Gesamtpopulation	13/114 (11,4%)	17/113 (15,0%)	0,73 [0,34; 1,58] p=0,5398	0,76 [0,39; 1,49] p=0,4201	-3,60% [-12,40%; 5,20%] p=0,4176
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0002					
AD Mono	0/45 (0,0%)	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA] p=0,0020	NA [NA; NA] NA	-20,90% [-33,10%; -8,80%] p=0,0007
AD plus Augmentation	13/69 (18,8%)	8/70 (11,4%)	1,80 [0,69; 4,66] p=0,3257	1,65 [0,73; 3,73] p=0,2296	7,40% [-4,40%; 19,30%] p=0,2206
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90)					
SUI3001&SUI3002					
Gesamtpopulation	14/227 (6,2%)	8/225 (3,6%)	1,78 [0,73; 4,34] p=0,2837	1,73 [0,74; 4,05] p=0,2035	2,60% [-1,30%; 6,60%] p=0,1956
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0086					
ja	2/68 (2,9%)	5/55 (9,1%)	0,30 [0,06; 1,63] p=0,2844	0,32 [0,07; 1,60] p=0,1671	-6,10% [-14,70%; 2,40%] p=0,1607
nein	12/159 (7,5%)	3/170 (1,8%)	4,54 [1,26; 16,42] p=0,0222	4,28 [1,23; 14,88] p=0,0223	5,80% [1,20%; 10,30%] p=0,0129

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
SUI3002					
Gesamtpopulation	9/114 (7,9%)	3/113 (2,7%)	3,14 [0,83; 11,93] p=0,1394	2,97 [0,83; 10,70] p=0,0953	5,20% [-0,50%; 11,00%] p=0,0751
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0478					
ja	0/36 (0,0%)	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA] p=0,8000	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070
nein	9/78 (11,5%)	2/89 (2,2%)	5,67 [1,19; 27,12] p=0,0331	5,13 [1,14; 23,05] p=0,0327	9,30% [1,60%; 17,00%] p=0,0185
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113, 115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0086. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,32 [0,07; 1,60]; p=0,1671). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=4,28 [1,23; 14,88]; p=0,0223). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3002

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0002. In der Kategorie AD Mono kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. Das Nullzellen-korrigierte RR beträgt 0,050 [0,0030; 0,84]; p=0,0373. In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,65 [0,73; 3,73]; p=0,2296). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0478. In der Kategorie ja kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=5,13 [1,14; 23,05]; p=0,0327).

Tabelle 4-228: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90 bzw. 81^c)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90 bzw. Tag 81*)					
SUI3002					
Gesamtpopulation	9/89 (10,1%)	12/94 (12,8%)	0,77 [0,31; 1,92] p=0,7426	0,79 [0,35; 1,79] p=0,5748	-2,70% [-11,90%; 6,60%] p=0,5721
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0118					
AD Mono	0/33 (0,0%)	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA] p=0,0720	NA [NA; NA] NA	-13,50% [-24,50%; -2,50%] p=0,0162
AD plus Augmentation	9/56 (16,1%)	7/57 (12,3%)	1,37 [0,47; 3,97] p=0,7586	1,31 [0,52; 3,27] p=0,5650	3,80% [-9,10%; 16,60%] p=0,5631
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. *: Die Studiendauer der Studien SUI3001 und SUI3002 beträgt 90 Tage, die Studiendauer der Studie SUI2001 beträgt 81 Tage. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)</p>					

SUI3002

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0118. In der Kategorie AD Mono kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,31 [0,52; 3,27]; p=0,5650).

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Jegliche UE – Signifikante SOC

SUI3001&SUI3002

Tabelle 4-229: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante SOC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/227 (8,8%)	6/225 (2,7%)	3,53 [1,39; 8,96] p=0,0051	3,30 [1,35; 8,07] p=0,0087	6,10% [1,90%; 10,40%] p=0,0046
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0399					
ja	8/68 (11,8%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [4,10%; 19,40%] p=0,0026
nein	12/159 (7,5%)	6/170 (3,5%)	2,23 [0,82; 6,10] p=0,1098	2,14 [0,82; 5,56] p=0,1191	4,00% [-0,90%; 9,00%] p=0,1120
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	40/227 (17,6%)	21/225 (9,3%)	2,08 [1,18; 3,65] p=0,0100	1,89 [1,15; 3,10] p=0,0118	8,30% [2,00%; 14,50%] p=0,0093
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0319					
ja	18/145 (12,4%)	15/140 (10,7%)	1,18 [0,57; 2,45] p=0,6545	1,16 [0,61; 2,21] p=0,6544	1,70% [-5,70%; 9,10%] p=0,6535
nein	22/81 (27,2%)	6/85 (7,1%)	4,91 [1,87; 12,87] p=0,0006	3,85 [1,64; 9,00] p=0,0019	20,10% [9,00%; 31,20%] p=0,0004

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p> <p>Quelle: (113)</p>					

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0399. In der Kategorie ja kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,14 [0,82; 5,56]; p=0,1191).

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0319. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,16 [0,61; 2,21]; p=0,6544). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,85 [1,64; 9,00]; p=0,0019). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-230: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante SOC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/227 (9,3%)	7/225 (3,1%)	3,17 [1,32; 7,63] p=0,0068	2,97 [1,29; 6,86] p=0,0106	6,10% [1,70%; 10,50%] p=0,0062
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0198					
AD Mono	16/105 (15,2%)	2/108 (1,9%)	9,53 [2,13; 42,56] p=0,0005	8,23 [1,94; 34,91] p=0,0043	13,40% [6,10%; 20,70%] p=0,0003
AD plus Augmentation	5/122 (4,1%)	5/117 (4,3%)	0,96 [0,27; 3,40] p=0,9462	0,96 [0,29; 3,23] p=0,9461	-0,20% [-5,30%; 4,90%] p=0,9461
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0328					
ja	8/68 (11,8%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [4,10%; 19,40%] p=0,0026
nein	13/159 (8,2%)	7/170 (4,1%)	2,07 [0,81; 5,34] p=0,1242	1,99 [0,81; 4,85] p=0,1322	4,10% [-1,10%; 9,30%] p=0,1262
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/227 (4,0%)	14/225 (6,2%)	0,62 [0,26; 1,47] p=0,2754	0,64 [0,28; 1,44] p=0,2795	-2,30% [-6,30%; 1,80%] p=0,2747
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0020					
männlich	0/92 (0,0%)	7/85 (8,2%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,20% [-14,10%; -2,40%] p=0,0057
weiblich	9/135 (6,7%)	7/140 (5,0%)	1,36 [0,49; 3,75] p=0,5557	1,33 [0,51; 3,48] p=0,5566	1,70% [-3,90%; 7,20%] p=0,5557

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p> <p>Quelle: (113)</p>					

Für den Endpunkt Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0198. In der Kategorie AD Mono zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=8,23 [1,94; 34,91]; p=0,0043). In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,96 [0,29; 3,23]; p=0,9461). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0328. In der Kategorie ja kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,99 [0,81; 4,85]; p=0,1322).

Für den Endpunkt Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0020. In der Kategorie männlich kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. In der Kategorie weiblich zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,33 [0,51; 3,48]; p=0,5566).

SUI3001

Tabelle 4-231: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante SOC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/113 (8,0%)	3/112 (2,7%)	3,14 [0,83; 11,94] p=0,0783	2,97 [0,83; 10,70] p=0,0953	5,30% [-0,50%; 11,10%] p=0,0750
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0058					
AD Mono	9/60 (15,0%)	1/65 (1,5%)	11,29 [1,39; 92,09] p=0,0058	9,75 [1,27; 74,68] p=0,0284	13,50% [3,90%; 23,00%] p=0,0056
AD plus Augmentation	0/53 (0,0%)	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,30% [-10,00%; 1,50%] p=0,1484
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/113 (24,8%)	11/112 (9,8%)	3,02 [1,42; 6,43] p=0,0031	2,52 [1,32; 4,82] p=0,0050	15,00% [5,30%; 24,60%] p=0,0025
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0436					
18-34 Jahre	5/44 (11,4%)	6/47 (12,8%)	0,88 [0,25; 3,10] p=0,8384	0,89 [0,29; 2,71] p=0,8377	-1,40% [-14,80%; 12,00%] p=0,8372
35-54 Jahre	15/45 (33,3%)	5/53 (9,4%)	4,80 [1,58; 14,57] p=0,0036	3,53 [1,39; 8,96] p=0,0079	23,90% [8,00%; 39,80%] p=0,0031
55+ Jahre	8/24 (33,3%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [14,50%; 52,20%] p=0,0005

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0157					
ja	11/67 (16,4%)	9/68 (13,2%)	1,29 [0,50; 3,34] p=0,6041	1,24 [0,55; 2,80] p=0,6038	3,20% [-8,80%; 15,20%] p=0,6026
nein	17/45 (37,8%)	2/44 (4,5%)	12,75 [2,73; 59,55] p=0,0001	8,31 [2,04; 33,87] p=0,0031	33,20% [17,80%; 48,70%] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (114)</p>					

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0058. In der Kategorie AD Mono zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=9,75 [1,27; 74,68]; p=0,0284). In der Kategorie AD plus Augmentation kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden.

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0436. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,89 [0,29; 2,71]; p=0,8377). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,53 [1,39; 8,96]; p=0,0079). In der Kategorie 55+ Jahre kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden.

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0157. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,24 [0,55; 2,80]; p=0,6038). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=8,31 [2,04; 33,87]; p=0,0031). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-232: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante SOC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	10/113 (8,8%)	4/112 (3,6%)	2,62 [0,80; 8,62] p=0,1020	2,48 [0,80; 7,67] p=0,1154	5,30% [-1,00%; 11,50%] p=0,0986
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0009					
AD Mono	10/60 (16,7%)	1/65 (1,5%)	12,80 [1,59; 103,35] p=0,0030	10,83 [1,43; 82,11] p=0,0211	15,10% [5,20%; 25,00%] p=0,0027
AD plus Augmentation	0/53 (0,0%)	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,40% [-13,40%; 0,60%] p=0,0734
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	45/113 (39,8%)	34/112 (30,4%)	1,52 [0,87; 2,64] p=0,1378	1,31 [0,91; 1,88] p=0,1402	9,50% [-2,90%; 21,90%] p=0,1349
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0401					
≤ Median	33/66 (50,0%)	17/65 (26,2%)	2,82 [1,36; 5,88] p=0,0051	1,91 [1,19; 3,07] p=0,0074	23,80% [7,70%; 40,00%] p=0,0037
≥ Median	12/46 (26,1%)	17/47 (36,2%)	0,62 [0,26; 1,51] p=0,2966	0,72 [0,39; 1,34] p=0,2993	-10,10% [-28,80%; 8,60%] p=0,2906

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/113 (11,5%)	14/112 (12,5%)	0,91 [0,41; 2,03] p=0,8187	0,92 [0,45; 1,87] p=0,8183	-1,00% [-9,50%; 7,50%] p=0,8183
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0285					
AD Mono	11/60 (18,3%)	7/65 (10,8%)	1,86 [0,67; 5,16] p=0,2307	1,70 [0,71; 4,11] p=0,2362	7,60% [-4,80%; 19,90%] p=0,2302
AD plus Augmentation	2/53 (3,8%)	7/47 (14,9%)	0,22 [0,04; 1,14] p=0,0537	0,25 [0,06; 1,16] p=0,0770	-11,10% [-22,50%; 0,30%] p=0,0559
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0011					
ja	12/67 (17,9%)	5/68 (7,4%)	2,75 [0,91; 8,29] p=0,0655	2,44 [0,91; 6,54] p=0,0771	10,60% [-0,50%; 21,60%] p=0,0618
nein	1/45 (2,2%)	9/44 (20,5%)	0,09 [0,01; 0,73] p=0,0068	0,11 [0,01; 0,82] p=0,0316	-18,20% [-30,90%; -5,60%] p=0,0048
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	29/113 (25,7%)	13/112 (11,6%)	2,63 [1,29; 5,38] p=0,0069	2,21 [1,21; 4,03] p=0,0095	14,10% [4,10%; 24,10%] p=0,0059
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0470					
18-34 Jahre	6/44 (13,6%)	7/47 (14,9%)	0,90 [0,28; 2,93] p=0,8647	0,92 [0,33; 2,51] p=0,8641	-1,30% [-15,60%; 13,10%] p=0,8638
35-54 Jahre	15/45 (33,3%)	6/53 (11,3%)	3,92 [1,37; 11,21] p=0,0085	2,94 [1,25; 6,95] p=0,0138	22,00% [5,80%; 38,20%] p=0,0077
55+ Jahre	8/24 (33,3%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [14,50%; 52,20%] p=0,0005

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p> <p>Quelle: (114)</p>					

Für den Endpunkt Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0009. In der Kategorie AD Mono zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=10,83 [1,43; 82,11]; p=0,0211). In der Kategorie AD plus Augmentation kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden.

Für den Endpunkt Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich in der Analyse der Subgruppe MADRS ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0401. In der Kategorie \leq Median zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,91 [1,19; 3,07]; p=0,0074). In der Kategorie \geq Median zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,72 [0,39; 1,34]; p=0,2993). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0285. In der Kategorie AD Mono zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,70 [0,71; 4,11]; p=0,2362). In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,25 [0,06; 1,16]; p=0,0770). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0011. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,44 [0,91; 6,54]; p=0,0771). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,11 [0,01; 0,82]; p=0,0316). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Untersuchungen ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0470. In der Kategorie 18-34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,92 [0,33; 2,51]; p=0,8641). In der Kategorie 35-54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,94 [1,25; 6,95]; p=0,0138). In der Kategorie 55+ Jahre kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden.

SUI3002

Tabelle 4-233: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante SOC mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/114 (3,5%)	12/113 (10,6%)	0,31 [0,10; 0,98] p=0,0368	0,33 [0,11; 0,99] p=0,0487	-7,10% [-13,70%; -0,50%] p=0,0350
Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0363					
männlich	0/45 (0,0%)	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,00% [-22,80%; -3,30%] p=0,0086
weiblich	4/69 (5,8%)	6/67 (9,0%)	0,63 [0,17; 2,32] p=0,4821	0,65 [0,19; 2,19] p=0,4846	-3,20% [-11,90%; 5,60%] p=0,4810
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)</p>					

Für den Endpunkt Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0363. In der Kategorie männlich kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. In der Kategorie weiblich zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,65 [0,19; 2,19]; p=0,4846).

4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Jegliche UE – Signifikante PT

SUI3001&SUI3002

Tabelle 4-234: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/227 (7,0%)	3/225 (1,3%)	5,61 [1,61; 19,54] p=0,0025	5,29 [1,56; 17,89] p=0,0074	5,70% [2,10%; 9,40%] p=0,0022
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0063					
männlich	4/92 (4,3%)	3/85 (3,5%)	1,24 [0,27; 5,72] p=0,7808	1,23 [0,28; 5,35] p=0,7806	0,80% [-4,90%; 6,50%] p=0,7793
weiblich	12/135 (8,9%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,90% [4,10%; 13,70%] p=0,0003
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Hypoästhesie oral, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/227 (5,3%)	2/225 (0,9%)	6,22 [1,38; 28,13] p=0,0070	5,95 [1,35; 26,27] p=0,0187	4,40% [1,20%; 7,60%] p=0,0064
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Hypoästhesie oral, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0132					
AD Mono	10/105 (9,5%)	0/108 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [3,90%; 15,10%] p=0,0009
AD plus Augmentation	2/122 (1,6%)	2/117 (1,7%)	0,96 [0,13; 6,92] p=0,9664	0,96 [0,14; 6,70] p=0,9663	-0,10% [-3,30%; 3,20%] p=0,9663
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Geschmacksstörung, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	45/227 (19,8%)	29/225 (12,9%)	1,67 [1,01; 2,78] p=0,0466	1,54 [1,00; 2,36] p=0,0491	6,90% [0,10%; 13,70%] p=0,0452

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Geschmacksstörung, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0025					
18-34 Jahre	19/81 (23,5%)	8/87 (9,2%)	3,03 [1,24; 7,37] p=0,0122	2,55 [1,18; 5,50] p=0,0169	14,30% [3,20%; 25,30%] p=0,0114
35-54 Jahre	14/104 (13,5%)	20/104 (19,2%)	0,65 [0,31; 1,38] p=0,2617	0,70 [0,37; 1,31] p=0,2645	-5,80% [-15,80%; 4,30%] p=0,2591
55+ Jahre	12/42 (28,6%)	1/34 (2,9%)	13,20 [1,62; 107,69] p=0,0034	9,71 [1,33; 71,01] p=0,0251	25,60% [10,80%; 40,40%] p=0,0007
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Dissoziation, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	77/227 (33,9%)	13/225 (5,8%)	8,37 [4,49; 15,62] p<0,0001	5,87 [3,36; 10,26] p<0,0001	28,10% [21,30%; 35,00%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Dissoziation, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0096					
ja	23/68 (33,8%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,80% [22,60%; 45,10%] p<0,0001
nein	54/159 (34,0%)	13/170 (7,6%)	6,21 [3,23; 11,94] p<0,0001	4,44 [2,52; 7,82] p<0,0001	26,30% [17,90%; 34,70%] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113)</p>					

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Hypoästhesie oral ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0132. In der Kategorie AD mono kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. Das Nullzellen-korrigierte RR beträgt 21,59 [1,28; 363,89]; $p=0,0330$. In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR= 0,96$ [0,14; 6,70]; $p=0,9663$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Geschmacksstörung ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0025. In der Kategorie 18 – 34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR= 2,55$ [1,18; 5,50]; $p=0,0169$). In der Kategorie 35 – 54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR= 0,70$ [0,37; 1,31]; $p=0,2645$). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR= 9,71$ [1,33; 71,01]; $p=0,0251$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Dissoziation ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0096. In der Kategorie ja kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. Das Nullzellen-korrigierte RR beträgt 38,14 [2,37; 614,16]; $p=0,0102$. In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($RR= 4,44$ [2,52; 7,82]; $p<0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-235: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Erbrechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/227 (12,3%)	13/225 (5,8%)	2,29 [1,16; 4,55] p=0,0153	2,13 [1,14; 4,01] p=0,0186	6,60% [1,30%; 11,80%] p=0,0144
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Erbrechen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0212					
18-34 Jahre	10/81 (12,3%)	7/87 (8,0%)	1,61 [0,58; 4,45] p=0,3572	1,53 [0,61; 3,84] p=0,3603	4,30% [-4,90%; 13,50%] p=0,3578
35-54 Jahre	18/104 (17,3%)	4/104 (3,8%)	5,23 [1,71; 16,05] p=0,0016	4,50 [1,58; 12,84] p=0,0049	13,50% [5,30%; 21,60%] p=0,0012
55+ Jahre	0/42 (0,0%)	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,90% [-13,80%; 2,00%] p=0,1449
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/227 (7,0%)	3/225 (1,3%)	5,61 [1,61; 19,54] p=0,0025	5,29 [1,56; 17,89] p=0,0074	5,70% [2,10%; 9,40%] p=0,0022
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0063					
männlich	4/92 (4,3%)	3/85 (3,5%)	1,24 [0,27; 5,72] p=0,7808	1,23 [0,28; 5,35] p=0,7806	0,80% [-4,90%; 6,50%] p=0,7793
weiblich	12/135 (8,9%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,90% [4,10%; 13,70%] p=0,0003
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Geschmacksstörung, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	45/227 (19,8%)	29/225 (12,9%)	1,67 [1,01; 2,78] p=0,0466	1,54 [1,00; 2,36] p=0,0491	6,90% [0,10%; 13,70%] p=0,0452

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Geschmacksstörung, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0025					
18-34 Jahre	19/81 (23,5%)	8/87 (9,2%)	3,03 [1,24; 7,37] p=0,0122	2,55 [1,18; 5,50] p=0,0169	14,30% [3,20%; 25,30%] p=0,0114
35-54 Jahre	14/104 (13,5%)	20/104 (19,2%)	0,65 [0,31; 1,38] p=0,2617	0,70 [0,37; 1,31] p=0,2645	-5,80% [-15,80%; 4,30%] p=0,2591
55+ Jahre	12/42 (28,6%)	1/34 (2,9%)	13,20 [1,62; 107,69] p=0,0034	9,71 [1,33; 71,01] p=0,0251	25,60% [10,80%; 40,40%] p=0,0007
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Sedation, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	24/227 (10,6%)	6/225 (2,7%)	4,32 [1,73; 10,77] p=0,0007	3,96 [1,65; 9,51] p=0,0020	7,90% [3,40%; 12,40%] p=0,0006
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Sedation, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0348					
Nordamerika	1/59 (1,7%)	3/65 (4,6%)	0,36 [0,04; 3,52] p=0,3599	0,37 [0,04; 3,43] p=0,3798	-2,90% [-9,00%; 3,20%] p=0,3458
Europa	16/117 (13,7%)	1/106 (0,9%)	16,63 [2,17; 127,75] p=0,0004	14,50 [1,96; 107,44] p=0,0089	12,70% [6,20%; 19,20%] p=0,0001
Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410
Südamerika	5/25 (20,0%)	2/27 (7,4%)	3,13 [0,55; 17,84] p=0,1880	2,70 [0,57; 12,68] p=0,2082	12,60% [-5,90%; 31,10%] p=0,1829
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Dissoziation, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	77/227 (33,9%)	13/225 (5,8%)	8,37 [4,49; 15,62] p<0,0001	5,87 [3,36; 10,26] p<0,0001	28,10% [21,30%; 35,00%] p<0,0001

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Dissoziation, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0096					
ja	23/68 (33,8%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,80% [22,60%; 45,10%] p<0,0001
nein	54/159 (34,0%)	13/170 (7,6%)	6,21 [3,23; 11,94] p<0,0001	4,44 [2,52; 7,82] p<0,0001	26,30% [17,90%; 34,70%] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113)</p>					

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Erbrechen ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0212. In der Kategorie 18 – 34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 1,53 [0,61; 3,84]; p=0,3603). In der Kategorie 35 – 54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 4,50 [1,58; 12,84]; p=0,0049). In der Kategorie 55+ Jahre kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden.

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0063. In der Kategorie männlich zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,23 [0,28; 5,35]; p=0,7806). In der Kategorie weiblich kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden.

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Geschmacksstörung ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0025. In der Kategorie 18 – 34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 2,55 [1,18; 5,50]; p=0,0169). In der Kategorie 35 – 54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 0,70 [0,37; 1,31]; p=0,2645). In der Kategorie 55+ Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 9,71 [1,33; 71,01]; p=0,0251). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Sedation ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0348. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 0,37 [0,04; 3,43]; p=0,3798). In der Kategorie Europa zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 14,50 [1,96; 107,44]; p=0,0089). In der Kategorie Asien kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. In der Kategorie Südamerika zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 2,70 [0,57; 12,68]; p=0,2082).

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Psychiatrische Erkrankungen, PT Dissoziation ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0096. In der Kategorie ja kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 4,44 [2,52; 7,82]; p<0,0001).

SUI3002

Tabelle 4-236: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/114 (12,3%)	3/113 (2,7%)	5,13 [1,43; 18,39] p=0,0060	4,63 [1,37; 15,66] p=0,0138	9,60% [2,90%; 16,30%] p=0,0050
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0068					
männlich	3/45 (6,7%)	3/46 (6,5%)	1,02 [0,20; 5,36] p=0,9779	1,02 [0,22; 4,80] p=0,9778	0,10% [-10,10%; 10,30%] p=0,9778
weiblich	11/69 (15,9%)	0/67 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,90% [7,30%; 24,60%] p=0,0003
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Somnolenz, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	26/114 (22,8%)	12/113 (10,6%)	2,49 [1,18; 5,22] p=0,0141	2,15 [1,14; 4,04] p=0,0179	12,20% [2,60%; 21,80%] p=0,0126
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Somnolenz, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0107					
18-34 Jahre	6/37 (16,2%)	8/40 (20,0%)	0,77 [0,24; 2,49] p=0,6692	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6683	-3,80% [-21,00%; 13,40%] p=0,6657
35-54 Jahre	14/59 (23,7%)	4/51 (7,8%)	3,66 [1,12; 11,94] p=0,0254	3,03 [1,06; 8,61] p=0,0381	15,90% [2,80%; 29,00%] p=0,0177
55+ Jahre	6/18 (33,3%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [11,60%; 55,10%] p=0,0027

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)</p>					

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0068. In der Kategorie männlich zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,02 [0,22; 4,80]; p=0,9778). In der Kategorie weiblich kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. Das Nullzellen-korrigierte RR beträgt 22,34 [1,34; 371,74]; p=0,0304. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Somnolenz ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0107. In der Kategorie 18 – 34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 0,81 [0,31; 2,12]; p=0,6683). In der Kategorie 35 – 54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 3,03 [1,06; 8,61]; p=0,0381). In der Kategorie 55+ Jahre kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden.

Tabelle 4-237: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – jegliche UE – signifikante PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Erbrechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	19/114 (16,7%)	6/113 (5,3%)	3,57 [1,37; 9,30] p=0,0064	3,14 [1,30; 7,57] p=0,0109	11,40% [3,40%; 19,40%] p=0,0054
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Erbrechen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0362					
18-34 Jahre	8/37 (21,6%)	3/40 (7,5%)	3,40 [0,83; 13,98] p=0,0788	2,88 [0,83; 10,06] p=0,0967	14,10% [-1,50%; 29,70%] p=0,0755
35-54 Jahre	11/59 (18,6%)	1/51 (2,0%)	11,46 [1,42; 92,18] p=0,0053	9,51 [1,27; 71,14] p=0,0283	16,70% [6,00%; 27,30%] p=0,0021
55+ Jahre	0/18 (0,0%)	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-21,10%; 2,90%] p=0,1380
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/114 (12,3%)	3/113 (2,7%)	5,13 [1,43; 18,39] p=0,0060	4,63 [1,37; 15,66] p=0,0138	9,60% [2,90%; 16,30%] p=0,0050
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0068					
männlich	3/45 (6,7%)	3/46 (6,5%)	1,02 [0,20; 5,36] p=0,9779	1,02 [0,22; 4,80] p=0,9778	0,10% [-10,10%; 10,30%] p=0,9778
weiblich	11/69 (15,9%)	0/67 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,90% [7,30%; 24,60%] p=0,0003
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Somnolenz, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	27/114 (23,7%)	13/113 (11,5%)	2,39 [1,16; 4,91] p=0,0163	2,06 [1,12; 3,78] p=0,0200	12,20% [2,40%; 22,00%] p=0,0146

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Somnolenz, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0123					
18-34 Jahre	6/37 (16,2%)	8/40 (20,0%)	0,77 [0,24; 2,49] p=0,6692	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6683	-3,80% [-21,00%; 13,40%] p=0,6657
35-54 Jahre	15/59 (25,4%)	5/51 (9,8%)	3,14 [1,05; 9,36] p=0,0350	2,59 [1,01; 6,64] p=0,0470	15,60% [1,80%; 29,40%] p=0,0264
55+ Jahre	6/18 (33,3%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [11,60%; 55,10%] p=0,0027
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)</p>					

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Erbrechen ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0362. In der Kategorie 18 – 34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 2,88 [0,83; 10,06]; p=0,0967). In der Kategorie 35 – 54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 9,51 [1,27; 71,14]; p=0,0283). In der Kategorie 55+ Jahre kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden.

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Parästhesie oral ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0068. In der Kategorie männlich zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,02 [0,22; 4,80]; p=0,9778). In der Kategorie weiblich kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. Das Nullzellen-korrigierte RR beträgt 22,34 [1,34; 371,74]; p=0,0304. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90) – SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Somnolenz ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0123. In der Kategorie 18 – 34 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 0,81 [0,31; 2,12]; p=0,6683). In der Kategorie 35 – 54 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR= 2,59 [1,01; 6,64]; p=0,0470). In der Kategorie 55+ Jahre kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden.

4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential (SUI3001&SUI3002) bzw. Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug (SMQ) (SUI2001)

Tabelle 4-238: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (bis zu Tag 90)					
SUI3001&SUI3002					
Gesamtpopulation	147/227 (64,8%)	61/225 (27,1%)	4,94 [3,31; 7,37] p<0,0001	2,39 [1,89; 3,02] p<0,0001	37,60% [29,10%; 46,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0422					
männlich	54/92 (58,7%)	30/85 (35,3%)	2,61 [1,42; 4,79] p=0,0029	1,66 [1,19; 2,32] p=0,0029	23,40% [9,10%; 37,70%] p=0,0013
weiblich	93/135 (68,9%)	31/140 (22,1%)	7,79 [4,54; 13,36] p<0,0001	3,11 [2,24; 4,33] p<0,0001	46,70% [36,30%; 57,20%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113)					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0422. In der Kategorie männlich zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,66 [1,19; 2,32]; p=0,0029). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,11 [2,24; 4,33]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck (nur SUI3001 und SUI3002)

Tabelle 4-239: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001					
Gesamtpopulation	25/113 (22,1%)	10/112 (8,9%)	2,90 [1,32; 6,36] p=0,0064	2,48 [1,25; 4,92] p=0,0094	13,20% [3,90%; 22,50%] p=0,0054
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0316					
ja	10/67 (14,9%)	8/68 (11,8%)	1,32 [0,49; 3,57] p=0,5905	1,27 [0,53; 3,02] p=0,5903	3,20% [-8,30%; 14,60%] p=0,5890
nein	15/45 (33,3%)	2/44 (4,5%)	10,50 [2,23; 49,37] p=0,0006	7,33 [1,78; 30,21] p=0,0058	28,80% [13,70%; 43,90%] p=0,0002
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (114)					

SUI3001

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Vorausgegangener Suizidversuch ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0316. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,27 [0,53; 3,02]; p=0,5903). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=7,33 [1,78; 30,21]; p=0,0058). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

UE von besonderem Interesse – Angst

Tabelle 4-240: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001					
Gesamtpopulation	10/113 (8,8%)	19/112 (17,0%)	0,48 [0,21; 1,07] p=0,1047	0,52 [0,25; 1,07] p=0,0764	-8,10% [-16,80%; 0,60%] p=0,0676
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0408					
ja	6/32 (18,8%)	4/31 (12,9%)	1,56 [0,39; 6,16] p=0,7741	1,45 [0,45; 4,66] p=0,5294	5,80% [-12,10%; 23,80%] p=0,5232
nein	4/81 (4,9%)	15/81 (18,5%)	0,23 [0,07; 0,72] p=0,0129	0,27 [0,09; 0,77] p=0,0144	-13,60% [-23,30%; -3,90%] p=0,0060
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (114)</p>					

SUI3001

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Suizidversuch im letzten Monat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0408. In der Kategorie ja zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,45 [0,45; 4,66]; p=0,5294). In der Kategorie nein zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,27 [0,09; 0,77]; p=0,0144). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität

Tabelle 4-241: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)					
SUI3001&SUI3002					
Gesamtpopulation	17/227 (7,5%)	17/225 (7,6%)	0,99 [0,49; 1,99] p=0,9786	0,99 [0,52; 1,89] p=0,9786	-0,10% [-4,90%; 4,80%] p=0,9786
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0068					
AD Mono	5/105 (4,8%)	13/108 (12,0%)	0,37 [0,13; 1,06] p=0,0569	0,40 [0,15; 1,07] p=0,0680	-7,30% [-14,60%; 0,10%] p=0,0529
AD plus Augmentation	12/122 (9,8%)	4/117 (3,4%)	3,08 [0,96; 9,85] p=0,0477	2,88 [0,96; 8,67] p=0,0604	6,40% [0,20%; 12,60%] p=0,0434
SUI3002					
Gesamtpopulation	10/114 (8,8%)	10/113 (8,8%)	0,99 [0,40; 2,48] p=0,9836	0,99 [0,43; 2,29] p=0,9835	-0,10% [-7,50%; 7,30%] p=0,9835
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0432					
Nordamerika	1/30 (3,3%)	6/37 (16,2%)	0,18 [0,02; 1,57] p=0,0889	0,21 [0,03; 1,62] p=0,1325	-12,90% [-26,40%; 0,60%] p=0,0615
Europa	7/59 (11,9%)	4/49 (8,2%)	1,51 [0,42; 5,51] p=0,5286	1,45 [0,45; 4,68] p=0,5306	3,70% [-7,60%; 15,00%] p=0,5195
Südamerika	2/25 (8,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113, 115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0068. In der Kategorie AD Mono zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,40 [0,15; 1,07]; p=0,0680). In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,88 [0,96; 8,67]; p=0,0604). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3002

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Geographische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0432. In der Kategorie Nordamerika zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,21 [0,03; 1,62]; p=0,1325). In der Kategorie Europa zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,45 [0,45; 4,68]; p=0,5306). In der Kategorie Südamerika kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden.

Tabelle 4-242: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3002					
Gesamtpopulation	16/114 (14,0%)	17/113 (15,0%)	0,92 [0,44; 1,93] p=0,9780	0,93 [0,50; 1,75] p=0,8293	-1,00% [-10,20%; 8,20%] p=0,8292
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0049					
AD Mono	3/45 (6,7%)	11/43 (25,6%)	0,21 [0,05; 0,81] p=0,0306	0,26 [0,08; 0,87] p=0,0289	-18,90% [-33,90%; -4,00%] p=0,0131
AD plus Augmentation	13/69 (18,8%)	6/70 (8,6%)	2,48 [0,88; 6,95] p=0,1283	2,20 [0,89; 5,45] p=0,0893	10,30% [-1,10%; 21,60%] p=0,0754
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90)					
SUI3001&SUI3002					
Gesamtpopulation	24/227 (10,6%)	20/225 (8,9%)	1,21 [0,65; 2,26] p=0,6567	1,19 [0,68; 2,09] p=0,5466	1,70% [-3,80%; 7,10%] p=0,5457
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0071					
AD Mono	8/105 (7,6%)	15/108 (13,9%)	0,51 [0,21; 1,26] p=0,2093	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1487	-6,30% [-14,50%; 2,00%] p=0,1370
AD plus Augmentation	16/122 (13,1%)	5/117 (4,3%)	3,38 [1,20; 9,55] p=0,0264	3,07 [1,16; 8,11] p=0,0237	8,80% [1,80%; 15,90%] p=0,0136
SUI3002					
Gesamtpopulation	11/114 (9,6%)	9/113 (8,0%)	1,23 [0,49; 3,10] p=0,8317	1,21 [0,52; 2,81] p=0,6550	1,70% [-5,70%; 9,10%] p=0,6541

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=<0,0001					
AD Mono	0/45 (0,0%)	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA] p=0,0102	NA [NA; NA] NA	-16,30% [-27,30%; -5,20%] p=0,0038
AD plus Augmentation	11/69 (15,9%)	2/70 (2,9%)	6,45 [1,37; 30,28] p=0,0155	5,58 [1,28; 24,26] p=0,0218	13,10% [3,60%; 22,60%] p=0,0068
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (113, 115)</p>					

SUI3001&SUI3002

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0071. In der Kategorie AD Mono zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,55 [0,24; 1,24]; p=0,1487). In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,07 [1,16; 8,11]; p=0,0237). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

SUI3002

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0049. In der Kategorie AD Mono zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,26 [0,08; 0,87]; p=0,0289). In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,20 [0,89; 5,45]; p=0,0893). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE Innerhalb des Gesamtzeitraums (zu Tag 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,0001$. In der Kategorie AD Mono kann aufgrund fehlender Ereignisse in einem Behandlungsarm kein Relatives Risiko berechnet werden. In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=5,58 [1,28; 24,26]; $p=0,0218$).

Tabelle 4-243: Ergebnisse für Subgruppenanalyse zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Follow-Up Phase (DB+FU)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis Tag 90)					
SUI3002					
Gesamtpopulation	9/89 (10,1%)	9/94 (9,6%)	1,06 [0,40; 2,81] p=1,0000	1,06 [0,44; 2,54] p=0,9028	0,50% [-8,10%; 9,20%] p=0,9029
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: $p=0,0485$					
AD Mono	1/33 (3,0%)	5/37 (13,5%)	0,20 [0,02; 1,81] p=0,2549	0,22 [0,03; 1,82] p=0,1619	-10,50% [-23,00%; 2,00%] p=0,0995
AD plus Augmentation	8/56 (14,3%)	4/57 (7,0%)	2,21 [0,63; 7,80] p=0,3435	2,04 [0,65; 6,38] p=0,2225	7,30% [-4,00%; 18,60%] p=0,2079
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. ESK: Esketamin, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus Quelle: (115)					

SUI3002

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) ergibt sich in der Analyse der Subgruppe AD Behandlung ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0485. In der Kategorie AD Mono zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,22 [0,03; 1,82]; p=0,1619). In der Kategorie AD plus Augmentation zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,04 [0,65; 6,38]; p=0,2225). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-244: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Quellen
SUI3001	Studienbericht (39) Studienprotokoll (49) Statistischer Analyseplan (79) Nachberechnung (113, 114, 117) Publikation (18) Registereinträge: clinicaltrials.gov (101) EU-CTR (102) ICTRP (103-105)
SUI3002	Studienbericht (40) Studienprotokoll (50) Statistischer Analyseplan (80) Nachberechnung (113, 115, 117) Publikation (17) Registereinträge: clinicaltrials.gov (106) EU-CTR (107) ICTRP (108)
SUI2001	Studienbericht (41) Studienprotokoll (97) Statistischer Analyseplan (98) Nachberechnung (116, 117) Publikation (111) Registereinträge: clinicaltrials.gov (109) ICTRP (110)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-245: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-246: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-247: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-248: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-249: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-250: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-251: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-252: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-253: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-254: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-255: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Esketamin in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten, multizentrischen Phase III-Studien im Parallelgruppendedesign SUI3001 und SUI3002, welche als Zwillingstudien aufgesetzt sind und gepoolt ausgewertet werden, sowie der ebenfalls randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten, multizentrischen Phase II-Studie SUI2001.

Die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 haben die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können, aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext, auf diesen übertragen werden. Die Studien zeigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans im direkten Vergleich zu Placebo im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, wobei in beiden Studienarmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes entsprochen wird. Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit herangezogen. Das Verzerrungspotential auf Ebene der Endpunkte wird für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential ebenfalls als niedrig eingestuft. In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 für die zu beantwortende Fragestellung sehr hoch.

Wie in Kapitel 4.2.5.2.2 erläutert, handelt es sich gemäß S2k-Leitlinie bei der Therapie der Patienten mit depressiven Symptomen, die in ihrer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode – nach ärztlichem Ermessen - einem psychiatrischen Notfall entsprechen, um eine akute Behandlung. Dieser Notfall entsteht zum Beispiel aus der Exazerbation der depressiven Grunderkrankung dieser Patienten.

Esketamin wirkt im Rahmen des umfassenden Behandlungsplans bereits zu Beginn der Therapie dieser psychiatrischen Notfallsituation und kann hier durch die schnelle Verbesserung der depressiven Symptomatik eine bestehende therapeutische Lücke schließen (4). Gemäß der Beratung, welche am 09.11.2018 stattgefunden hat, ist die Studiendauer von 25 Tagen angemessen, „um Aussagen zum Zusatznutzen für die adressierte Akutsituation aus der Studie ableiten zu können“ (22). Im gegenständlichen Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung sind mit dem nicht-chronischen Charakter der Akutsymptomatik kurzfristige Therapieziele gemäß S2k-Leitlinie verbunden. Die Daten zu Tag 90 werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ergebnisse der Follow-Up Beobachtungen (Tag 90 bzw. Tag 81) werden daher in Modul 4.3 nur ergänzend zu den Zeitpunkten der Kurzzeittherapie (Tag 1, Tag 2, Tag 4, Tag 8, Tag 11, Tag 25) dargestellt. Esketamin wird gemäß Fachinformation über den Zeitraum von 25 Tagen verabreicht, im Anschluss wird die Therapie nach Maßgabe des Arztes (entsprechend dem patientenindividuellen umfassenden Behandlungsplan) weitergeführt.

Die Ergebnisse der Studien SUI3001 und SUI3002 werden sowohl einzeln als auch als gepoolte Analyse auf Basis patientenindividueller Daten dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (Therapie nach Maßgabe des Arztes, TMA) gegenüber Placebo im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (Therapie nach Maßgabe des Arztes, TMA) erfolgt auf der Basis der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte in der gepoolten Analyse der Studien SUI3001 und SUI3002 (SUI3001&SUI3002). Die Ergebnisse der Einzelstudien SUI3001 und SUI3002, sowie der Phase-II Studie SUI2001 werden in Modul 4.3 unterstützend dargestellt.

Eine Metaanalyse ist grundsätzlich angezeigt, wenn die Studien bezüglich Fragestellung, Studiendesign, Patientencharakteristika ausreichend vergleichbar und die Ergebnisse homogen sind. Da die Studien SUI3001 und SUI3002 analog zueinander als Zwillingsstudien aufgesetzt sind und auch die Studie SUI2001 deutlich homogene Ergebnisse zeigt, wird eine Metaanalyse durchgeführt. Diese wird unterstützend als Sensitivitätsanalyse herangezogen, da die Daten aus der gepoolten Analyse auf Basis der patientenindividuellen Daten als höchste Evidenz bewertet werden.

Durch die Ergebnisse der Metaanalyse wird die Konsistenz und Robustheit der Daten der gepoolten Analyse, für die Behandlung mit Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, gezeigt.

Auf Grund der Aussagekraft der Nachweise unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe, wird für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein Beleg abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der psychiatrische Notfall ist in der S2k-Leitlinie definiert als „eine medizinische Situation, in der das akute Auftreten oder die Exazerbation einer bestehenden psychiatrischen Störung zu einer unmittelbaren Gefährdung von Leben und Gesundheit des Betroffenen und/ oder seiner Umgebung führt und sofortiger Diagnostik und/ oder Therapie bedarf“ (1-3). Bei Patienten mit einer diesem Notfall zu Grunde liegenden mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, sind dies ausschließlich Patienten mit Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden (4).

Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischem Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, erleben eine erheblich schwerer ausgeprägte depressive Symptomatik, als Patienten mit einer reinen mittelgradigen oder schweren depressiven Episode. Sie ist charakterisiert durch suizidale Gedanken in Verbindung mit akutem Handlungsdruck, Gefühlen von Wertlosigkeit und Schuld, Hilfs- und Hoffnungslosigkeit sowie gleichzeitig auftretender depressiver Symptomatik, verbunden mit Konzentrationsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit, schwerer Müdigkeit, Anhedonie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (5, 6).

In der Krisensituation akuter Suizidalität ist das innere Erleben dieser Patienten erheblich verändert und gekennzeichnet durch gedankliche Einengung auf eine objektive und/ oder subjektiv erlebte, nicht zu bewältigende Not, die ihren Ursprung in sehr vielfältigen Gründen in der Lebenssituation der Patienten haben kann. Aus den Gefühlen tiefer Hilf- und Hoffnungslosigkeit und den daraus entstehenden emotionalen Verwerfungen entsteht eine gedankliche Einengung der Patienten auf das Ziel, diesem ausweglosen und unlösbaren Konflikt nur durch Selbsttötung entkommen zu können (6-8).

Das innere Erleben der Patienten in dieser Krise wird umschrieben als „ein emotionales Chaos“, verbunden mit dem Erleben eines nicht mehr Aushalten-Könnens der psychischen Belastung eines subjektiv unerträglichen psychischen Schmerzes. Dies geht einher mit der festen persönlichen Überzeugung, keine Freiheitsgrade mehr zu haben, sowie mit schwerer Hoffnungslosigkeit und Perspektivlosigkeit, Wertlosigkeitsgefühlen und auch beobachteter aggressiver Impulse der Patienten (5, 6). Ihre „gedankliche Einengung“ zu bestehenden Entscheidungsmöglichkeiten und das „schwer depressive hoffnungslose Erleben“ überträgt sich ferner in einen körperlichen Erschöpfungszustand, der u.a. durch erheblichen Schlafmangel und schwere Übermüdung gekennzeichnet ist (6).

Die nachfolgende Tabelle 4-256 gibt einen Überblick über Therapieziele für diese Patientenpopulation, gemäß den aktuellen Leitlinien (1, 9), welche in Kapitel 4.2.5.2.2 detailliert erläutert sind, sowie den Einsatz von Esketamin. Ergänzend werden in dieser Tabelle auch die Erhebungszeitpunkte des in diesem Dossier dargestellten Studienprogramms (Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001) abgebildet, aus denen im Weiteren der Zusatznutzen abgeleitet wird.

Tabelle 4-256: Therapieziele gemäß Leitlinie ergänzt um die Therapie mit Esketamin

Akutintervention		Umfassender Behandlungsplan auf der psychiatrischen Station	
präklinisch	stationär	4 Wochen Kurzzeitbehandlung mit Esketamin (hier: TMA+ESK vs. TMA+PCB)	
	Screening-Phase	Daten zu Tag [1*, 2] / [4,8,11]	Daten zu Tag 25
<ul style="list-style-type: none"> •Psychiatrisches Assessment •Medical Clearing •Somatische Akutversorgung 	<ul style="list-style-type: none"> •Vermittlung von Entlastung und Schutz •Herstellung der Therapiefähigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> •Verbesserung depressiver Gesamtsymptomatik •Verbesserung depressiver Einzelsymptomatik <ul style="list-style-type: none"> – Lösung von Angst & Spannung – Reduktion des Handlungsdrucks – Verbesserung von z.B. Schlafstörungen, Angst und Unruhe 	<ul style="list-style-type: none"> •Verbesserung depressiver Gesamtsymptomatik •Entlassplanung
* Die MADRS wird zu Tag 1+4h (4 Stunden nach Dosisgabe) erhoben, alle anderen Endpunkte, die an Tag 1 erhoben werden, werden vor der Dosisgabe erhoben			

Überträgt man die in den klinischen Studien verfolgten Erhebungszeitpunkte der 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung mit Esketamin in der hier dargestellten Indikation auf die in den Leitlinien beschriebene Therapie und die dort hinterlegten Therapieziele, zeigt sich eine hohe Kongruenz.

Im Folgenden wird erläutert, wie sich die 4 Wochen Kurzzeitbehandlung mit Esketamin im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans in die Behandlung von Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, einordnet:

Erst nach Erreichung der Therapiefähigkeit auf der psychiatrischen Station und nach Diagnosestellung, Aufschluss und Aufklärung kann eine Therapie mit Esketamin beginnen. Eine Gabe von Esketamin in der präklinischen und auch stationären Akutintervention ist, gemäß Fachinformation, nicht vorgesehen.

- 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung mit Esketamin:

Esketamin wird im Rahmen des umfassenden Behandlungsplans gegeben. Wie für den heute etablierten Therapiestandard oben bereits beschrieben, geht es - neben der Stützung und Entlastung, bis hin zum Abklingen der akuten Selbstgefährdung - um die schnelle kausale Behandlung der in der Notfallsituation exazerbierten depressiven Symptomatik. Dies umfasst die Reduktion der depressiven Gesamtsymptomatik sowie solcher bei diesen Patienten vordringlich auftretenden Einzelsymptomen, die die Kognition, die depressive Stimmung, Denkhemmung und Entschlussunfähigkeit (10) - sowie im Kontext des definierten Anwendungsgebiets - akut suizidale Gedanken und Hoffnungslosigkeit, betreffen (1, 9).

Esketamin als akute Kurzzeitbehandlung wird über einen 4-Wochen Zeitraum verabreicht und kann durch seinen frühen Wirkeintritt die - in den Leitlinien beschriebenen - Therapieziele bereits zu Beginn der Therapie erreichen. Insgesamt kann Esketamin in den in den Leitlinien beschriebenen Versorgungskontext gut eingeordnet werden.

Die im Rahmen von Modul 4.3 vorgelegten Studien spiegeln den Versorgungskontext wider: Die Screening-Phase bildet die stationäre Akutintervention in der psychiatrischen Klinik ab. Daran schließt sich die 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung mit Esketamin bzw. Placebo, jeweils im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans, an. Entsprechend der Fachinformation soll die Behandlung mit Esketamin zum Ende der akuten Therapiephase zu Tag 25 beendet, die Therapie mit oralen Antidepressiva und die Behandlung des Patienten - entsprechend dem individuellen umfassenden Behandlungsplan - fortgeführt werden (11).

Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen zu Tag 1+4h, Tag 2, Tag 4, Tag 8, Tag 11 und Tag 25 aufgeteilt in die frühen Zeitpunkte und den Zeitpunkt zu Ende der Therapie (Tag 25) dargestellt. Ergänzend zu den Daten zu Tag 25 werden die Ergebnisse zu Tag 25+4h (welche nur für die MADRS erhoben wurden) und der Follow-Up Phase dargestellt.

Zusammenfassend sind für Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, schnelle Therapieerfolge, im Sinne einer Reduktion der depressiven Symptomatik durch den frühzeitigen Wirkeintritt einer kausal wirkenden antidepressiven Therapie von besonderer Bedeutung. Gemäß S2k-Leitlinie sollten Antipsychotika, Benzodiazepine, Antidepressiva und Phasenprophylaktika bei allen Ausprägungen psychiatrischer Notfälle, also aller betrachteten Syndrome, generell nur dann eingesetzt werden, wenn die erwünschte Wirkung auf die Zielsymptome mit einem Zeithorizont von wenigen Tagen eintritt und daher ein möglichst rasches Einsetzen der Wirkung erwartet werden kann. Für Antidepressiva ist dies aufgrund der Wirklatenz bisher verfügbarer Antidepressiva für die Patienten der Zielpopulation, die sich in einer hoch gefährdenden Notlage befinden, praktisch kaum umsetzbar (1). Antidepressiva, die bereits in den ersten Stunden und Tagen die depressive Symptomatik spürbar reduzieren, waren bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht verfügbar (1). Auch in der medizinischen Bewertung im Zulassungsverfahren wird herausgestellt, dass bisher verfügbare Substanzen weder eine ursächliche antisuizidale noch antidepressive Wirkung haben. Daher ist ein starker Wunsch nach einer schnell und kausal wirksamen Substanz in der Indikation des psychiatrischen Notfalls in der medizinischen Gesellschaft vorhanden (12). Diese bestehende Versorgungslücke in der Therapie der betrachteten Patientenpopulation kann mit Esketamin geschlossen werden.

Basierend auf den oben dargestellten Therapiezielen und -phasen der Leitlinie (1) und aufgrund des zuvor nicht gegebenen frühen antidepressiven Wirkeintritts, wird in diesem Dossier auf die Kurzzeitbehandlung von insgesamt 4 Wochen fokussiert. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ergebnisse zu den Zeitpunkten der 4-wöchigen Kurzzeitbehandlung mit Esketamin aus der gepoolten Analyse der Studien SUI3001 und SUI3002 (SUI3001&SUI3002) herangezogen.

Tabelle 4-257 zeigt in einer Übersicht die Endpunkte und zugehörigen Zeitpunkte der Erhebungen der gepoolten Analyse, bei denen statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden können. Zusätzlich weist die Tabelle konsistente und robuste Ergebnisse der Metaanalyse zu den Daten der gepoolten Analyse aus. In Anhang 4-H findet sich die Tabelle inklusive der zitierten Effektschätzer, Konfidenzintervalle und p-Werte.

Auf Basis dieser Ergebnisse wird der Zusatznutzen für Esketamin abgeleitet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-257: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a						
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)						Metaanalyse (SUI 3001, SUI3002, SUI2001) bestätigt Ergebnisse
Beginn Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)					Ende Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)	
Tag 1*	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 25 ^a	Alle Zeitpunkte
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen						
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen						
Remission – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission						
+	+	+	○	○	+	☒
Remission – Zeit bis zur Remission						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	+	☒
Ansprechen – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen						
+	+	○	○	○	+	☒
Ansprechen – Zeit bis zum Ansprechen						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	+	☒
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS						
+	+	+	+	+	+	☒
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS – Veränderung der Hoffnungslosigkeit						
n.z. ^c	n.z. ^c	n.z. ^c	○	n.z. ^c	○	☒

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB)^a						
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)						Metaanalyse (SUI 3001, SUI3002, SUI2001) bestätigt Ergebnisse
Beginn Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)					Ende Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)	
Tag 1*	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 25^a	Alle Zeitpunkte
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS – Verbesserung/Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit, MCID ≥ 4						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	+	<input checked="" type="checkbox"/>
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Veränderung der Schwere der Suizidalität						
+	o	o	o	o	o	n.z. ^d
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Anteil der Patienten, die ein Ende der Suizidalität haben						
+	o	o	o	o	o	n.z. ^d
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Zeit bis zum Ende der Suizidalität haben						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	o	n.z. ^d
Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I – Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos						
o	o	o	o	o	o	n.z. ^d
Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT – Veränderung des langfristigen Suizidrisikos						
o	+	+	o	o	o	n.z. ^d
Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST – Veränderung der Häufigkeit von Suizidgedanken						
o	+	+	o	o	o	n.z. ^d
Patientenberichteten Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 Frage 3 - Veränderung						
o	o	o	o	o	o	n.z. ^d
Patientenberichtetes Suizidrisiko in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 Frage 4 – Veränderung						
+	o	o	o	+	o	n.z. ^d

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a						
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)						Metaanalyse (SUI 3001, SUI3002, SUI2001) bestätigt Ergebnisse
Beginn Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)					Ende Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)	
Tag 1*	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 25 ^a	Alle Zeitpunkte
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – Veränderung der EQ-5D VAS						
n.z. ^c	+	n.z. ^c	n.z. ^c	+	+	n.z. ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7, MCID ≥ 10, MCID ≥ 15						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	+	n.z. ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Zusatznutzen nicht belegt						
QLDS – Veränderungen der krankheitsbezogenen Lebensqualität						
n.z. ^c	+	n.z. ^c	n.z. ^c	○	+	n.z. ^d
QLDS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 8						
n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	n.z. ^b	○	n.z. ^d
Sicherheit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Zusatznutzen nicht belegt						
Jegliche Unerwünschte Ereignisse (ergänzend)						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	–	☒
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	○	☒

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB)^a						
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)						Metaanalyse (SUI 3001, SUI3002, SUI2001) bestätigt Ergebnisse
Beginn Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)					Ende Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)	
Tag 1*	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 25^a	Alle Zeitpunkte
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	○	☒
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	-	n.z. ^d
Vorübergehender Schwindel und Vertigo – Jegliche Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	-	☒
zu erwartende dosisbezogene UE – Jegliche Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	-	n.z. ^d
Spezifische Unerwünschte Ereignisse						
PT Sedation – Jegliche Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	-	☒
PT Depersonalisations-/Derealisationsstörung – Jegliche Unerwünschte Ereignisse						
n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	n.z. ^e	-	☒

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a						
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)						Metaanalyse (SUI 3001, SUI3002, SUI2001) bestätigt Ergebnisse
Beginn Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)					Ende Kurzzeitbehandlung (mit Esketamin)	
Tag 1*	Tag 2	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 25 ^a	Alle Zeitpunkte
+: statistisch signifikanter Vorteil für TMA+ESK; ○: statistisch nicht-signifikantes Ergebnis; -: statistisch signifikanter Nachteil für TMA+ESK ☒: Metaanalyse bestätigt das Ergebnis der gepoolten Analyse. * Die MADRS wird zu Tag 1+4h (4 Stunden nach Dosisgabe) erhoben, alle anderen Endpunkte, die an Tag 1 erhoben werden, werden vor der Dosisgabe erhoben a: Es werden die Ergebnisse der doppelblinden Beobachtungsphase (bis zu Tag 25) dargestellt. Für Endpunkte, die mittels MADRS bewertet werden, wird immer der Wert zu Tag 25 (nicht Tag 25+4h) angegeben. b: Für Zeit bis zum Ereignis ist eine Analyse für den Beginn der Therapiephase nicht zutreffend, da diese in der Zeit bis zum Ereignis bis zum Ende der Therapiephase inkludiert ist. c: Endpunkt wird zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben. d: Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da diese Endpunkte in der Studie SUI2001 nicht erhoben werden. e: Sicherheitsendpunkte werden nicht für die frühe Therapiephase ausgewertet. Die Auswertung erfolgt für die gesamte Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), den Gesamtstudienzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90 bzw. 81), sowie die Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis zu Tag 90 bzw. 81). Abkürzungen: BHS: Beck Hopelessness Scale, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Suicide Risk Imminent, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality - Revised, ESK: Esketamin, EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n.z.: nicht zutreffend, PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>), QLDS: Quality of Life in Depression Scale; TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: Unerwünschte Ereignisse, vs.: versus						

4.4.2.1 Mortalität

Mortalität ist in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 kein prädefinierter Endpunkt. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung als UE dokumentiert wurden. In der Studie SUI3001 verstarb eine Studienteilnehmerin der TMA+ESK Gruppe während der Follow-Up Phase, 3 Tage nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase, an einem Suizid. Der Suizid wurde durch den Studienarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet. In der Studie SUI3002 traten keine Todesfälle auf. Auch in der Studie SUI2001 traten keine Todesfälle auf. Weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen ist belegt.

4.4.2.2 Morbidität

Die depressive Symptomatik ist bei Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, erheblich schwerer ausgeprägt als bei Patienten mit einer reinen mittelgradigen oder schweren depressiven Episode. In einer Krisensituation, wie der Suizidalität, ist das innere Erleben dieser Patienten erheblich verändert und gekennzeichnet durch gedankliche Einengung auf eine objektive und/ oder subjektiv erlebte, nicht zu bewältigende Not. Eine schnelle Verbesserung der depressiven Symptome, wie der gesamten depressiven Symptomatik als auch eine Verbesserung von Einzelsymptomen, wie der Hoffnungslosigkeit und der Suizidalität, ist unmittelbar patientenrelevant.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der gepoolten Analyse (SUI3001&SUI3002) diskutiert. Für die Endpunkte, welche auf Basis der MADRS und der BHS erhoben wurden, kann zudem eine Metaanalyse inklusive der Studie SUI2001 durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Metaanalyse spiegeln die Ergebnisse der gepoolten Analyse wider und belegen so die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse.

Remission/ Zeit bis zur Remission

Die *Remission* bezeichnet das Erreichen eines MADRS-Gesamtscores von ≤ 12 Punkten. Ein Wert ≤ 12 Punkte beschreibt eine extreme Verbesserung der depressiven Symptomatik, die in der Akutintervention einer Abwesenheit der Symptome im Sinne einer Remission entspricht. Jeder Tag, den eine Person in einem Hochrisiko-Zustand, wie einer depressiven Episode mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entspricht, verbringt, kann einen maßgeblichen Einfluss auf das aktuelle Gesamt- bzw. das Langzeitrisiko für eine Suizidhandlung haben. Daher ist das schnelle Erreichen des Schwellenwertes im MADRS, welcher die Abwesenheit der Symptome im Sinne einer *Remission* beschreibt, von äußerst hoher Patientenrelevanz.

Für den Endpunkt *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission* zeigt sich zu Tag 25 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,36 [1,05; 1,77] p=0,0202). Ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin zeigt sich bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie zu Tag 1+4h (RR=2,02 [1,00; 4,06] p=0,0497), Tag 2 (RR=2,43 [1,45; 4,07] p=0,0007) und Tag 4 (RR=1,60 [1,07; 2,39] p=0,0216).

Der Vorteil für Esketamin zeigt sich auch in der Analyse der *Zeit bis zur Remission*, Patienten unter TMA+ESK erreichen eine Remission im Median 3 Tage schneller als Patienten unter TMA+PCB. Das Hazard Ratio von 1,34 ist statistisch signifikant (95%-KI [1,08; 1,67], $p=0,0067$).

Ansprechen/ Zeit bis zum Ansprechen

Das *Ansprechen* auf eine Therapie ist ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg, bzw. die weitere Therapieplanung bei der Behandlung der depressiven Symptomatik (9). Eine schnelle Verbesserung der depressiven Symptomatik um $\geq 50\%$ des MADRS-Gesamtscores bezeichnet eine starke, patientenrelevante Verbesserung für den Patienten.

Zu Tag 25 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im *Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen* zugunsten von Esketamin (RR=1,29 [1,07; 1,55] $p=0,0067$). Ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin zeigt sich bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie zu Tag 1+4h (RR=1,90 [1,27; 2,84] $p=0,0019$) und Tag 2 RR=1,40 [1,05; 1,85] $p=0,0205$).

Der Vorteil für Esketamin zeigt sich auch in der *Zeit bis zum Ansprechen*, Patienten unter TMA+ESK sprechen im Median 7 Tage schneller als Patienten unter TMA+PCB an. Das Hazard Ratio von 1,24 ist statistisch signifikant (95%-KI [1,02; 1,52], $p=0,0319$).

Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung der MADRS zu Tag 25* ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -3,07 [-5,41; -0,73]; $p=0,0102$). Das Hedges' g liegt bei -0,27 [-0,47; -0,06].

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin zeigt sich bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie (Tag 1+4h (Differenz: -3,38 [-5,05; -1,71]; $p<0,0001$ und Tag 2 Differenz: -3,59 [-5,51; -1,67]; $p=0,0003$, sowie Tag 4 (Differenz: -3,17 [-5,20; -1,15]; $p=0,0022$), Tag 8 (Differenz: -2,50 [-4,59; -0,41]; $p=0,0191$) und Tag 11 (Differenz: -2,38 [-4,47; -0,30]; $p=0,0251$)).

Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore

Die Hoffnungslosigkeit ist ein charakterisierendes Einzelsymptom für Patienten mit depressiven Symptomen, die gemäß ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, welches in der zugrundeliegenden Indikation stark ausgeprägt ist. Hoffnungslosigkeit wird des Weiteren als zentraler Risikofaktor für einen späteren Suizidversuch beschrieben (1, 4, 9, 13-15).

Bei der Analyse der *Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte* zeigt sich, dass Patienten unter TMA+ESK eine klinisch relevante Verbesserung der Hoffnungslosigkeit bereits nach 7,9 Tagen, d.h. im Median 6 Tage schneller erreichen als Patienten unter TMA+PCB, welche die Verbesserung erst nach 14 Tagen erreichen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin im Hazard Ratio mit einem Wert von 1,29 (95%-KI [1,03; 1,63], $p=0,0259$).

Schwere der Suizidalität, Unmittelbares Suizidrisiko, Langfristiges Suizidrisiko und Häufigkeit von Suizidgedanken

Esketamin wirkt auf die depressive Symptomatik, welche bei Patienten mit depressiver Symptomatik, die einem psychiatrischem Notfall entspricht, immer die Ausprägung suizidaler Gedanken als ein depressives Einzelsymptom miteinschließt. Zu den frühen Zeitpunkten der Kurzzeittherapie konnten eine signifikante *Veränderung der Schwere der Suizidalität, Veränderung des Suizidrisikos* und der *Häufigkeit von Suizidgedanken* zugunsten von Esketamin gezeigt werden. Zum Ende der Kurzzeitbehandlung sind keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Allerdings zeigen die komplementären arzt- und patientenberichteten Endpunkte (zum *Suizidrisiko in naher Zukunft* und der *Häufigkeit von Suizidgedanken* über den gesamten Erhebungszeitraum) über den gesamten akuten Behandlungsverlauf konsistent eine Überlegenheit von Esketamin gegenüber der Kontrolle an, auch wenn diese nicht zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant ist (s. Kapitel 4.3.1.3.1.6.7).

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung der EQ-5D VAS* zu Tag 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: 4,85 [0,59; 9,11]; $p=0,0256$). Das Hedges' g beträgt 0,22 [0,02; 0,42]). Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigt sich bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie zu Tag 2 (Differenz: 5,50 [2,21; 8,79]; $p=0,0011$), das Hedges' g beträgt 0,3 (0,11; 0,49).

Bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte* erreichen statistisch signifikant mehr Patienten unter TMA+ESK gegenüber TMA+PCB die Verbesserung (RR=1,25 [1,04; 1,50] $p=0,0167$). Die Verbesserung wird unter Esketamin im Median 2 Tage schneller mit einem signifikanten HR von 1,44 (95%-KI [1,12; 1,85] $p=0,0049$) erreicht.

Zusammenfassung Morbidität

Für Esketamin werden signifikante Vorteile von Beginn der Kurzzeittherapie bis zum Ende der Kurzzeittherapie zu Tag 25 gezeigt. Die Ergebnisse der einzelnen Phasen werden im Folgenden zusammengefasst und anschließend ein Fazit für die Therapie mit Esketamin über die gesamte Kurzzeitbehandlung für die Nutzenkategorie Morbidität gezogen.

Beginn der 4 Wochen Kurzzeitbehandlung mit Esketamin (Tag [1(+4h), 2], sowie [4, 8 und 11])

In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich für Esketamin schon zu Beginn der Kurzzeitbehandlung eine, im Vergleich zu der Therapie nach Maßgabe des Arztes, bislang nicht erreichte Verbesserung des therapie relevanten Nutzens für den gesamten Symptomkomplex der Depression.

Bereits zu den frühen Zeitpunkten Tag 1 (bzw. Tag 1+4h) und Tag 2 zeigen sich signifikante Vorteile im *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission, Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen* und *Veränderung der depressiven Symptomatik* und zu Tag 2 in der *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS*. Diese Vorteile spiegeln eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung wider.

Auch zum Zeitpunkt Tag 4 zeigen sich signifikante Vorteile im *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission*. Zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 zeigen sich signifikante Vorteile in der *Veränderung der depressiven Symptomatik* und in der *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS*. Diese Vorteile spiegeln eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung wider.

Des Weiteren ist im Rahmen der Analyse der *Zeit bis zur Verbesserung der Hoffnungslosigkeit um ≥ 4 Punkte des BHS-Gesamtscores* zu erkennen, dass Patienten unter Esketamin bereits nach im Median 8 Tagen (vs. 14 Tage) eine klinisch relevante Verbesserung der Hoffnungslosigkeit erleben. Dieses Ergebnis zählt in das Therapieziel der frühen Lösung von Einzelsymptomen wie Angst und Unruhe und die Reduktion des erlebten Handlungsdrucks ein (1, 9). Eine schnelle Verbesserung der Hoffnungslosigkeit bedeutet einen Zeitgewinn für den Arzt und den Patienten, was ein zentrales Ziel der Suizidprävention ist (6, 8).

Das bislang in den Leitlinien formulierte Therapieziel der Verbesserung der depressiven Symptome kann dementsprechend mit Esketamin bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie erzielt werden.

Gemäß der DGPPN-Leitlinie für die Notfallpsychiatrie (S2k) bestehen die Therapieziele insbesondere in den ersten wenigen Tagen einer pharmakologischen Intervention in der Verbesserung der depressiven Einzelsymptomatik und des Weiteren in der schnellen und wirksamen Reduktion der depressiven Gesamtsymptomatik (1). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt steht jedoch ein schnell wirksames und entlastendes Antidepressivum nicht zur Verfügung. Die sogenannte ‚stationäre Akutintervention‘ in der psychiatrischen Klinik zielt zunächst darauf ab, den Patienten in seiner Krisensituation direkt nach stationärer Aufnahme durch ärztliche und pflegerische Zuwendung und Betreuung soweit zu stabilisieren, dass die Patienten therapiefähig werden. Die vor stationärem Aufenthalt bereits initiierte oder im Rahmen des Aufenthalts neu-initiierte antidepressive Therapie beginnt erst nach einigen Wochen zu wirken.

Durch die schnelle Wirksamkeit auf die depressive Symptomatik der hier untersuchten Patientengruppe erzielt Esketamin nach stationärer Aufnahme der Patienten in die neuropsychiatrische Klinik, gerade in der kritischen frühen Zeit innerhalb weniger Tage nach Beginn der Therapie des Patienten, frühzeitig einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen, der es dem behandelnden Arzt in der Notfallpsychiatrie erlaubt, bereits mit Beginn der Kurzzeitbehandlung mit Esketamin besser auf den individuellen Behandlungskontext einzugehen und bereits schnell die Exazerbation der depressiven Symptomatik zu behandeln.

Durch Esketamin kann bereits zu Beginn der Therapie sowohl die Verbesserung von Einzelsymptomen wie z.B. Hoffnungslosigkeit als auch die Verbesserung der gesamten depressiven Symptomatik, im Sinne einer Remission, gezeigt werden. Insbesondere die Verbesserung der Hoffnungslosigkeit zu Beginn der Therapie bringt eine zusätzliche Entlastung der Akuität der Behandlungssituation für den Patienten.

Das CHMP bestätigt darüber hinaus, dass Esketamin als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion der depressiven Symptomatik bei der untersuchten Patientenpopulation an der Limitation des verspäteten Wirkeintritt bisheriger pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Behandlungen ansetzt und zwar bei Patienten, die bisher noch nie systematisch untersucht wurden, bzw. für die bisher keine Behandlungen spezifisch zugelassen worden sind (4).

Ende der 4 Wochen Kurzzeitbehandlung mit Esketamin [Tag 25]

In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich für den Zeitpunkt Tag 25 zugunsten von Esketamin ein im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (umfassendes Behandlungskonzept) bisher nicht erreichter therapierelevanter Nutzen für den gesamten Symptomkomplex der Depression. Mit Esketamin kann das Therapieziel der Verbesserung der depressiven Gesamtsymptomatik zum Ende der Kurzzeitbehandlung erreicht werden.

Der Zusatznutzen wird abgeleitet aufgrund der signifikanten Ergebnisse zugunsten von Esketamin in den Endpunkten *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission, Zeit bis zur Remission, Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Veränderung der depressiven Symptomatik, Verbesserung der Hoffnungslosigkeit um ≥ 4 Punkte des BHS-Gesamtscores, Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS und Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte.*

Zusammenfassung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität

Im vorliegenden Dossier werden signifikante Vorteile für Esketamin innerhalb der 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung dargestellt. Das neuartige Wirkprinzip von Esketamin, welches insbesondere auf die schnelle Wirksamkeit bereits zu Beginn der 4 Wochen-Kurzzeitbehandlung abzielt, kommt über die Betrachtung des gesamten Zeitraums der Behandlung zur Geltung. Esketamin zeigt bei Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, eine im Vergleich zu dem bisherigen Therapiestandard bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für den gesamten Symptomkomplex der Depression.

Gemäß S2k-Leitlinie sollten Psychopharmaka bei allen Ausprägungen psychiatrischer Notfälle, also aller betrachteten Syndrome, generell nur dann eingesetzt werden, wenn die erwünschte Wirkung auf die Zielsymptome mit einem Zeithorizont von wenigen Tagen eintritt und daher ein möglichst rasches Einsetzen der Wirkung erwartet werden kann. Dies ist aufgrund der Wirklatenz bisher verfügbarer Antidepressiva für die Patienten der Zielpopulation, die sich in einer hoch gefährdeten Notlage befinden, nicht umsetzbar (1). Die Behandlung mit Esketamin setzt genau an diesem schwer erreichbaren Therapieziel an, da Esketamin in der Phase der Akuität des psychiatrischen Notfalls wirkt. Die Therapie der depressiven Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, kann durch die schnelle und starke Wirksamkeit von Esketamin, maßgeblich verbessert werden und pharmakotherapeutisch eine wichtige Lücke schließen. Dies stützt auch das CHMP, indem es darauf hinweist, dass ein ungedeckter medizinischer Bedarf für eine schnell wirksame Behandlung von Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, besteht und die Behandlung mit Esketamin ebendiese Lücke der Wirklatenz von zugelassenen Antidepressiva schließen kann (4).

Die dargelegten Vorteile in der Morbidität spiegeln eine deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung bei Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, wider.

In der Nutzenkategorie Morbidität ist somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** belegt.

4.4.2.3 Lebensqualität

Krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS

Bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 8 Punkte* erreichen mehr Patienten unter TMA+ESK eine klinisch relevante Verbesserung als unter TMA+PCB (RR=1,14 [1,00; 1,31] p=0,0543).

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS* ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Esketamin (Differenz: -3,12 [-5,21; -1,02]; p=0,0036). Das Hedges' g beträgt -0,29 (95%-KI [-0,49; -0,09]). Bereits zu Beginn der Therapiephase zeigt sich zu Tag 2 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (Differenz: -1,89 [-3,51; -0,27]; p=0,0221). Das Hedges' g beträgt -0,21 (95%-KI [-0,40; -0,02]).

Der *QLDS* wurde in den Studien SUI3001 und SUI3002 erhoben. In der Studie SUI2001 wurde der *QLDS* nicht erhoben, daher ist eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich.

Zusammenfassung Lebensqualität

Esketamin zeigt bereits zu Beginn der Therapiephase (zu Tag 2) Vorteile in der Verbesserung der Lebensqualität. Über den gesamten Therapiezeitraum erreichen Patienten unter Esketamin öfter eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, von besonderer Bedeutung, da Patienten in der beschriebenen Krise ein „emotionales Chaos“ erleben, welches einen subjektiv unerträglichen Schmerz mit sich bringt.

In der Nutzenkategorie Lebensqualität ist der **Zusatznutzen nicht belegt**. Dennoch lassen sich in der Veränderung gegenüber Baseline statistisch signifikante Veränderungen der Lebensqualität zugunsten von Esketamin beobachten, welche im Einklang mit den Ergebnissen zur Morbidität sind.

4.4.2.4 Sicherheit

Ergebnisse zur Sicherheit werden aus der gepoolten Analyse (SUI3001&SUI3002) über die gesamte Behandlungsphase (bis zu Tag 25) für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit folgt nicht der Darstellung des Behandlungsverlaufs in der Akuttherapie, wie in den Nutzenkategorien Morbidität und Lebensqualität, sondern wird für die Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), den Gesamtstudienzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) und die Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis Tag 90) dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der gepoolten Analyse (SUI3001&SUI3002) diskutiert. Die Ergebnisse der Metaanalyse spiegeln die Ergebnisse der gepoolten Analyse wider und belegen somit die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse.

Jegliche Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt *jegliche UE* werden ergänzend dargestellt.

Bei der Analyse des Endpunktes *jegliche UE* innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) ergibt sich für das Relative Risiko (RR=1,19 [1,09; 1,30] p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Esketamin.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ESK+TMA und PCB+TMA bei den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*. Das Relative Risiko beträgt 0,74 (95%-KI [0,32; 1,73], p=0,4912).

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ESK+TMA und PCB+TMA bei den *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation* führen. Das Relative Risiko beträgt 1,73 (95%-KI [0,74; 4,05], p=0,2035).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Rahmen der *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* zeigen sich nur in der Kategorie der *jeglichen unerwünschten Ereignisse* statistisch signifikante Nachteile in den Relativen Risiken. Lediglich beim *unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse* zu erwartende dosisbezogene UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil. Bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* ergeben sich keine statistisch signifikanten Vor- bzw. Nachteile.

Vermutetes Missbrauchspotential

Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential – jegliche UE* zeigen sich signifikante Unterschiede (RR= 2,50 [1,96; 3,18]; p<0,0001) zuungunsten von Esketamin.

Klinische Einordnung

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von intranasalem Esketamin wurde neben der üblichen Betrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit ein besonderes Augenmerk auf Berichte über den Missbrauch von Ketamin als „Freizeitdroge“ gelegt. Da auch Esketamin eine ZNS-aktive Substanz ist, ist eine Prüfung hinsichtlich eines möglichen Missbrauchspotentials ebenfalls durch das gültige Guidance-Dokument der FDA vorgesehen (16). Entsprechend der dort definierten Empfehlungen wurden in den Studien eine Reihe von möglichen Symptomen nach charakteristischen Schlagworten („preferred terms“ nach MedDRA) erfasst, die im *UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential* zusammengefasst wurden. Zu diesem sehr breit gefassten UE Komplex gehören die in Anhang 4-G dargestellten 49 Symptome.

Neben einigen klar mit Substanzabusus (*Suchtmittelmissbrauchsstörung, Drogenmissbrauch*) oder Entzugsproblematik assoziierten Schlagworten fallen unter diesen UE-Komplex auch die Dissoziation oder unspezifische Zustände wie *Schwindelgefühl, Somnolenz* oder *Gefühl der Entspannung*. Letztere sind erwartbar und nachvollziehbar dem Wirkprofil der Substanz zuzuordnen, angesichts der Tatsache, dass das erklärte Behandlungsziel einer intravenösen (Es-)Ketamintherapie im Rahmen der Notfallmedizin eine ‚dissoziative Anästhesie‘ zur Bewusstseinsabschirmung und Schmerztherapie ist, wobei jedoch im Anbetracht der großen therapeutischen Breite intravenöse Bolusgaben mit höheren Dosen zum Einsatz kommen. Eine deutlich schwächere dissoziative Wirkung mit Wahrnehmungsstörungen und Benommenheit kann jedoch auch nach nasaler Applikation von Esketamin auftreten. Diese Wirkung kann individuell sehr verschieden ausgeprägt sein und sich insbesondere bei wiederholter Applikation deutlich abschwächen.

Insgesamt zeigt sich in der statistischen Auswertung für dieses *UE von besonderem Interesse*, ausschließlich in der Kategorie der *jeglichen UE*, für die Studien SUI3001, SUI3002 und die gepoolte Analyse jeweils ein signifikanter Nachteil zuungunsten von intranasalem Esketamin.

Bei Betrachtung der Einzelausprägungen der verschiedenen Domänen nach ‚Dosing Session‘ (siehe Abbildung 4-240 und Abbildung 4-241 in Anhang 4-J) zeigt sich, dass das Signal des *UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential* maßgeblich getrieben wird, durch Fälle in den Kategorien *Dissoziation, Schwindelgefühl* und *Somnolenz*. Andere, sehr explizit drogenmissbrauchsassoziierte Schlagworte tauchen hingegen nicht auf, selbst das *Gefühl der Entspannung* variiert je nach betrachteter Studie in der Häufigkeit zwischen den Gruppen.

Die Ausprägung dieser Effekte ist gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die nasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden (17) am Tag der Anwendung und nicht an den Tagen dazwischen auf (17, 18). So zeigen sich auch in der Follow-Up Phase nach Beendigung der Therapie mit Esketamin keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in diesen Symptomen.

Insgesamt ist der transiente, signifikante Effekt zuungunsten von intranasalem Esketamin in der Praxis als unproblematisch zu werten. Entsprechend der Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde wird der Einsatz von intranasalem Esketamin zur zusätzlichen Risikominimierung durch einen Risk Management Plan geregelt.

Erhöhter Blutdruck

Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck – jegliche UE* zeigen sich signifikante Unterschiede (RR= 2,41 [1,33; 4,36]; p=0,0038) zuungunsten von Esketamin.

Klinische Einordnung

Esketamin hat sympathomimetische Eigenschaften und kann daher nach Aufnahme ins Blut zu einer Erhöhung des Blutdrucks sowie einem Herzfrequenzanstieg führen (19). In der Notfallmedizin ist dieser Effekt von (Es)Ketamin insbesondere bei kreislaufinstabilen Patienten oder bei einem schweren Schock von Nutzen. Die Ausprägung dieses Effektes ist gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die nasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden (17) am Tag der Anwendung und nicht an den Tagen dazwischen auf (17, 18). So zeigen sich in der Follow-Up Phase nach Beendigung der Therapie mit Esketamin keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in diesen Symptomen.

Aufgrund der sympathomimetischen Wirkung von Esketamin sind hinsichtlich der gemessenen Blutdruckwerte Unterschiede zwischen der TMA+ESK Gruppe und der TMA+PCB Gruppe zu erwarten. Diese lassen sich auch anhand der Verlaufskurven der gemittelten Blutdruckdaten nach Anwendungssitzung ablesen (siehe Abbildung 4-242 und Abbildung 4-243 in Anhang 4-J), jedoch fallen die Erhöhungen im Mittel moderat aus – die mittlere maximale Erhöhung des systolischen Blutdrucks nach Anwendung lag in den Studien bei 15.7 (13.46) mmHg in der SUI3001 und 13.0 (13.45) mmHG in der SUI3002. Der Effekt ist dosisabhängig und die Größenordnung auch in anderen Esketamin Studien ähnlich (20), dennoch bleibt der Effekt interindividuell unterschiedlich, wodurch je nach Stichprobe variieren kann, wie oft der Prüfer hier eine Nebenwirkungsmeldung vornimmt. Da auch in der TMA+PCB-Gruppe Blutdruckveränderungen aufgetreten sind, lässt sich statistisch für die Studie SUI3002 kein signifikanter Unterschied nachweisen. Für die Studie SUI3001 sowie in der gepoolten Analyse zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von intranasalem Esketamin für dieses *UE von besonderem Interesse*. Wichtig ist jedoch, dass ein statistisch signifikanter Unterschied ausschließlich in der Kategorie *jegliche UE* nachweisbar war.

Da die Blutdruckänderungen patientenindividuell vom angeführten Mittelwert abweichen können, werden in der Fachinformation sowie durch den mit der europäischen Zulassungsbehörde abgestimmten Risk Management Plan klare Vorgaben zum erlaubten Ausgangsblutdruck sowie dem Management kardial vorerkrankter Patienten gemacht (11). Bei vorbestehender behandlungsbedürftiger Hypertonie ist diese medikamentös einzustellen, nach klinischer Einschätzung durch den Behandler kann in der Beobachtungsphase eine antihypertensive Medikation erwogen werden, sollte es zu Blutdruckspitzen kommen (21). Insgesamt ist der vorhandene, signifikante Effekt zuungunsten von intranasalem Esketamin in der Praxis unter Einhaltung dieser Vorgaben als unproblematisch zu werten.

Vorübergehender Schwindel und Vertigo

Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo* – jegliche *UE* zeigen sich signifikante Unterschiede (RR= 3,23 [2,32; 4,49]; $p < 0,0001$) zuungunsten von Esketamin.

Klinische Einordnung

Unter diesem *UE von besonderem Interesse* finden sich die Schlagworte (Preferred Terms gemäß MedDRA) *Schwindelgefühl, Schwindelgefühl bei Belastung, Schwindelgefühl orthostatisch, Schwindel im Zusammenhang mit einem Verfahren, Vertigo, Labyrinthenschwindel, Lagerungsvertigo, Vertigo ZNS-bedingt*. Wie bereits für das *UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential* dargelegt, ist *Schwindelgefühl* ein erwartbarer Effekt nach der Applikation von Esketamin und hat bereits das Signal für das *UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential* maßgeblich getrieben. Daher zeigt sich auch bei separater Betrachtung dieses Komplexes in der statistischen Auswertung für die Studien SUI3001, SUI3002 und die gepoolte Analyse jeweils ein signifikanter Nachteil zuungunsten von intranasalem Esketamin für dieses *UE von besonderem Interesse*, welcher jedoch ausschließlich in der Kategorie *Jegliche UE* nachweisbar ist.

Die Ausprägung dieser Effekte ist gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die nasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden (17) am Tag der Anwendung und nicht an den Tagen dazwischen auf (17, 18). So zeigen sich auch in der Follow-Up Phase nach Beendigung der Therapie mit Esketamin keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in diesen Symptomen.

Insgesamt ist der vorhandene, signifikante Effekt zuungunsten von intranasalem Esketamin in der Praxis weitestgehend als unproblematisch zu werten. Entsprechend der Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde wird der Einsatz von intranasalem Esketamin zur zusätzlichen Risikominimierung durch einen Risk Management Plan geregelt.

Zu erwartende dosisbezogene UE

Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – jegliche UE* zeigen sich signifikante Unterschiede (RR= 1,91 [1,59; 2,30]; p<0,0001) zuungunsten von Esketamin.

Bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen*, zeigen sich im Behandlungsarm 8 Ereignisse (3,5%).

Klinische Einordnung

Unter dem *UE von besonderem Interesse – Zu erwartende dosisbezogene UE* wurden explizit solche UEs betrachtet, deren Auftreten aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften und des bekannten Sicherheitsprofils von intranasalem Esketamin zu erwarten war. Die folgenden Schlagworte („preferred terms“ nach MedDRA) fallen darunter: *Angst, Erwartungsangst, Dissoziation, Schwindelgefühl, Schwindel orthostatisch, Gefühl anormal, Gefühl der Betrunkenheit, Übelkeit, Somnolenz, Vertigo, Erbrechen*.

Wiederum werden hier unter anderem die UE *Schwindelgefühl, Dissoziation* und *Somnolenz* miteinbezogen, welche bereits in das *UE von besonderem Interesse Vermutetes Missbrauchspotential* und/oder *vorübergehender Schwindel und Vertigo* eingegangen sind und oben erläutert wurden. In den Studien SUI3001, SUI3002 sowie der gepoolten Analyse zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TMA+ESK im Vergleich zu TMA+PCB. Hervorzuheben ist jedoch, dass auch dieser Unterschied ausschließlich in der Kategorie *jegliche UE* nachweisbar ist.

Die Ausprägung dieser Effekte ist gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin, sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die nasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden (17) am Tag der Anwendung und nicht an den Tagen dazwischen auf (17, 18). So zeigen sich auch in der Follow-Up Phase nach Beendigung der Therapie mit Esketamin keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in diesen Symptomen.

Insgesamt ist der transiente, signifikante Unterschied zuungunsten von intranasalem Esketamin in der Praxis als unproblematisch zu werten. Entsprechend der Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde wird der Einsatz von intranasalem Esketamin zur zusätzlichen Risikominimierung durch einen Risk Management Plan geregelt.

Spezifische Unerwünschte Ereignisse

Die meisten UEs in den Studien SUI3001 und SUI 3002 traten an den Tagen der intranasalen Applikation auf und bildeten sich am selben Tag wieder zurück (17, 18). Wie im Abschnitt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beschrieben, gibt es spezifische UEs wie *Schwindelgefühl, Dissoziation, Vertigo, Schläfrigkeit* oder *Blutdruckerhöhungen*, die aus dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Esketamin ableitbar und erwartbar sind. Ihre Ausprägung ist gekoppelt an die Plasmakonzentration nach nasaler Applikation, daher treten sie mit Blick auf die gesamte Beobachtungsdauer nur in einem eng umrissenen Zeitfenster auf.

Im Rahmen der *unerwünschten Ereignisse nach MedDra SOC und PT* zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bzw. Vorteile nur in der Kategorie der jeglichen unerwünschten Ereignisse. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen.

Auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz werden aus den statistisch signifikanten SOC und PT für die Studie SUI3001&SUI3002 folgende spezifischen unerwünschten Ereignisse post-hoc identifiziert und hier diskutiert:

PT Sedation

In der Kategorie *jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das *PT Sedation* (RR=4,56 [1,76; 11,78]; p=0,0017).

Klinische Einordnung

Bekannt aus seiner Nutzung im anästhesiologischen Kontext hat Esketamin einen sedierenden Effekt. Dieser ist dosisabhängig und zeichnet sich zudem dadurch aus, dass außer bei der schnellen intravenösen Injektion und/ oder hohen Einzeldosen nicht mit einer Veränderung des Atemantriebs zu rechnen ist. Auch Reflexe wie der Husten- oder Schluckreflex bleiben i.d.R. erhalten (19). Nach nasaler Aufnahme von Esketamin und den damit verbundenen Plasmaspiegeln kam es in den klinischen Studien zwar ebenfalls in gewissem Maße zu Sedierung (9,1 %) und Somnolenz (18,0 %), diese waren jedoch primär leicht oder mittelschwer ausgeprägt, traten am Tag der Anwendung auf und klangen am selben Tag typischerweise innerhalb von 1,5 Stunden nach Anwendung der Dosis ab (11). In den Studien SUI3001 und SUI3002 lässt sich daher erwartbar ein statistisch signifikanter Unterschied beim Auftreten von Sedierung zuungunsten von Esketamin nachweisen. Bei keinem dieser Patienten war jedoch eine medizinische Intervention oder gar eine künstliche Beatmung/ Reanimationsmaßnahmen nötig (17, 18).

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Fachinformation stellt eine mögliche Sedierung aus klinischer Sicht daher keinen relevanten Nachteil zuungunsten von Esketamin dar.

PT Depersonalisations-/Derealisationsstörung

In der Kategorie *jegliche UE* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das *PT Depersonalisations-/Derealisationsstörung* (RR=28,75 [1,73; 478,98]; p=0,0193).

Klinische Einordnung

Depersonalisation und *Derealisation* sind Teil des Symptomkomplexes der transienten Dissoziation und Wahrnehmungsstörungen, zu denen es in gewissem Ausmaß nach Aufnahme von nasalem Esketamin in die Blutbahn kommen kann. Wie auch oben beschrieben, sind auch diese Effekte vorübergehend und auf den Tag der Anwendung beschränkt. Exemplarisch anhand der Auszüge der Tabellen (siehe Abbildung 4-244 sowie Abbildung 4-245 in Anhang 4-J) aus dem CSR der Studie SUI3001 lässt sich ablesen, dass diese UEs sich zu 100% am Tag der Anwendung wieder auflösten und es zudem keine Ereignisse der Ausprägung „schwer“ sondern nur milde und moderate Verläufe gab.

Ebenfalls kann kein statistisch signifikantes Signal nachgewiesen werden kann, betrachtet man die Follow Up Phase allein. Hieraus ergibt sich wiederum, dass der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von nasalem Esketamin bei Betrachtung des Gesamtzeitraums (DB+FU) ausschließlich durch die doppelblinde Behandlungsphase (DB) getrieben ist.

Im Einklang mit der oben geschilderten Beurteilung im Kontext der *Dissoziation* ist dieser statistische Unterschied in der Praxis als unproblematisch, und nicht als klinisch relevanter Nachteil zu werten.

Zusammenfassung Sicherheit

Der Großteil der *Unerwünschten Ereignisse* wird unter der Kategorie *jegliche UE* gefasst. Es treten keine signifikanten Unterschiede bei *schwerwiegenden UE* oder *UE, die zum Therapieabbruch führen*, auf.

Auch die Signale im Rahmen der *UE von besonderem Interesse* und der *spezifischen UE* treten lediglich in der Kategorie der *jeglichen UE* auf. Wie oben beschrieben sind die Signale bei den UE von besonderem Interesse medizinisch leicht beherrschbar.

Die Sicherheitsdaten aus den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 sind kongruent, dies zeigt sich auch in den Studien TRD3002, TRD3005 und TRD3004 aus dem anderen Anwendungsgebiet (s. Modul 4A).

Insgesamt wird Esketamin als ein gut verträgliches schnell wirksames Antidepressivum eingestuft. Die Nebenwirkungen sind erwartbar und gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin, sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die intranasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten mit Rückbildung am Tag der Anwendung) und nicht an den Tagen dazwischen auf (17, 18). In der Nutzenkategorie Sicherheit ergeben sich nachteilige Effekte in der Kategorie der *jeglichen UE*, die jedoch aus diesen Gründen nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen können.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden für die Studien SUI3001&SUI3002, SUI3001, SUI3002 und SUI2001 durchgeführt.

Belege für eine Interaktion treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Esketamin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtbewertung

Das neuartige Wirkprinzip von Esketamin, welches insbesondere auf die schnelle Wirksamkeit bereits zu Beginn der 4-Wochen-Kurzzeittherapie abzielt, kommt über die Betrachtung des gesamten 4-Wochen-Zeitraums der Kurzzeittherapie zur Geltung. Die Therapie mit Esketamin verbessert die akute depressive Symptomatik, welche bei der hier betrachteten Patientenpopulation einem psychiatrischen Notfall entspricht, schnell und für den Patienten spürbar.

Mit Esketamin ist erstmals eine schnell wirksame und gut verträgliche antidepressive Therapie für Patienten verfügbar, die in einem psychiatrischen Notfall akute Selbstgefährdung aufgrund von großem psychischem und physischem Leid erleben. Esketamin führt in der Kurzzeittherapie bereits innerhalb weniger Stunden nach Gabe der ersten Dosis zu einer bedeutsamen Reduktion der depressiven Symptomatik und dient unmittelbar der ursächlichen Behandlung des akuten Auftretens oder der Exazerbation der depressiven Grunderkrankung dieser Patienten. Somit führt die Therapie mit Esketamin zu einer schnellen Abschwächung schwerwiegender Symptome und kann bestehende Therapielücken schließen.

Aufgrund der deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in den Nutzenkategorien Morbidität von Beginn der Kurzzeittherapie bis zum Ende der Kurzzeittherapie ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In den Nutzenkategorien Mortalität und Lebensqualität ist der **Zusatznutzen nicht belegt**. Dennoch lassen sich in der Kategorie Lebensqualität in der Veränderung gegenüber Baseline statistisch signifikante Veränderungen der Lebensqualität zugunsten von Esketamin beobachten, welche im Einklang mit den Ergebnissen zur Morbidität stehen.

In der Nutzenkategorie Sicherheit ergeben sich nachteilige Effekte in der Kategorie der *jeglichen UE*, die jedoch nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen. In der Nutzenkategorie Sicherheit ist ein **Zusatznutzen oder Schaden nicht belegt**.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die eine schnelle Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, benötigen, ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-258: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die eine schnelle Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, benötigen.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuN, (DGPPN). *S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“*. AWMF-Registernummer: 038-023 AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin 2019; [accessed 20. Juli 2020]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-0231_S2k_Notfallpsychiatrie_2019-05_1.pdf.
2. Pajonk FG, Poloczek S, Schmitt TK. *Der psychiatrische Notfall. Abgrenzung zu Psychotraumatologie und Krise*. Notfall & Rettungsmedizin. 2000(3):363–70.
3. Pajonk F-G, Messer T, Flüchter P. *S2k-Leitlinie Notfallpsychiatrie. Einsatz von Psychopharmaka im psychiatrischen Notfall*. DPN - Der Neurologe & Psychiater. 2021;22(1).
4. European Medicines Agency (EMA). *CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Invented name: Spravato, International non-proprietary name: esketamine*. 2020.
5. Schaller E, Wolfersdorf M. *Depression and Suicide*. In: Kumar U, Mandal, M.K., editor. *Suicidal Behaviour: Assessment of People-at-Risk*: SAGE Publications India Pvt Ltd; 2010.
6. Wolfersdorf M. *Erklärungsmodelle – die Zeit vor dem Suizid*. AGUS e.V. Bundesgeschäftsstelle; 2019.
7. Michel K. *Der Arzt und der suizidale Patient. Teil 2: Praktische Aspekte*. Schweiz Med Forum. 2002(31).
8. Wolfersdorf M. *Hilfreicher Umgang mit Depressiven*: Verlag für Angewandte Psychologie – Göttingen/ Stuttgart; 1992.
9. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie; Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie. Unipolare Depression. Langfassung*. 2. Auflage. Version 5. AWMF-Register-Nr.: nvl-005. 2015; [accessed 22. März 2019]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf, .
10. Luban-Plozza B, Pöldinger W. *Larvierte oder maskierte Depressionen*. In: *Der psychosomatisch Kranke in der Praxis*: Springer, Berlin, Heidelberg. 1980.

11. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021)*. 2021.
12. European Medicines Agency (EMA). *Group of variations including an extension of indication assessment report. 2nd request for supplementary information*. 2020.
13. Wolfersdorf M. Depression und Suizid. 2008. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz: Springer Medizin Verlag.
14. Klonsky ED, May AM, Saffer BY. *Suicide, Suicide Attempts, and Suicidal Ideation*. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016;12:307-30.
15. Seemüller F, Schennach-Wolff R, Obermeier M, Henkel V, Möller HJ, Riedel M. *Does early improvement in major depression protect against treatment emergent suicidal ideation?* *Journal of Affective Disorders*. 2010;124:183-6.
16. U.S. Department of Health and Human Services FaDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Assessment of Abuse Potential of Drugs Guidance for Industry*. 2017. <https://www.fda.gov/media/113988/download>.
17. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. *Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II)*. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(1):22-31.
18. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, et al. *Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I)*. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3).
19. Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, Jaksch W, Messerer B, Schöch H, et al. *S(+)-ketamine : Current trends in emergency and intensive care medicine*. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(9-10):356-66.
20. Doherty T, Wajs E, Melkote R, Miller J, Singh JB, Weber MA. *Cardiac Safety of Esketamine Nasal Spray in Treatment-Resistant Depression: Results from the Clinical Development Program*. *CNS Drugs*. 2020;34(3):299-310.
21. Kasper S, Cubala WJ, Fagiolini A, Ramos-Quiroga JA, Souery D, Young AH. *Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance*. *World J Biol Psychiatry*. 2020:1-15.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-195*. 2019.
23. Prof. Dr. med. Correll C. U. *Protokoll: Patient Characteristics, Validity of Clinical Diagnoses and Outcomes Associated with Suicidality in Inpatients with Symptoms of Depression (OASIS-D)*. 2021.

24. Janssen-Cilag SpA. *Non-interventional Study Protocol. A description of routine treatment pathways in a cohort of patients with major depression and 'active suicidal ideation with intent' in Italy: the ARIANNA observational study.* 2019.
25. Janssen-Cilag SpA. *ClinicalTrials.gov: A Study to Describe Routine Treatment Pathways in Participants With Major Depression and Active Suicidal Ideation With Intent in Italy (ARIANNA)* 2021; [accessed 23.02.2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04463108>.
26. Prof. Dr. med. Correll C. U. Charite University Berlin. *ClinicalTrials.gov: Outcomes Associated With Suicidality in Inpatients With Symptoms of Depression (OASIS-D)* 2021; [accessed 23.02.2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04404309>.
27. Grözinger M. *Elektrokonvulsionstherapie.* Psych up2date. 10(02): Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York; 2016. p. 99-109.
28. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)* 2019; [accessed 13.11.2020]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
29. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
30. Lefebvre CM, Glanville J. *Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision).* 2011.
31. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. *CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* BMJ. 2012;340:c869.
32. Müller MJ, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. *Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.* J Affect Disord. 2000;60(2):137-40.
33. Williams JB, Kobak KA. *Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (SIGMA).* Br J Psychiatry. 2008;192(1):52-8.
34. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change.* The British Journal of Psychiatry. 1979;134(4):382-9.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 55. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. Abschlussbericht. Auftrag A05-20A. Version 1.1* 2010; [accessed 14. Oktober 2020]. Available from: https://www.iqwig.de/download/a05-20a_abschlussbericht_snri_bei_patienten_mit_depressionen.pdf?rev=117386.
36. Weyer G. *Internationale Skalen für Psychiatrie*. In: *Scalarum CIP*, editor. 6. überarbeitete und erweiterte Auflage 2015. Hogrefe Verlag 2015. p. XV, 413.
37. Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C. *Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales*. *Br J Psychiatry*. 1986;148:599-601.
38. Duru G, Fantino B. *The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach*. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1329-35.
39. Janssen Research & Development LLC. *Final Clinical Study Report. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (ASPIRE I)*. 2019.
40. Janssen Research & Development LLC. *Final Clinical Study Report. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (ASPIRE II)*. 2019.
41. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Double-blind, Double-randomization, Placebo-controlled Study of the Efficacy of Intravenous Esketamine in Adult Subjects With Treatment-resistant Depression (ESKETIVTRD2001)*. 2014.
42. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression* 2013; [accessed 14. April 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf.
43. Maust D, Cristancho M, Gray L, Rushing S, Tjoa C, Thase ME. *Psychiatric rating scales*. *Handb Clin Neurol*. 2012;106:227-37.
44. Kearns NP, Cruickshank CA, McGuigan KJ, Riley SA, Shaw SP, Snaith RP. *A comparison of depression rating scales*. *The British Journal of Psychiatry*. 1982;141(1):45-9.
45. Maier W, Philipp M. *Comparative analysis of observer depression scales*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1985;72(3):239-45.

46. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. *A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression.* Int Clin Psychopharmacol. 2004;19(1):1-7.
47. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. *A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder.* Neuropsychobiology. 2004;50(1):57-64.
48. Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desaiyah D, Raskin J, et al. *Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial.* J Clin Psychiatry. 2007;68(11):1707-16.
49. Janssen Research & Development LLC. *Protocol 54135419SUI3001; Phase 3 - AMENDMENT 3 - JNJ-54135419 (esketamine). A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (ASPIRE-1).* 2018.
50. Janssen Research & Development LLC. *Protocol 54135419SUI3002; Phase 3 - AMENDMENT 2 - JNJ-54135419 (esketamine). A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (ASPIRE-2).* 2018.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-172.* 2017.
52. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report.* Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905-17.
53. Madsen T, Erlangsen A, Nordentoft M. *Risk Estimates and Risk Factors Related to Psychiatric Inpatient Suicide-An Overview.* Int J Environ Res Public Health. 2017;14(3).
54. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IA, Sokero TP, Isometsa ET. *Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study.* Am J Psychiatry. 2010;167(7):801-8.
55. Erlemeier N, Wirts M. *Suizidalität und Suizidprävention im Alter.* Schriftenreihe des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend - Stuttgart; Berlin; Köln: Kohlhammer. 2002; Band 212.
56. Isometsa E. *Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why?* Can J Psychiatry. 2014;59(3):120-30.

57. Bretschneider J, Kuhnert R, Hapke U. *Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland*. Journal of Health Monitoring. 2017;2(3):81-8.
58. Cramer AO, van Borkulo CD, Giltay EJ, van der Maas HL, Kendler KS, Scheffer M, et al. *Major Depression as a Complex Dynamic System*. PLoS One. 2016;11(12):e0167490.
59. Cramer AO, Waldorp LJ, van der Maas HL, Borsboom D. *Comorbidity: a network perspective*. Behav Brain Sci. 2010;33(2-3):137-50; discussion 50-93.
60. Pompili M, Baldessarini RJ, Tondo L, Innamorati M, Tatarelli R, Girardi P, et al. *Response to intravenous antidepressant treatment by suicidal vs. nonsuicidal depressed patients*. J Affect Disord. 2010;122(1-2):154-8.
61. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. *The measurement of pessimism: the hopelessness scale*. J Consult Clin Psychol. 1974;42(6):861-5.
62. Beck AT, Steer RA. *BHS, Beck hopelessness scale : manual*. San Antonio, Tex.; New York: Psychological Corp. ; Harcourt Brace Jovanovich; 1988.
63. Greene SM. *Levels of measured hopelessness in the general population*. British Journal of Clinical Psychology. 1981;20(1):11-4.
64. Minkoff K, Bergman E, Beck AT, Beck R. *Hopelessness, depression, and attempted suicide*. Am J Psychiatry. 1973;130(4):455-9.
65. Beck AT, Steer RA, Kovacs M, Garrison B. *Hopelessness and eventual suicide: a 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation*. Am J Psychiatry. 1985;142(5):559-63.
66. Rozjabek HM, Fu DJ, Canuso C, Hartmann H, Jamieson C. *Determining Meaningful Change in Hopelessness Assessed with the Beck Hopelessness Scale in MDD Patients who have Active Suicidal Ideation with Intent*. The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 16TH Annual Scientific Meeting, February 19-21, Washington, DC2020.
67. Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, Franklin JC. *Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies*. Br J Psychiatry. 2018;212(5):279-86.
68. Wolfersdorf M. *Depression und Suizidalität. Neuere klinische Aspekte und Untersuchungsergebnisse*. In: Laux G, editor. Depression 2000. Chapter 13: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2002; 2000. p. 163-81.
69. Dumais A, Lesage AD, Alda M, Rouleau G, Dumont M, Chawky N, et al. *Risk Factors for Suicide Completion in Major Depression: A Case-Control Study of Impulsive and Aggressive Behaviors in Men*. Am J Psychiatry. 2005;162:2116-24.
70. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. *Assessment of Suicidal Intention: The Scale for Suicide Ideation*. Journal of Consulting and Clinical Psychology. 1979;47(2):343-52.

71. McMillan D, Gilbody S, Beresford E, Neilly L. *Can we predict suicide and non-fatal self-harm with the Beck Hopelessness Scale? A meta-analysis.* Psychol Med. 2007;37(6):769-78.
72. Cuijpers P, de Beurs DP, van Spijker BA, Berking M, Andersson G, Kerkhof AJ. *The effects of psychotherapy for adult depression on suicidality and hopelessness: a systematic review and meta-analysis.* J Affect Disord. 2013;144(3):183-90.
73. American Psychiatric Association (APA). *Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Patients With Suicidal Behaviors.* 2003. p. 1-183.
74. Evidera, PPD. *Clinical Outcomes Assessment Evidence Dossier to Support the Use of the Suicidal Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT) - EVA-19547.* 2018.
75. Alphs L, Anand R, Islam MZ, Meltzer HY, Kane JM, Krishnan R, et al. *The international suicide prevention trial (interSePT): rationale and design of a trial comparing the relative ability of clozapine and olanzapine to reduce suicidal behavior in schizophrenia and schizoaffective patients.* Schizophr Bull. 2004;30(3):577-86.
76. Janssen Research & Development LLC. *Subject Questionnaire SIBAT - deutsch.* 2017.
77. Janssen Research & Development LLC. *Assessing the Measurement Properties of the Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT) - Addendum to Clinical Outcomes Assessment Evidence Dossier to Support the Use of the Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT).* . 2019.
78. Alphs L, Williamson D, Turkoz I, Jamieson C, Canuso C, Fu DJ. *Validation of Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT): Intra- and Inter-Rater Reliability.* 2018.
79. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide Protocol 54135419SUI3001; Phase 3.* 2019.
80. Janssen Research & Development LLC *Statistical Analysis Plan A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide Protocol 54135419SUI3002; Phase 3.* 2019.
81. Wolfersdorf M, Schneider B, Schmidtke A. *Suizidalität: ein psychiatrischer Notfall, Suizidprävention: eine psychiatrische Verpflichtung.* 86. Nervenarzt: Springer-Verlag Verlin Heidelberg; 2015. p. 1120-9.
82. American Psychiatric Association (APA). *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder.* 2010. p. 1-152.

83. Janssen Research & Development LLC. *Request for Follow-up Qualification Advice Briefing Document: SIBAT as an Outcome Measure for Clinician-assessed Severity of Suicidality in Clinical Trials*. EDMS-ERI-160267297. 2018.
84. Janssen Research & Development LLC. *Psychometric Analyses Report Validation and Mapping of the Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT) in Subjects at Various Levels of Risk for Suicide. Protocol 54135419SUI0001. Non Drug Study*. 2018.
85. Kliem S, Lohmann A, Mößle T, Brähler E. *German Beck Scale for Suicide Ideation (BSS): psychometric properties from a representative population survey*. BMC Psychiatry. 2017;17(1):389.
86. Greist JH, Gustafson DH, Stauss FF, Rowse GL, Laughren TP, Chiles JA. *A computer interview for suicide-risk prediction*. Am J Psychiatry. 1973;130(12):1327-32.
87. Levine S, Ancill RJ, Roberts AP. *Assessment of suicide risk by computer-delivered self-rating questionnaire: preliminary findings*. Acta Psychiatr Scand. 1989;80(3):216-20.
88. Steer RA, Rissmiller DJ, Ranieri WF, Beck AT. *Dimensions of suicidal ideation in psychiatric inpatients*. Behav Res Ther. 1993;31(2):229-36.
89. EuroQol Group. *EQ-5D-5L: Valuation: Standard value sets 2020*; [accessed 13.11.2020]. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/>.
90. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-74.
91. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
92. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument*. 2019.
93. Hunt SM, McKenna SP. *The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression*. Health Policy. 1992;22(3):307-19.
94. Tuynman-Qua H, de Jonghe F, McKenna SP. *Quality of life in depression scale (QLDS). Development, reliability, validity, responsiveness and application*. Eur Psychiatry. 1997;12(4):199-202.
95. McKenna SP, Hunt SM. *A new measure of quality of life in depression: testing the reliability and construct validity of the QLDS*. Health Policy. 1992;22(3):321-30.
96. Li N, Rozjabek H, Hartmann H, Fu DJ, Canuso C, Jamieson C. *Internal Report: Assessing the meaningful change threshold (MCT) of Quality of Life in Depression Scale (QLDS) using data from two phase 3 studies*. 2021.

97. Janssen Research & Development LLC. *Protocol ESKETINSUI2001; Phase 2a - AMENDMENT INT-5 - JNJ-54135419 (esketamine). A Double-blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide.* 2015.
98. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. A Double-blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. Protocol ESKETINSUI2001; Phase 2a.* 2016.
99. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 6.0.* 2020.
100. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. 2020 [cited 8.10.2020]. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 61 [Internet]. Cochrane, [cited 8.10.2020].
101. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (Aspire I). NCT03039192* 2021; [accessed 09.02.2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03039192>.
102. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. EudraCTR 2016-003990-17.* 2021; [accessed 09.02.2021]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003990-17>.
103. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: 54135419SUI3001: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. NCT03039192* 2021; [accessed 10.02.2021]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03039192>.
104. Janssen-Cilag International NV. *WHO ICTRP: A Study of the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in the Rapid Reduction of Symptoms of Major Depressive Disorder, in Adults at Imminent Risk for Suicide. EUCTR2016-003990-17-HU* 2021; [accessed 10.02.2021]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003990-17-HU>.

105. Janssen-Cilag International NV. *WHO ICTRP: A Study of the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in the Rapid Reduction of Symptoms of Major Depressive Disorder, in Adults at Imminent Risk for Suicide*. EUCTR2016-003990-17-ES 2021; [accessed 10.02.2021]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003990-17-ES>.
106. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide* 2021; [accessed 10.02.2021]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097133>.
107. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide*. EudraCTR: 2016-003992-23 2021; [accessed 10.02.2021]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003992-23>.
108. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide*. NCT03097133 2021; [accessed 10.02.2021]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03097133>.
109. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Participants Who Are Assessed to be at Imminent Risk for Suicide*. NCT02133001 2021; [accessed 10.02.2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02133001?term=NCT02133001&draw=2&rank=1>.
110. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: A Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Participants Who Are Assessed to be at Imminent Risk for Suicide*. NCT02133001 2021; [accessed 10.02.2021]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133001>.
111. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. *Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study*. Am J Psychiatry. 2018;175(7):620-30.

112. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report. A Double-blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. Protocol ESKETINSUI2001 - Phase 2a - JNJ-54135419 (esketamine)*. 2017.
113. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen gepoolte Analyse*. 2021.
114. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie SUI3001*. 2021.
115. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie SUI3002*. 2021.
116. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie SUI2001*. 2021.
117. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Metaanalyse*. 2021.
118. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. *Data Supplement for Canuso et al., Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study*. 2018:1-.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.01.2021	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Esketamin*.mp.	206
2	(Sketamin* or S-Ketamin*).mp.	319
3	("(S)-Ketamin*" or "(S)Ketamin*" or "S(+)-Ketamin*" or "S(+)-Ketamin*").mp.	319
4	Spravato.mp.	2
5	(JNJ-54135419 or JNJ54135419 or JNJ-54135419-AAC or JNJ54135419AAC or JNJ-54135419AAC or JNJ54135419AAC).mp.	2
6	[33643-46-8.rn.]	0
7	"(S)-2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone hydrochloride".mp.	1
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	488
9	MDD.ti,ab.	3.863
10	exp Depressive Disorder, Major/	5.005
11	((depressiv* or unipolar* or affectiv* or mood*) adj3 disorder*).mp.	22.408
12	(depression* or melanchol* or dysthymi*).mp.	80.563
13	9 or 10 or 11 or 12	85.783
14	((psychiatr* or psychosocial) adj6 (emergen* or crisis)).mp.	493
15	((acute or short term or immediate*) adj6 (treatment* or therap* or intervention*)).mp.	70.110
16	exp Suicide/	1.231
17	exp Suicide, Attempted/	426
18	exp Suicidal Ideation/	478
19	(suicid* or parasuicid*).mp.	6.632
20	(self kill* or selfkill* or self poison* or selfpoison* or self destruct* or selfdestruct*).mp.	144
21	(death adj3 (wish* or thought* or desir* or ideation*)).mp.	123
22	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	76.675
23	MDSI.ti,ab. or (13 and 22)	8.702

24	8 and (13 or 22 or 23)	171
25	remove duplicates from 24	103

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.01.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (30)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (29)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Esketamin*.mp.	244
2	(Sketamin* or S-Ketamin*).mp.	586
3	("(S)-Ketamin*" or "(S)Ketamin*" or "S(+)-Ketamin*" or "S(+)-Ketamin*").mp.	586
4	Spravato.mp.	14
5	(JNJ-54135419 or JNJ54135419 or JNJ-54135419-AAC or JNJ54135419AAC or JNJ-54135419AAC or JNJ54135419-AAC).mp.	1
6	33643-46-8.rn.	0
7	"(S)-2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone hydrochloride".mp.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	787
9	MDD.ti,ab.	13.896
10	exp Depressive Disorder, Major/	30.823
11	((depressiv* or unipolar* or affectiv* or mood*) adj3 disorder*).mp.	157.938
12	(depression* or melanchol* or dysthymi*).mp.	421.543
13	9 or 10 or 11 or 12	482.503
14	((psychiatr* or psychosocial) adj6 (emergen* or crisis)).mp.	6.184
15	((acute or short term or immediate*) adj6 (treatment* or therap* or intervention*)).mp.	199.390
16	exp Suicide/	64.270
17	exp Suicide, Attempted/	20.250
18	exp Suicidal Ideation/	7.665
19	(suicid* or parasuicid*).mp.	98.325
20	(self kill* or selfkill* or self poison* or selfpoison* or self destruct* or selfdestruct*).mp.	3.883
21	(death adj3 (wish* or thought* or desir* or ideation*)).mp.	1.388
22	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	304.338
23	MDSI.ti,ab. or (13 and 22)	34.679
24	8 and (13 or 22 or 23)	324

25	randomized controlled trial.pt.	519.987
26	controlled clinical trial.pt.	93.997
27	randomi#ed.ab.	605.068
28	placebo.ab.	214.308
29	clinical trials as topic.sh.	194.144
30	randomly.ab.	348.812
31	trial.ti.	232.626
32	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	1.377.392
33	exp animals/ not humans.sh.	4.772.383
34	32 not 33	1.270.265
35	randomized controlled trial.pt.	519.987
36	randomi#ed.mp.	915.593
37	placebo*.mp.	235.652
38	35 or 36 or 37	986.637
39	24 and 34	80
40	24 and 38	82
41	39 or 40	88
42	limit 41 to (english or german)	87
43	remove duplicates from 42	79

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.01.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (29)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp esketamine/	693
2	Esketamin*.mp.	729
3	(Sketamin* or S-Ketamin*).mp.	1.494
4	("(S)-Ketamin*" or "(S)Ketamin*" or "S(+)-Ketamin*" or "S(+)-Ketamin*").mp.	1.491
5	Spravato.mp.	34
6	(JNJ-54135419 or JNJ54135419 or JNJ-54135419-AAC or JNJ54135419AAC or JNJ-54135419AAC or JNJ54135419-AAC).mp.	2
7	33643-46-8.rn.	569
8	"(S)-2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone hydrochloride".mp.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	1.987
10	MDD.ti,ab.	20.828
11	exp major depression/	66.525
12	((depressiv* or unipolar* or affectiv* or mood*) adj3 disorder*).mp.	133.551
13	(depression* or melanchol* or dysthymi*).mp.	708.438
14	10 or 11 or 12 or 13	750.741
15	((psychiatr* or psychosocial) adj6 (emergen* or crisis)).mp.	7.116
16	((acute or short term or immediate*) adj6 (treatment* or therap* or intervention*)).mp.	282.069
17	exp suicide/	56.426
18	exp suicide attempt/	33.100
19	exp suicidal ideation/	22.423
20	(suicid* or parasuicid*).mp.	135.571
21	(self kill* or selfkill* or self poison* or selfpoison* or self destruct* or selfdestruct*).mp.	5.734
22	(death adj3 (wish* or thought* or desir* or ideation*)).mp.	1.912
23	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	425.267
24	MDSI.ti,ab. or (14 and 23)	63.542
25	9 and (14 or 23 or 24)	762

26	random*.tw.	1.621.613
27	placebo*.mp.	468.073
28	double-blind*.tw.	216.918
29	26 or 27 or 28	1.881.104
30	25 and 29	240
31	30 not Medline.cr.	224
32	limit 31 to (english or german)	224
33	remove duplicates from 32	165

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Datum der Suche	04.01.2021
Suchstrategie	ESKETAMINE OR S-KETAMINE OR (S)-KETAMINE OR (S)KETAMINE OR S(+)-KETAMINE OR S(+)KETAMINE OR KETANEST OR SPRAVATO OR JNJ-54135419 OR JNJ54135419 OR (JNJ 54135419)
Treffer	425 (Registereinträge)

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	04.01.2021
Suchstrategie	ESKETAMINE OR "S-KETAMINE" OR "(S)-KETAMINE" OR "(S)KETAMINE" OR "S(+)-KETAMINE" OR "S(+)KETAMINE" OR KETANEST OR JNJ-54135419 OR JNJ54135419 OR "JNJ 54135419"
Treffer	68 (Registereinträge)

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Eingabeoberfläche	Standard Search
Datum der Suche	04.01.2021
Suchstrategie	ESKETAMINE OR S-KETAMINE OR KETAMINE OR S AND KETAMINE OR KETANEST OR JNJ-54135419 OR JNJ54135419 OR JNJ 54135419
Treffer	1.850 ^a
a: Das ICTRP Search Portal ermöglicht aufgrund von technischen Limitationen keine Suche nach Termen mit Klammern oder Pluszeichen. Aufgrund dessen muss eine weniger eingeschränkte Suche (Suchterm KETAMINE) durchgeführt werden, bei der bedeutend mehr Treffer identifiziert werden (vgl. Abschnitt 4.2.3)	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Alphs L., Canuso C., Williamson D., Lane R., Wilcox M.. 2016. <i>Evaluating changes in factors associated with suicidal thinking using the suicide ideation and behavior assessment tool (SIBAT)</i> . <i>Neuropsychopharmacology</i> , 41(Supplement 1): S189.	Publikationstyp
2	Canuso C., Fu D.J., Ionescu D.F., Lane R., Lim P., Hough D., Drevets W., Manji H. 2019. <i>Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in adult patients with major depressive disorder at imminent risk for suicide: Results from the phase 3 program</i> . <i>Neuropsychopharmacology</i> , 44(Supplement 1): 454.	Publikationstyp
3	Canuso C., Singh J., Fedgchin M., Alphs L., Lane R., Lim P., Pinter C., Manji H., Drevets W.. 2017. <i>Persevere: A study of esketamine for the reduction of the symptoms of major depressive disorder, including suicidal ideation, in subjects assessed to be at imminent risk for suicide</i> . <i>Biological Psychiatry</i> , 81(10 Supplement 1): S31.	Publikationstyp
4	Canuso C., Singh J., Fedgchin M., Alphs L., Lane R., Pinter C., Drevets W.. 2015. <i>A novel study design to evaluate the rapid reduction of the symptoms of major depressive disorder, including suicidal ideation, in subjects assessed to be at imminent risk for suicide</i> . <i>Neuropsychopharmacology</i> , 40(SUPPL. 1): S480.	Publikationstyp
5	Canuso C., Singh J.B., Fedgchin M., Alphs L., Lane R., Lim P., Pinter C., Manji H., Drevets W.. 2016. <i>Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of major depressive disorder, including suicidal ideation, in patients assessed to be at imminent risk for suicide: A proof-of-concept study</i> . <i>Neuropsychopharmacology</i> , 41(Supplement 1): S370.	Publikationstyp
6	Canuso C.M., Singh J., Fedgchin M., Alphs L., Lane R., Pinter C., Manji H., Drevets W.. 2016. <i>Esketamine for the rapid reduction of the symptoms of major depressive disorder, including suicidal ideation, in subjects assessed to be at imminent risk for suicide</i> . <i>Biological Psychiatry</i> , 79(9 SUPPL. 1): 207S.	Publikationstyp
7	Diekamp B., Borentain S., Fu D.J., Murray R., Heerlein K., Zhang Q., Schule C., Mathews M. 2020. <i>P. 743 Effect of benzodiazepines on esketamine nasal spray for treating patients with major depressive disorder with active suicidal ideation and intent</i> . <i>European Neuropsychopharmacology</i> , 40(Supplement 1): S420.	Publikationstyp

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
8	Fu D.J., Canuso C.M., Ionescu D.F., Li X., Lane R., Lim P., Hough D., Drevets W., Manji H.. 2019. <i>P. 323 Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients at imminent risk for suicide: aspire-1 study.</i> European Neuropsychopharmacology, 29(Supplement 6): S231.	Publikationstyp
9	Ionescu D.F., Canuso C.M., Fu D.J., Qiu X., Lane R., Lim P., Hough D., Drevets W., Manji H.. 2019. <i>P. 607 Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients at imminent risk for suicide: SPIRE-2 study.</i> European Neuropsychopharmacology, 29(Supplement 6): S414.	Publikationstyp
10	Nash A., Turkoz I., Fu D.-J., Ionescu D., Daly E., Canuso C. 2019. <i>Esketamine nasal spray for rapid reduction of symptoms of major depressive disorder in adult patients at imminent risk for suicide: A post-hoc analysis of north American subjects.</i> Neuropsychopharmacology, 44(Supplement 1): 127.	Publikationstyp
11	Vieira, Flavia, Correia-Melo, Fernanda S, Santos-Lima, Cassio, Souza-Marques, Breno, Leal, Gustavo C, Jesus-Nunes, Ana Paula, Mello, Rodrigo P, Caliman-Fontes, Ana Teresa, Bandeira, Igor D, Marback, Roberta F, Telles, Manuela, Argolo, Felipe C, Lins-Silva, Daniel H, Echegaray, Mariana V F, Beanes, Grazielle, Araujo-de-Freitas, Lucas, Silva, Samantha S, Cardoso, Taiane de A, Kapczinski, Flavio, Turecki, Gustavo, Lacerda, Acioly L T, Quarantini, Lucas. 2020. <i>Ketamine and Esketamine augmentation for suicidal ideation: A randomized, double-blinded clinical trial.</i> General hospital psychiatry.	Intervention
12	Yieh L., Hibar D., Canuso C., Kolb H., Furey M., Saad Z.. 2017. <i>Relationship of the kynurenine pathway to the improvement of depression in esketamine-treated subjects with major depressive disorder at imminent risk for suicide.</i> Neuropsychopharmacology, 43(Supplement 1): S533.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT03450499	Koirala Institute of Health Sciences. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Analgesia Effects of Intravenous Ketamine After Spinal Anesthesia for Non-elective Cesarean Section. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450499	Population
2	NCT03860831	Ain Shams University. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Intranasal Ketamine and Midazolam Mixture for Procedural Sedation in Children With Mental Disabilities. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860831	Population
3	NCT03414879	Ain Shams University. 2019 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Ketamine Versus Lidocaine Nebulization for Awake Fiberoptic Intubation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414879	Population
4	NCT04576975	Ain Shams University Ministry of Health K. 2020 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Ketamine Infusion vs Dexmedetomidine Infusion in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04576975	Population
5	NCT02916927	Alameda HS. 2020 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Intravenous Sub-dissociative Dose Ketamine Injection Versus Infusion for Analgesia in the Emergency Department. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916927	Population
6	NCT04123652	Allevio Pain MC. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Ambulatory Infusions of Lidocaine and Ketamine for Management of Chronic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04123652	Population
7	NCT03619785	Andrew AHOH. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: US-guided SAPB for Rib Fractures in the ED. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619785	Population
8	NCT03421275	Anna Meuronen MHDohaU. 2020 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Intranasal Esketamine and Fentanyl for Pain in Minor Trauma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421275	Population
9	NCT03714919	Arlyne Thung Nationwide Children's Hospital. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study: a Non-opioid Technique for Postoperative Adenoidectomy Pain Relief in Pediatric Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714919	Population
10	NCT00354029	Asker & Baerum Hospital. 2011 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Effect of Perioperative i.v. Low-dose S(+) Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354029	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT01925898	Assaf-Harofeh Medical Center. 2014 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Clinical Trial of Oral Midazolam Versus Oral Ketamine for Sedation During Laceration Repair. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925898	Population
12	NCT02892916	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Ministry of Health F. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Ketamine and Postoperative Cognitive Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892916	Population
13	NCT02455609	Assiut University. 2015 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Intrathecal Ketamine, Dexmedetomidine and Both With Bupivacaine for Postoperative Abdominal Cancer Surgery Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455609	Population
14	NCT02462174	Assiut University. 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Topical Ketamine Versus Caudal Ketamine for Postoperative Analgesia in Children Undergoing Inguinal Herniotomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462174	Population
15	NCT02651792	Assiut University. 2016 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Ketamine-Propofol Versus Pethidine- Propofol in ERCP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651792	Population
16	NCT03018301	Assiut University. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Intravenous Ketamine and Postoperative Pain Following Cesarean Section. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018301	Population
17	NCT02514980	Assiut University. 2017 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Infra-orbital Nerve Block for Post Operative Analgesia in Children Undergoing Cleft Lip Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514980	Population
18	NCT02462681	Assiut University. 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Ketamine as Adjunctive Analgesic With Bupivacaine in Paravertebral Analgesia for Breast Cancer Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462681	Population
19	NCT03344393	Assiut University. 2017 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Effect of Intraoperative IV Ketamine on Postoperative Morphine Consumption During Intestinal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344393	Population
20	NCT02720406	Assiut University. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Topical Ketamine Analgesia in Children Undergoing Tonsillectomy: a Clinical and Serum Level Assays Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720406	Population
21	NCT03647579	Assiut University. 2019 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Dexmedetomidine Versus Midazolam Added to Ketamine in Pediatric Patients Undergoing Bone Marrow Aspiration and Biopsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647579	Population
22	NCT03133780	Assiut University. 2020 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Sedation During Spinal Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133780	Population
23	NCT04321746	Assiut University. 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: The Effect of Ketamine on Postoperative Cognitive Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04321746	Population
24	NCT03248648	Assiut University Ghada Mohammed AboelFadl Abualauon Elbiblawy. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Intra-articular Neostigmine Versus Ketamine for Postoperative Analgesia in Arthroscopic Knee Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248648	Population
25	NCT02499341	Attikon H. 2015 Jul 16. ClinicalTrials.gov: A Comparison Study Between Ketamine Versus Tramadol for Pain Management After Major Upper Abdominal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499341	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
26	NCT02801292	Augusta University. 2016 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Ketamine as an Adjuvant Therapy for Acute Vaso Occlusive Crisis in Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02801292	Population
27	NCT01480765	Barts & The London NHS Trust. 2012 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Preventing Pain After Heart Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480765	Population
28	NCT00768430	Baylor College of Medicine Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2014 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Optimization of IV Ketamine for Treatment Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768430	Population
29	NCT00419003	Baylor College of Medicine National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression National Center for Research Resources (NCRR). 2019 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Research Study for Major Depressive Disorder: Investigation of Glutamate Medications. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00419003	Population
30	NCT04657107	Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital China Health Promotion Foundation Beijing Haidian Maternal and Child Health Hospital Obstetrics & Gynecology Hospital of Fudan University Fourth Hospital of Shijiazhuang City Changzhi Maternal and Child Health Ho. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of S-ketamine in Elective Cesarean Section. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657107	Population
31	NCT03086148	Beijing TH. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Ketamine and Postoperative Depressive Symptom-PASSION. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086148	Population
32	NCT04425473	Beijing TH. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Esketamine and Perioperative Depressive Symptoms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425473	Population
33	NCT01089361	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Immunomodulatory Properties of Ketamine in Sepsis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089361	Population
34	NCT03962725	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2020 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Avoiding Neuromuscular Blockers to Reduce Complications. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03962725	Population
35	NCT04209296	Brain and Cognition Discovery Foundation. 2020 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Chart Review of Patients Undergoing Ketamine Infusions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209296	Population
36	NCT01591382	Brigham and Women's Hospital. 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Ketamine for Postoperative Pain in Opioid Dependent Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591382	Population
37	NCT03090776	Brigham and Women's Hospital National Institutes of Health (NIH) National Institute of General Medical Sciences (NIGMS). 2019 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Prevention of Post Mastectomy With Intraoperative Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090776	Population
38	NCT01538745	Brooke Army Medical Center U.S.. 2013 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Low Dose Ketamine (LDK) Versus Morphine for Acute Pain Control in the Emergency Department. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538745	Population
39	NCT03640468	Cairo University. 2018 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Lidocaine as an Adjuvant for Ketamine in Induction of Anesthesia in Septic Shock Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03640468	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT03844984	Cairo University. 2019 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Lidocaine-Ketamine Versus Ketamine for Induction of Anesthesia in Septic Shock Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844984	Population
41	NCT04689217	Cairo University. 2020 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Intrathecal Nalbuphine is a Comparable Safer Alternative to Fentanyl for Intraoperative Pain Management During Uterine Exteriorization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04689217	Population
42	NCT02489630	Carilion Clinic Virginia Polytechnic Institute and State University University of Memphis. 2015 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Low Dose Ketamine as an Adjunct to Opiates for Acute Pain in the Emergency Department. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489630	Population
43	NCT04176419	Case Comprehensive Cancer Center. 2020 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Perioperative Analgesia on Postoperative Opioid Usage and Pain Control in H&N Cancer Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176419	Population
44	NCT04179266	CCH Pharmaceuticals Danish Headache Center. 2019 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Effect of Ketamine Intranasal Spray in Treatment of Chronic Cluster Headache. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179266	Population
45	NCT02252432	Cedars-Sinai Medical Center. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: The Effects of Ketamine and Methadone on Postoperative Pain for Laminectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252432	Population
46	NCT02442739	Cedars-Sinai Medical Center National Cancer Institute (. 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Preventing Depression in Patients Undergoing Treatment for Pancreatic or Head and Neck Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442739	Population
47	NCT03407872	Celon Pharma SA National Center for Research and Development P. 2018 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407872	Population
48	NCT03965858	Celon Pharma SA National Center for Research and Development P. 2020 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965858	Population
49	NCT03965871	Celon Pharma SA National Center for Research and Development P. 2020 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Treatment-resistant Bipolar Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965871	Population
50	NCT03816592	Centre Hospitalier Univ. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Opioid Free Anaesthesia in Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816592	Population
51	NCT02299440	Centre Hospitalier Univ. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Effects of Ketamine in the Acute Phase of Suicidal Ideation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299440	Intervention
52	NCT02421913	Centro MC. 2015 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy of S(+)-Ketamine Administered as a Continuous Infusion for the Control of Postoperative Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421913	Population
53	NCT03829124	Chang Gung MH. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Comparison of Ketamine Combine Propofol vs Propofol Anesthesia in Schizophrenia Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829124	Population
54	NCT02778880	Children's Hospital Medical Center C. 2020 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Pain Reduction With Intranasal Medications for Extremity Injuries. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778880	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
55	NCT02611921	Children's Hospital Medical Center CRSICWR. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Study of Intranasal Ketamine for Social Impairment in Autism Spectrum Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611921	Population
56	NCT00252122	Children's Hospital of Philadelphia. 2009 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Pilot Study on the Effects of Intravenous Ketamine on Acute Pain Crisis in Patients With Sickle Cell Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252122	Population
57	NCT04303325	China Medical University C. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Effect of Esketamine on Postoperative Depression and Gut Microbiota Bispectral Index Data of Depression Patients Undergoing Breast Cancer Operation (ESPOD-BI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303325	Population
58	NCT03596424	Ciuss de L'Est de l'Île de Montréal. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Dexmedetomidine and Ketamine in VATS Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596424	Population
59	NCT01938079	Columbia University. 2016 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Alterations During ECMO. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938079	Population
60	NCT01558063	Columbia University National Institute of Mental Health (NIMH). 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Ketamine in the Treatment of Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558063	Population
61	NCT00595530	Connecticut Children's Medical Center. 2019 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Low-Dose Ketamine Infusion for Children With Sickle Cell Disease-Related Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00595530	Population
62	NCT02602743	Cukurova University. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Propofol-Ketamine vs Remifentanyl-Ketamine for Sedation in Pediatric Patients Undergoing Colonoscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602743	Population
63	NCT02962999	Cukurova University. 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Effect Of Ketamine Infusion In Patients With COPD Applied One Lung Ventilation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962999	Population
64	NCT04459377	Dalarna County Council SUUC/CRDS. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Ketamine Analgesia in Third Molar Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04459377	Population
65	NCT03431285	Dammam University. 2018 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Acute Painful Crisis in Sickle Cell Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431285	Population
66	NCT04216888	Dan Iosifescu Nathan Kline Institute for Psychiatric Research. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Biomarkers of Response to Ketamine in Depression: MRI and Blood Assays Before and After Open Label Intranasal Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216888	Population
67	NCT03375671	David Barbic St Paul's Emergency Department Research Fund Centre for Health Evaluation and Outcome Sciences (CHÉOS) University of British Columbia. 2020 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Rapid Agitation Control With Ketamine in the Emergency Department. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375671	Population
68	NCT00749203	Dennis Charney United States Department of Defense Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2018 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Ketamine as a Rapid Treatment for Post-traumatic Stress Disorder (PTSD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749203	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
69	NCT04562779	Denver Health and Hospital Authority. 2020 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Inpatient Single Dose Interventions for Alcohol Use Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562779	Population
70	NCT02636218	Dr.Andrew Baker Defence Research and Development Canada St.Michael's Hospital T. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Ketamine Infusion in Neurologic Deficit. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636218	Population
71	NCT03751423	Dr.Marie Eve Sophie Bussiere-Cote Queen's University. 2020 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Intravenous Ketamine for Pain Control During First Trimester Surgical Abortion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751423	Population
72	NCT02063620	Duzce University. 2019 Apr 22. ClinicalTrials.gov: The Effect of Anesthetic Agents Management on ECG Changes of Patients Who Were Operated Under RIVA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063620	Population
73	NCT01524237	Eli Lilly and Company. 2013 Aug 2. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2979165 and LY2140023 in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524237	Population
74	NCT03408340	Emory University. 2020 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Paravertebral Nerve Blocks in Neonates. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03408340	Population
75	NCT03146806	Emory University. 2020 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Intranasal (NAS) Ketamine for Cancer Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146806	Population
76	NCT03264430	Esam Eldin Mohamed Abdalla Assiut University. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Adding Ketamine to Low Dose Bupivacaine in Saddle Block for Perianal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264430	Population
77	NCT03017248	Faculty of Medicine S. 2017 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Low-dose Ketamine for Acute Pain in the Emergency Department. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017248	Population
78	NCT04365686	Fayoum University Hospital. 2020 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Smooth Extubation With Ketofol for Induction of General Anesthesia in Laparoscopic Drilling of Polycystic Ovary. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04365686	Population
79	NCT02782429	Flavia orange Rebeca Gonelli Albanez da Cunha Andrade Instituto Materno Infantil Prof.Fernando Figueira. 2016 Mai 25. ClinicalTrials.gov: The Role of Ketamine in Preventing Cognitive Dysfunctions in Postoperative Period of Cardiac Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782429	Population
80	NCT03525821	Fondation L. 2020 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Intranasal Ketamine and Fracture Reduction in Pediatric Emergencies (KETAPED). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525821	Population
81	NCT04360070	Fraser H. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: The Application of Ketamine for Sedation in Patients With Cardiac Arrest. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04360070	Population
82	NCT02908945	Fraser Health University of British Columbia. 2017 Jun 22. ClinicalTrials.gov: The Effect of Ketamine on the WAVCNS Index During General Anesthesia: A Feasibility Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908945	Population
83	NCT02571491	Fundaci ̄ Sant Joan de D ̄ Instituto de Salud Carlos III. 2015 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Efficacy of Ketamine in Pediatric Patients With Idiopathic Scoliosis After Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571491	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	NCT03756961	Göteborg University. 2020 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Effects of an Opioid Free/Sparing Care Pathway for Patients Undergoing Obesity Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756961	Population
85	NCT00471445	Gary Morrow National Cancer Institute (NCI) University of Rochester. 2015 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Topical Amitriptyline and Ketamine Cream in Treating Peripheral Neuropathy Caused by Chemotherapy in Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471445	Population
86	NCT03096444	Gil Yosipovitch University of Miami. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Antipruritic Effect of Topical Ketamine, Amitriptyline, and Lidocaine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096444	Population
87	NCT04667936	Goethe University. 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Sedation in COVID-19 ARDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667936	Population
88	NCT04037085	Grace Lim MMUoP. 2020 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Ketamine to Improve Recovery After Cesarean Delivery - Part 1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04037085	Population
89	NCT04436250	Grand Hospital dC. 2020 Nov 6. ClinicalTrials.gov: ESKETamine for FIBromyalgia Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04436250	Population
90	NCT03249025	Hamilton Health Sciences Corporation. 2017 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Lidocaine-Ketamine for Management of Chronic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249025	Population
91	NCT01951911	Haukeland University Hospital. 2017 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Ketamine in Malignant Neuropathic Pain Relief. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951911	Population
92	NCT02967640	Helse Møre og Romsdal HF. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Does Subacromial Injection With Glutamate Receptor Antagonist, Ketamine, Attenuate Pain in Rotator Cuff Tendinopathy?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967640	Population
93	NCT02103881	Hennepin Healthcare Research Institute. 2017 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Ketamine Versus Haloperidol for Severe Agitation Outside the Hospital. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103881	Population
94	NCT01823328	Hennepin Healthcare Research Institute. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Ketamine Versus Etomidate for Rapid Sequence Intubation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823328	Population
95	NCT00129597	Hospices Civils dL. 2007 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Effect of Ketalar to Prevent Postoperative Chronic Pain After Mastectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129597	Population
96	NCT03753737	Hospices Civils dL. 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Personality Disorders and Substance Use Disorders in a Sexual Context in the Man Having Sex With Other Men Population. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753737	Population
97	NCT03915938	Hospital de Clinicas de Porto Alegre. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Ketamine's Effect Changes the Cortical Electrophysiological Activity Related to Semantic Affective Dimension of Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915938	Population
98	NCT02515422	Huseyin Aksoy Kayseri Education and Research Hospital. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous Wound Infiltration of Ketamine or Bupivacaine Pain Perception After Cesarean Section. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515422	Population
99	NCT00209885	Hvidovre University Hospital. 2005 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Optimal Multimodal Analgesia in Laparoscopic Cholecystectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00209885	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
100	NCT00209872	Hvidovre University Hospital. 2007 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Optimal Multimodal Analgesia in Abdominal Hysterectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00209872	Population
101	NCT01880593	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2018 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Ketamine Plus Lithium in Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880593	Population
102	NCT02643979	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Ketamine and Propofol Combination Versus Propofol for Upper Gastrointestinal Endoscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643979	Population
103	NCT01296347	Imperial College Healthcare NHS Trust National Institute for Health Research UK. 2019 Sep 4. ClinicalTrials.gov: Low Dose Perioperative IV Ketamine for Chronic Post-surgery Pain Prevention. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296347	Population
104	NCT02256358	Inje University. 2014 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Comparison of Effects of Intravenous Midazolam and Ketamine on Emergence Agitation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256358	Population
105	NCT02150759	Inje University. 2019 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Dexmedetomidine-ketamine in Femur Proximal Fracture Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02150759	Population
106	NCT01827020	Inonu University. 2013 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Ketamine Addition to Lidocaine in Rhinoplasty. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827020	Population
107	NCT01870219	Inonu University. 2013 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Effects of Sevoflurane and Ketamine on QT in Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870219	Intervention
108	NCT02267980	Inonu University. 2014 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Effect of the Addition of Ketamine to Sevoflurane Anesthesia in Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267980	Population
109	NCT02819375	Inonu University. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Comparison of Propofol, Propofol-remifentanyl and Propofol-ketamine Anesthesia During Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819375	Population
110	NCT02049411	Instituto Mexicano del Seguro Social National Polytechnic Institute. 2014 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Ketamine and Changes of the Short Portable Mental Status Questionnaire. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049411	Population
111	NCT01807429	Isfahan University of Medical Sciences. 2013 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Is Analgesic Effect of Low Dose Ketamine-midazolam the Same as Morphine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807429	Population
112	NCT03349216	Isfahan University of Medical Sciences. 2017 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Bier's Block Versus Systemic Analgesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349216	Population
113	NCT03499886	Isfahan University of Medical Sciences. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Low-Dose Intravenous Ketamine Bolus Versus Conventional Technique. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499886	Population
114	NCT04220489	Jacques E.Chelly University of Pittsburgh. 2020 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Perioperative Ketamine in Opioid-Tolerant Patients Undergoing Lumbar Spine Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04220489	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
115	NCT00548964	James Murrrough Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2014 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Continuation Ketamine in Major Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548964	Population
116	NCT02918318	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Japanese Participants With Treatment Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918318	Population
117	NCT01780259	Janssen Research & Development L. 2013 Aug 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780259	Population
118	NCT01980303	Janssen Research & Development L. 2014 Jan 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Pharmacokinetics of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Japanese and Caucasian Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980303	Population
119	NCT02060929	Janssen Research & Development L. 2014 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Intranasal Esketamine Administered With and Without a Nasal Guide on the Intranasal Device. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060929	Population
120	NCT02129088	Janssen Research & Development L. 2014 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Esketamine in Healthy Elderly and Adult Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129088	Population
121	NCT02094378	Janssen Research & Development L. 2014 Okt 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Intranasal Esketamine on Cognitive Functioning in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094378	Population
122	NCT02228239	Janssen Research & Development L. 2014 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effects of Esketamine on Safety of On-road Driving in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228239	Population
123	NCT02343289	Janssen Research & Development L. 2015 Sep 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Absolute Bioavailability of Intranasal and Oral Esketamine and the Effects of Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Intranasal Esketamine in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343289	Population
124	NCT02154334	Janssen Research & Development L. 2015 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effects of Allergic Rhinitis and Co-administration of Mometasone or Oxymetazoline on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154334	Population
125	NCT02674295	Janssen Research & Development L. 2016 Sep 2. ClinicalTrials.gov: A Mass Balance Study With a Microtracer Dose of 14C-esketamine in Healthy Male Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674295	Population
126	NCT02568176	Janssen Research & Development L. 2017 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Intranasal Esketamine and Its Effects on the Pharmacokinetics of Orally-Administered Midazolam and Bupropion in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568176	Population
127	NCT02345148	Janssen Research & Development L. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Elderly and and Healthy Younger Adult Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345148	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
128	NCT02857777	Janssen Research & Development L. 2017 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Elderly Japanese, and Healthy Younger Adult Japanese Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857777	Population
129	NCT02682225	Janssen Research & Development L. 2017 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Crossover Study to Evaluate the Abuse Potential of Intranasal Esketamine Compared to Racemic Intravenous Ketamine in Nondependent, Recreational Drug Users. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682225	Population
130	NCT02611505	Janssen Research & Development L. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611505	Population
131	NCT03298906	Janssen Research & Development L. 2017 Dez 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Ticlopidine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298906	Population
132	NCT02737605	Janssen Research & Development L. 2018 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of Esketamine on Cardiac Repolarization in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737605	Population
133	NCT02846519	Janssen Research & Development L. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Han Chinese, Korean, Japanese, and Caucasian Participants and the Effects of Rifampin on the Pharmacokinetics of Intranasally Administered Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846519	Population
134	NCT02606084	Janssen Research & Development L. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606084	Population
135	NCT02919579	Janssen Research & Development L. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of a Single-Dose and Repeat-Administration of Intranasal Esketamine on On-Road Driving in Participants With Major Depressive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919579	Population
136	NCT03808259	Janssen Research & Development L. 2019 Sep 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Different Modes of (S) Ketamine Administration in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808259	Population
137	NCT03829579	Janssen Research & Development L. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Pre-Approval Access to Esketamine Nasal Spray for the Treatment of Treatment-Resistant Depression (TRD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829579	Population
138	NCT02417064	Janssen Research & Development L. 2020 Mai 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417064	Population
139	NCT02497287	Janssen Research & Development L. 2020 Mai 6. ClinicalTrials.gov: A Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497287	
140	NCT02422186	Janssen Research & Development L. 2020 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422186	Population
141	NCT02493868	Janssen Research & Development L. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493868	Population
142	NCT01627782	Janssen Research & Development L. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Ketamine in Patients With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627782	Population
143	NCT01640080	Janssen Research & Development L. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: A Study of the Efficacy of Intravenous Esketamine in Adult Patients With Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640080	Intervention
144	NCT02418585	Janssen Research & Development L. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418585	Population
145	NCT01998958	Janssen Research & Development L. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998958	Population
146	NCT04300621	Janssen Research & Development L. 2020 Sep 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Different Oral Thin Film (S)-Ketamine Formulations for Sublingual Administration in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300621	Population
147	NCT04282746	Janssen Research & Development L. 2020 Sep 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Sublingually Administered (S)-Ketamine Oral Solution in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282746	Population
148	NCT03185819	Janssen Research & Development L. 2020 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Pediatric Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185819	Population
149	NCT02782104	Janssen Research & Development L. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: A Long-term Safety Study of Esketamine Nasal Spray in Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782104	Population
150	NCT04599855	Janssen Research & Development L. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Esketamine Nasal Spray, Administered as Monotherapy, in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599855	Population
151	NCT03434041	Janssen Research & Development L. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434041	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
152	NCT03852160	Janssen-Cilag International NV. 2019 Nov 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Esketamine Nasal Spray Plus a New Standard-of-care Oral Antidepressant or Placebo Nasal Spray Plus a New Standard-of-care Oral Antidepressant in Adult and Elderly Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852160	Population
153	NCT04338321	Janssen-Cilag International NV. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338321	Population
154	NCT04476446	Janssen-Cilag SA. 2020 Dez 28. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access Protocol for Esketamine Treatment in Participants With Treatment Resistant Depression (TRD) Who do Not Have Other Treatment Alternatives. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04476446	Population
155	NCT02866071	Jason McMullan University of Cincinnati. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Intranasal Ketamine as an Adjunct to Fentanyl for the Prehospital Treatment of Acute Traumatic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866071	Population
156	NCT00488787	Javelin P. 2008 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Intranasal Ketamine for the Treatment of Postoperative Dental Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00488787	Population
157	NCT00520104	Javelin P. 2008 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Determination of Drug Interactions of Certain Nasal Medications With Intranasal Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520104	Population
158	NCT00662883	Javelin P. 2008 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Assessing the Effects of a Nasal Corticosteroid on PMI-150 (Intranasal Ketamine). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662883	Population
159	NCT02925858	Jewish General Hospital. 2019 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Effect of Ketamine on Analgesia Post-Cardiac Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925858	Population
160	NCT02117401	Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co. L. 2014 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Prospective, Multi-center, Randomized Controlled Study of Muscle Relaxation Effect and Safety of Mivacurium Chloride in Pediatric Surgery Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117401	Population
161	NCT01165294	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research. 2010 Aug 6. ClinicalTrials.gov: The Effect of Ketamine on Attentiveness. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165294	Population
162	NCT01101659	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research. 2014 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Ketamine Challenge Study With JNJ-40411813. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101659	Population
163	NCT01325493	Julia Finkel Children's National Research Institute. 2016 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Low Dose Ketamine Study on Opioid Tolerance and Hyperalgesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325493	Population
164	NCT01504659	Juvenile Bipolar Research Foundation. 2017 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Intranasal Ketamine In the Treatment of Pediatric Bipolar Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504659	Population
165	NCT02732132	Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital. 2016 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Comparison of the Sedation During Endoscopy in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732132	Population
166	NCT02839928	Kaplan Medical Center. 2016 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Nasal Ketamine for Minor Procedures in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839928	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
167	NCT04628559	Karadeniz Technical University. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Comparison of the Perioperative Effects of Dexmedetomidine and Ketamine Sedation in Septorhinoplasty Operations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04628559	Population
168	NCT04656886	King's College London Johnson & Johnson. 2020 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Ketamine's Actions on Rumination Mechanisms as an Antidepressant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04656886	Population
169	NCT02543385	KK Women's and Children's Hospital. 2015 Sep 7. ClinicalTrials.gov: S Ketamine Use in Total Abdominal Hysterectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543385	Population
170	NCT03231683	KK Women's and Children's Hospital. 2017 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Use of S+Ketamine During Target-Controlled Intravenous Anaesthesia After Abdominal Hysterectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03231683	Population
171	NCT03947099	Klarisana Physician Services. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Ketamine Infusion Therapy for the Treatment of PTSD in Paramedics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03947099	Population
172	NCT02109510	Korea University. 2014 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Comparative Study of Nonintubated Anesthesia Versus Intubated General Anesthesia in Single Port Thoracoscopic Bullectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109510	Population
173	NCT02828566	Lawson Health Research Institute. 2017 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Intranasal Ketamine for Procedural Sedation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828566	Population
174	NCT02402868	Lawson Health Research Institute. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Intranasal Versus Intravenous Ketamine for Procedural Sedation in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402868	Population
175	NCT03389022	Lithuanian University of Health Sciences. 2018 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Postoperative Pain in Bariatric Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389022	Population
176	NCT04283058	Loma Linda University Sarah Capalla Ebony Hillery Kaushik Mukherjee Timothy Lee. 2020 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Low Dose Ketamine Infusion for the Treatment of Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04283058	Population
177	NCT03049930	Loyola University. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Intraoperative Low-dose Ketamine Infusion as the Main Analgesic in Burn Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049930	Population
178	NCT01506921	Lund University. 2012 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Racemic Ketamine Versus S-ketamine With Arterial Spin Labeling (ASL)-MRI in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01506921	Population
179	NCT02920528	Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center Air Force Research Laboratory. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Subdissociative Dose Ketamine for Treatment of Acute Pain in Subjects With Chronic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920528	Population
180	NCT03425734	Mai Madkour Cairo University. 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: The Effect of Dexmedetomidine on Kidney Perfusion in Paediatric Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425734	Population
181	NCT01339065	Makerere University. 2011 Apr 20. ClinicalTrials.gov: The Effect of Ketamine on Production of Inflammatory Markers in Post Operative Patients in Mulago Hospital. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339065	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
182	NCT02434939	Makerere University. 2016 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Low-dose Ketamine vs Morphine for Vaso-occlusive Crisis in Sicklers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02434939	Population
183	NCT03793075	Mansoura University Hospital. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Ketamine Versus Propofol Effect on the Immune-mediator Response for Abdominal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793075	Population
184	NCT04480918	Mark Niciu University of Iowa. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: University of Iowa Interventional Psychiatry Service Patient Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04480918	Population
185	NCT02532153	Massachusetts General Hospital. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: The Impact of Ketamine on the Reward Circuitry of Suicidal Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532153	Intervention
186	NCT01260649	Massachusetts General Hospital. 2017 Mai 22. ClinicalTrials.gov: N-methyl-D-aspartate Antagonist (Ketamine) Augmentation of Electroconvulsive Treatment for Severe Major Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260649	Intervention
187	NCT00833755	Massachusetts General Hospital. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Effect of Ketamine on Opioid-Induced Hyperalgesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833755	Population
188	NCT03149991	Massachusetts General Hospital. 2020 Jul 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Brexpiprazole Plus Ketamine in Treatment-Resistant Depression (TRD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149991	Population
189	NCT02544607	Massachusetts General Hospital Brain & Behavior Research Foundation National Institutes of Health (NIH). 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Depression: An MRI Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544607	Population
190	NCT02669043	Massachusetts General Hospital National Institute of Mental Health (NIMH). 2018 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Physiological and Cognitive Biomarkers for Ketamine's Antidepressant Effects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669043	Intervention
191	NCT01920555	Massachusetts General Hospital National Institute of Mental Health (NIMH) Baylor College of Medicine Icahn School of Medicine at Mount Sinai Stanford University University of Texas Yale University. 2018 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ketamine Therapy in Treatment-Resistant Depression (TRD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920555	Population
192	NCT01367119	Mayo C. 2013 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Ketamine Anesthesia in Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01367119	Intervention
193	NCT01680172	Mayo C. 2016 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Oral Ketamine in the Treatment of Depression and Anxiety in Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01680172	Population
194	NCT02094898	Mayo C. 2017 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Depression and Suicide Risk. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094898	Intervention
195	NCT02554253	Mayo C. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: The Impact of Ketamine on Postoperative Cognitive Dysfunction, Delirium, and Renal Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554253	Population
196	NCT01065350	Mayo Clinic Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2013 Mai 3. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Ketofol (Ketamine and Propofol Admixture) Versus Propofol as Induction Agents on Hemodynamic Parameters. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065350	Population
197	NCT03156504	Mayo Clinic National Network of Depression Centers. 2020 Mai 4. ClinicalTrials.gov: The BIO-K Study: A Single-Arm, Open-Label, Biomarker Development Clinical Trial of Ketamine for Non-Psychotic	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Unipolar Major Depression and Bipolar I or II Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156504	
198	NCT02234011	Mclean H. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: A Trial of Intranasal Ketamine for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234011	Population
199	NCT01022840	Medical University of Graz. 2012 Okt 2. ClinicalTrials.gov: The Preemptive Analgetic Potency of Low Dose S-Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022840	Population
200	NCT01755169	Medical University of South Carolina. 2017 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Ketamine in Chronic Kid's (KiCK) Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755169	Population
201	NCT04177706	Medical University of South Carolina National Institute on Drug Abuse (NIDA). 2020 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Ketamine for the Treatment of Opioid Use Disorder and Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177706	Population
202	NCT01394757	Medical University of Vienna. 2013 Dez 31. ClinicalTrials.gov: Network Dysfunction, Schizophrenia and Pharmacological Magnetic Resonance Imaging (phMRI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01394757	Population
203	NCT02717052	Medical University of Vienna. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Positron Emission Tomography Assessment of Ketamine Binding of the Serotonin Transporter. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717052	Population
204	NCT04587778	Medical University of Vienna. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Imaging Neural Correlates of Ketamine Using PET/MR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04587778	Population
205	NCT04260659	Medical University of Warsaw. 2020 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Opioid Free vs Opioid Based Anesthesia for Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260659	Population
206	NCT03959852	Mercy HO. 2020 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Sub-Dissociative Ketamine and Fentanyl to Treat Moderate to Severe Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03959852	Population
207	NCT04266288	MercyOne Des Moines Medical Center. 2020 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of Ketamine for Depression and Suicidal Ideation in the Emergency Department. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04266288	Intervention
208	NCT02431663	Meyer Children's Hospital Ospedali Riuniti Ancona Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola Malpighi University of Padova Bambino Gesù Hospital and Research Institute Catholic University of the Sacred Heart IRCCS Burlo Garofolo. 2020 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Ketamine in Refractory Convulsive Status Epilepticus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431663	Population
209	NCT02726867	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center L. 2017 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Levetiracetam, Lacosamide and Ketamine as Adjunctive Treatment of Refractory Status Epilepticus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726867	Population
210	NCT03312894	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of TAK-653 in Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312894	Population
211	NCT02334059	Milton S.Hershey Medical Center. 2020 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Effect of Single Dose Ketamine and Magnesium on Postoperative Pain in Patients Undergoing Bariatric Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334059	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
212	NCT02940509	Milton S.Hershey Medical Center. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Ketamine and Magnesium in Post-operative Pain Control in Patients Treated With Opioids. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940509	Population
213	NCT03290495	Minia University. 2017 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Ketamine Effect on Isoflurane Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290495	Population
214	NCT04508894	Minia University. 2020 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Ketamine Versus Dexmedetomidine in Supraclavicular Brachial Plexus Block. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508894	Population
215	NCT02577250	Minneapolis Veterans Affairs Medical Center. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Ketamine Infusions for PTSD and Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577250	Population
216	NCT04095455	National Cancer Institute. 2020 Okt 27. ClinicalTrials.gov: The Effect Of Ultrasound-guided Modified Pectoral Nerves Block Versus Ketamine Plus Magnesium Infusion On Analgesic Profile In Breast Cancer Surgeries. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095455	Population
217	NCT03973268	National Institute of Mental Health (NIMH) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Mechanism of Action Underlying Ketamine s Antidepressant Effects: The AMPA Throughput Theory in Patients With Treatment-Resistant Major Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973268	Population
218	NCT03742557	National Institute of Neurology and Neurosurgery M. 2019 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Schemes of Administration of Intravenous Ketamine in Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742557	Population
219	NCT02048423	Nationwide CH. 2014 Jan 29. ClinicalTrials.gov: An Open Prospective Trial of IV Ketamine in Suicidal Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048423	Population
220	NCT04260607	Naval Medical Center. 2020 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Initiating Ketamine in Acutely Suicidal Patients in the Emergency Department. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260607	Intervention
221	NCT03396601	NeuroRx ITHI. 2020 Okt 30. ClinicalTrials.gov: NRX100 vs. Placebo for Rapid Stabilization of Acute Suicidal Ideation and Behavior in Bipolar Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396601	Intervention
222	NCT03396068	NeuroRx ITHIVI. 2020 Nov 2. ClinicalTrials.gov: NRX-101 for Maintenance of Remission From Severe Bipolar Depression in Patients With Suicidal Ideation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396068	Intervention
223	NCT01833897	New York State Psychiatric Institute. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: NMDA Antagonists in Bipolar Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833897	Population
224	NCT01100255	New York State Psychiatric Institute. 2017 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Ketamine in Adults With Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100255	Population
225	NCT02206776	New York State Psychiatric Institute. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine vs. Intranasal Midazolam in Individuals With OCD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206776	Population
226	NCT02596022	New York State Psychiatric Institute. 2018 Jun 15. ClinicalTrials.gov: The Effect of Glutamatergic Modulation on Cocaine Self-administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596022	Population
227	NCT04084860	New York State Psychiatric Institute. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: The Role of Brief Potent Glutamatergic Modulation in Addressing Problem Drinking. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084860	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
228	NCT03336398	New York State Psychiatric Institute. 2020 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Investigation of the NMDA Antagonist Ketamine as a Treatment for Tinnitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336398	Population
229	NCT01944293	New York State Psychiatric Institute Brain & Behavior Research Foundation. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Suicidality in Bipolar Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944293	Population
230	NCT02062658	New York State Psychiatric Institute National Institute of Mental Health (NIMH). 2016 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Extending Ketamine's Effects in OCD With Exposure and Response Prevention (EX/RP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062658	Population
231	NCT02134951	New York State Psychiatric Institute National Institute of Mental Health (NIMH). 2018 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Biomarker Assessment of Glutamatergic Target Engagement. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134951	Population
232	NCT01700829	New York State Psychiatric Institute National Institute of Mental Health (NIMH). 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Ketamine in the Treatment of Suicidal Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700829	Intervention
233	NCT04589208	New York State Psychiatric Institute National Institute of Mental Health (NIMH). 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Glutamatergic Mechanisms of Psychosis and Target Engagement (SA1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04589208	Population
234	NCT04640636	New York State Psychiatric Institute National Institute of Mental Health (NIMH). 2020 Nov 23. ClinicalTrials.gov: IM Ketamine vs Midazolam for Suicidal ER Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640636	Intervention
235	NCT02539511	New York State Psychiatric Institute National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Glutamatergic Modulation of Disordered Alcohol Use. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539511	Population
236	NCT02437344	New York State Psychiatric Institute National Institute on Drug Abuse (NIDA). 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Glutamatergic Modulation to Facilitate Naltrexone Initiation in Opioid Dependence. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437344	Population
237	NCT03345173	New York State Psychiatric Institute National Institute on Drug Abuse (NIDA). 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Facilitating Rapid Naltrexone Initiation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345173	Population
238	NCT03344419	New York State Psychiatric Institute National Institute on Drug Abuse (NIDA). 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Glutamatergic Modulation to Facilitate the Behavioral Treatment of Cocaine Use Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344419	Population
239	NCT02946489	New York State Psychiatric Institute National Institute on Drug Abuse (NIDA). 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Facilitating the Behavioral Treatment of Cannabis Use Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946489	Population
240	NCT02422290	New York State Psychiatric Institute New York Presbyterian Hospital. 2020 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Ketamine Treatment for Pediatric-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422290	Population
241	NCT02827526	NorthShore University HealthSystem. 2020 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Methadone and Ketamine for Spinal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827526	Population
242	NCT04144153	Northwell H. 2020 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Opioid Free Anesthesia and Bariatric Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04144153	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
243	NCT01881763	Northwell Health National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression. 2017 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Ketamine as an Augmentation Strategy for Electroconvulsive Therapy (ECT) in Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881763	Population
244	NCT01250418	Northwestern University. 2014 Aug 28. ClinicalTrials.gov: SNAP VS BIS(OAA/S) Scale During a Sedation Regimen With and Without Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250418	Population
245	NCT01677650	Northwestern University. 2015 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenomics of Methadone in Spine Fusion Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677650	Population
246	NCT01997515	Northwestern University. 2019 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Ketamine Effect After Laparoscopic Gastric Reduction: A Randomized, Double-Blinded, Placebo Controlled Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997515	Population
247	NCT03756129	Novartis PN. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Proof of Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of MIJ821 in Patients With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756129	Population
248	NCT02424591	NYU LH. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: A Comparison of Intra-op Ketamine vs Placebo in Patients Having Spinal Fusion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02424591	Population
249	NCT02106325	NYU LH. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Ketamine as a Rapidly-Acting Antidepressant in Depressed Emergency Department Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106325	Intervention
250	NCT02452060	NYU LH. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Study on the Use of Low Dose Ketamine After Gastric Bypass and Gastrectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452060	Population
251	NCT01868802	Paul JL. 2015 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Treatment-resistant Depression: A Multicentric Clinical Trial in Mexican Population. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868802	Population
252	NCT04597320	Peking University. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Esketamine Sedation and Fentanyl Sedation in Pediatric Dental Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04597320	Population
253	NCT03336541	Peking University First Hospital. 2018 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Low-dose Ketamine and Postpartum Depression in Parturients With Prenatal Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336541	Population
254	NCT03927378	Peking University First Hospital. 2020 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Low-dose S-Ketamine and Postpartum Depression in Parturients With Prenatal Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927378	Population
255	NCT04414943	Peking University First Hospital. 2020 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Low-dose S-ketamine in Women With Prenatal Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04414943	Population
256	NCT03609190	Psychiatric University Hospital Z. 2019 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: A Multimodal Neuroimaging Study of Brain Activation Patterns Under Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609190	Population
257	NCT00137085	Queen's University The Physicians' Services Incorporated Foundation. 2007 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Ketamine Versus Fentanyl as an Adjunct to Propofol-Assisted Emergency Department Procedural Sedation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137085	Population
258	NCT02000206	Rabin Medical Center. 2013 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Comparison of Propofol/Alfentanil With Propofol/Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000206	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
259	NCT02743104	Rabin Medical Center. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Ketamine vs Propofol for Sedation During Pediatric Bronchoscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743104	Population
260	NCT00437814	Rambam Health CC. 2007 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Effect of Ketamine (Ketalar) on Intracranial Pressure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437814	Population
261	NCT02220400	RenJi H. 2014 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Ketamine Prevent POCD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220400	Population
262	NCT03633058	Rett Syndrome Research Trust Vanderbilt University Medical Center. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ketamine for the Treatment of Rett Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633058	Population
263	NCT02085577	Rigshospitalet DGUHC. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: The Effect of Intraoperative Ketamine on Opioid Consumption and Pain After Spine Surgery in Opioid-dependent Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085577	Population
264	NCT02341963	Rush University Medical Center. 2020 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Pilot Clinical Trial of Oral Ketamine for Acute Pain Management After Amputation Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341963	Population
265	NCT03852797	Samuel Lunenfeld Research Institute. 2020 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Spontaneous and Oxytocin-induced Contractility After Exposure to Intravenous Anesthetic Agents: an In-vitro Study in Human Myometrium. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852797	Population
266	NCT03788889	Santa Barbara CH. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Alcohol Withdrawal Syndrome Treated With Adjunctive Phenobarbital or Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03788889	Population
267	NCT02836288	Scott AI. 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Study of Oral Ketamine Versus Placebo for Treating Depression in Patients Undergoing Treatment for Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836288	Population
268	NCT04613869	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: The Effect of Esketamine on Patients Undergoing Tumor Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613869	Population
269	NCT04664530	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2020 Dez 11. ClinicalTrials.gov: The Study on the Esketamine in the Treatment of Postherpetic Neuralgia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04664530	Population
270	NCT04682782	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2020 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Intraoperative Small-dose Esketamine Infusion for Pain Control in Burn Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682782	Population
271	NCT04553536	Second Hospital of Shanxi Medical University. 2020 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Cardiovascular Protection Conservative Effects of Esketamine Versus μ -opioid Receptor Agonists in General Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553536	Population
272	NCT04669665	Seelos Therapeutics I. 2020 Dez 19. ClinicalTrials.gov: A Study of SLS-002 (Intranasal Racemic Ketamine) in Adults With Major Depressive Disorder at Imminent Risk of Suicide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669665	Intervention
273	NCT04259476	Services Institute of Medical Sciences P. 2020 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Low Dose Perioperative Ketamine Infusion and its Effect on Postoperative Pain Score, Sedation Score and Narcotic Consumption in Patients Undergoing Spine Surgery: A Prospective Randomized Double Blind Control Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04259476	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
274	NCT02644629	Shalvata Mental Health Center. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Intranasal vs. Intra-venous Ketamine Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644629	Population
275	NCT02219867	Sheba Medical Center Tel Aviv University. 2014 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Ketamine Infusions for Major Depression Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219867	Population
276	NCT01573741	Shi Jinyun Jinling Hospital C. 2012 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Study of Ketamine as an Antidepressant in Major Depressive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573741	Population
277	NCT03545503	South East Area Health Education Center WNNHRMC. 2018 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Hemodynamic Effects of Ketamine Versus Etomidate During Rapid Sequence Intubation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545503	Population
278	NCT02661061	St Patrick's Hospital I. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Relapse Prevention in Recurrent Depressive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661061	Population
279	NCT03256162	St Patrick's Hospital I. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Ketamine as an Adjunctive Therapy for Major Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256162	Population
280	NCT04082858	St Patrick's Hospital I. 2020 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Ketamine Interleaved With Electroconvulsive Therapy for Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082858	Population
281	NCT02414932	St Patrick's Hospital IHRB. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Depression Relapse Prevention Following ECT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414932	Population
282	NCT03861988	Stanford University. 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Intraoperative Ketamine Versus Saline in Depressed Patients Undergoing Anesthesia for Non-cardiac Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861988	Population
283	NCT00553839	Stanford University University of Colorado D. 2016 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Ketamine in Infants and Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553839	Population
284	NCT02624596	Stanford University University of Connecticut. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Understanding How Ketamine Brings About Rapid Improvement in OCD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624596	Population
285	NCT02593643	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2017 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Effect of Ketamine vs. Active Placebo on Suicidal Ideation in Depressed Inpatients With Major Depressive Disorder or Bipolar Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593643	Intervention
286	NCT03666390	Taipei Veterans General Hospital T. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Using a Low Dose of Ketamine vs. Active Placebo in Treating Severe Depression and Suicide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666390	Intervention
287	NCT01892189	Takeda. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Effects of TAK-063 on Preventing Ketamine-Induced Brain Activity Changes as Well as Psychotic-Like Symptoms in Healthy Male Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892189	Population
288	NCT02397356	Tampere University Hospital. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Inhaled Nebulised S(+)-Ketamine for Postoperative Analgesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397356	Population
289	NCT01948336	TC Erciyes University. 2013 Sep 23. ClinicalTrials.gov: The Effects of Dexmedetomidine on Early Stage Renal Functions in Pediatric Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01948336	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
290	NCT01955135	TC Erciyes University. 2013 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Anesthesia for Retinopathy of Prematurity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955135	Population
291	NCT02072083	TC Erciyes University. 2015 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Intranasal Dexmedetomidine vs Midazolam-ketamine Combination for Premedication of Pediatric Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02072083	Population
292	NCT00534586	Technische Univ. 2007 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Anesthetics and Auditory, Visceral, and Heat Evoked Potentials. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534586	Population
293	NCT00532662	Tehran University of Medical Sciences. 2010 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Postoperative Analgesia by Epidural vs IV Ketamine Concurrent With Caudal Anesthesia in Pediatric Orthopedic Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532662	Population
294	NCT02909465	Tehran University of Medical Sciences. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Reducing Ketamine-Induced Agitation, by Midazolam or Haloperidol Premedication After Adult Procedural Sedation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909465	Population
295	NCT02817477	Tel Aviv Medical Center. 2016 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Intranasal Ketamine for Acute Traumatic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02817477	Population
296	NCT00625911	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2008 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Ketamine Improves Post-Thoracotomy Analgesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625911	Population
297	NCT03041506	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2017 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Interscalene Nerve Block vs. Sedation for Shoulder Dislocation Reduction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03041506	Population
298	NCT02522377	The CC. 2019 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Administration of Subanesthetic Dose of Ketamine and Electroconvulsive Treatment for Treatment Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522377	Population
299	NCT04061941	The University of Hong Kong Beat Drugs Fund Association. 2020 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Change in Cognitive Function in Stimulant Users. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061941	Population
300	NCT02422303	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2018 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Effects of Low Dose Ketamine Given at Induction of Anesthesia on Postoperative Mood in Patients With Depressive Symptoms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422303	Population
301	NCT04658420	The University of Texas Health Science Center at Tyler National Institutes of Health (NIH) The University of Texas Health Science Center H. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: A Single Ketamine Infusion Combined With Music for Suicidal Ideation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04658420	Intervention
302	NCT02935595	The University of Texas Health Science Center H. 2020 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Low Dose Intravenous Ketamine in Treatment Resistant Depression Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935595	Population
303	NCT04011592	The University of Texas Health Science Center H. 2020 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy And Tolerability Of Sub-Anesthetic Ketamine In Postpartum Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04011592	Population
304	NCT02684019	Theodor Bilharz Research Institute. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Goal Directed Propofol Sedation With Magnesium Sulphate Versus	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Dexmedetomidine for ERCP Procedure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684019	
305	NCT03896256	Thomas Jefferson University. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Refractory Chronic Migraine: a Pilot Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896256	Population
306	NCT04643132	Tianjin Medical University General Hospital. 2020 Nov 24. ClinicalTrials.gov: S-ketamine Prevents Postoperative Pain and Cognitive Dysfunction After Tibial Fracture. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04643132	Population
307	NCT04691076	Tianjin Union Medical Center. 2020 Dez 31. ClinicalTrials.gov: Effect of Low-dose Esketamine Combined With Target-controlled Infusion of Propofol for Painless Gastrointestinal Endoscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691076	Population
308	NCT02113150	Turkiye Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital. 2014 Apr 14. ClinicalTrials.gov: A Comparison of the Effects of Ketamine and Remifentanyl on Serum Cystatin-c Levels in CABG Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113150	Population
309	NCT02994173	Turku University Hospital University of Turku University of Helsinki. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Dose-response of Ketamine in Patient Controlled Analgesia in Orthopaedic Surgery Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994173	Population
310	NCT00232492	Ullevaal University Hospital University of Oslo Oslo University Hospital. 2011 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Ketamine on Acute Pain in Females and Males. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00232492	Population
311	NCT03979105	Universidad dA. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Cardiovascular Safety After Continuous Ketamine Infusion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979105	Population
312	NCT01651988	Universidad dC. 2012 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Ketamine-Propofol for Short Surgical Procedures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651988	Population
313	NCT02136641	Universidad dC. 2014 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Study of Comparison of the Effectiveness of Three Diagrams for Sedation in Spinal Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136641	Population
314	NCT03724019	Universidade dP. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Impact of the Use of Ketamine in Laparoscopic Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724019	Population
315	NCT00902395	Universidade Federal de Goias Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. 2015 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Moderate Sedation for Dental Treatment of Young Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902395	Population
316	NCT02447289	Universidade Federal de Goias Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. 2018 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Midazolam and Ketamine Effect Administered Through the Nose for Sedation of Children for Dental Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447289	Population
317	NCT03290625	Universidade Federal de Goias Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG). 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Intranasal Sedation With Dexmedetomidine and Ketamine in Pediatric Dentistry (NASO II). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290625	Population
318	NCT04119180	Universidade Federal de Goias University of Sao Paulo King's College London. 2020 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Sedation Versus Protective Stabilization for Pediatric Dental Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119180	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
319	NCT02233452	Universidade Federal de Santa Maria Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte Hospital de Clinicas de Porto Alegre. 2014 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Methadone and Ketamine for Neuropathic Pain Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02233452	Population
320	NCT02284204	Universidade Federal dG. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Sevoflurane Associated With Oral Midazolam and Ketamine for Dental Sedation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284204	Population
321	NCT03067103	Universidade Federal dG. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Comparison of Peritonsillar Infiltration of Tramadol Ketamine and Placebo on Pediatric Posttonsillectomy Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067103	Population
322	NCT03643913	Universitaire Ziekenhuizen Leuven MSD Belgium BVBA. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: The Effect of Deep Neuromuscular Block and Reversal With Sugammadex on Surgical Conditions and Perioperative Morbidity in Shoulder Surgery Using a Deltapectoral Approach. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643913	Population
323	NCT04490031	Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Ketamine as Sedative Agent in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04490031	Population
324	NCT03954379	University Health Network T. 2020 Apr 10. ClinicalTrials.gov: IPACK Study in Total Knee Arthroplasty Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954379	Population
325	NCT03410446	University Health Network T. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ketamine for Depression in Cancer Patients Receiving Palliative Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410446	Population
326	NCT04009759	University Hospital A. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Morphine or/and Ketamine in Out-of-hospital Cardiac Arrest. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009759	Population
327	NCT00847418	University Hospital BS. 2010 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nasally Applied Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00847418	Population
328	NCT01275547	University Hospital BS. 2013 Jan 29. ClinicalTrials.gov: The Analgesic Effect of Combined Treatment With Intranasal S-ketamine and Intranasal Midazolam. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275547	Population
329	NCT04666623	University Hospital BS. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Compare the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Chronic Opioid Refractory Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666623	Population
330	NCT02433041	University Hospital BSKB. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Baden Prevention and Reduction of Incidence of Postoperative Delirium Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433041	Population
331	NCT00313378	University Hospital C. 2013 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Effects of Perioperative Systemic Ketamine on Development of Long-term Neuropathic Pain After Thoracotomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313378	Population
332	NCT00618423	University Hospital G. 2013 Apr 15. ClinicalTrials.gov: The Effect of Perioperative Ketamine on Acute and Chronic Pain After Major Back Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618423	Population
333	NCT04028141	University Hospital G. 2019 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Evaluation of a New Protocol for Adult Procedural Sedation With Ketamine-propofol in a 1 on 4 Ratio. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028141	Population
334	NCT01517828	University Hospital M. 2014 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Intranasal Midazolam Versus Intranasal Ketamine to Sedate Newborns for	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Intubation in Delivery Room. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517828	
335	NCT02657031	University Medical Center of Southern Nevada. 2017 Dez 11. ClinicalTrials.gov: The CHECK Trial: A Comparison of Headache Treatment in the ED: Compazine Versus Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657031	Population
336	NCT00115102	University of Aarhus Danish Pain Research Center. 2006 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Sensory Examination and Pharmacological Modulation of Oral Hyperexcitability in Patients With Atypical Odontalgia and Matched Healthy Controls. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115102	Population
337	NCT01306760	University of Aberdeen NHS Grampian Chief Scientist Office of the Scottish Government. 2016 Sep 8. ClinicalTrials.gov: The Use of Ketamine as an Anaesthetic During Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306760	Population
338	NCT03109418	University of Alabama at Birmingham. 2019 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Intraoperative Low-dose Ketamine Infusion for Patients With Obstructive Sleep Apnea. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109418	Population
339	NCT03115489	University of Alabama at Birmingham. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Ketamine Infusion Compared With Traditional Anti-epileptic Agents in Refractory Status Epilepticus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115489	Population
340	NCT02418195	University of Alabama at Birmingham National Institute of Mental Health (NIMH). 2020 Jun 25. ClinicalTrials.gov: miRNAs, Suicide, and Ketamine - Plasma Exosomal microRNAs as Novel Biomarkers for Suicidality and Treatment Outcome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418195	Intervention
341	NCT02579642	University of Alberta Alberta Health Services. 2018 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Effects of Low-dose Ketamine as an Adjunct to Propofol-based Anesthesia for Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579642	Intervention
342	NCT04159012	University of Alberta Alberta Health Services. 2020 Nov 9. ClinicalTrials.gov: NESBID: Neuro-Stimulation of the Brain in Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159012	Population
343	NCT03067974	University of Arizona. 2019 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Intranasal Ketamine for Pediatric Procedural Sedation: a Feasibility Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067974	Population
344	NCT02753114	University of British Columbia British Columbia Emergency Health Services. 2018 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Prehospital Analgesia With Intra-Nasal Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02753114	Population
345	NCT03502551	University of California D. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: ED Treatment of Suicidal Patients With Ketamine Infusion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502551	Intervention
346	NCT02664922	University of California LA. 2020 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Anesthetic Techniques in EP Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664922	Population
347	NCT02165449	University of California LANIOMHN. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Biomarkers of Fast Acting Therapies in Major Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165449	Studientyp
348	NCT03933865	University of California SF. 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Acute Pain Management in Patients on Opioid Replacement Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933865	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
349	NCT02062879	University of Cincinnati. 2017 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Ketamine Patient-Controlled Analgesia for Acute Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062879	Population
350	NCT02823977	University of Colorado D. 2018 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Ketamine vs. Placebo as Adjunctive Therapies for Severe Alcohol Withdrawal. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823977	Population
351	NCT03469089	University of Eastern Finland. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Touchscreen-based Cognitive Tests in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469089	Population
352	NCT03001843	University of Florida. 2018 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Ketamine vs Hydromorphone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001843	Population
353	NCT02815111	University of Florida. 2019 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Ketamine and Multi-modal Analgesics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815111	Population
354	NCT01316744	University of Glasgow National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Ketamine Hydrochloride and Best Pain Management in Treating Cancer Patients With Neuropathic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316744	Population
355	NCT03380442	University of Helsinki Dr.Tomi Rantamäki LoNDoBUoHDCaPDNICLU. 2017 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Psilocybin and Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380442	Population
356	NCT02958566	University of Illinois College of Medicine at Peoria. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Multimodal Narcotic Limited Perioperative Pain Control With Colorectal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958566	Population
357	NCT04473846	University of Jordan. 2020 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Propofol-fentanyl-ketamine (PFK) Combination Versus General Anesthesia Using Propofol and Fentanyl in Patients Undergoing Endoscopic Procedures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473846	Population
358	NCT01140620	University of Manchester Cardiff University King's College London. 2016 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Effects of Ketamine and Risperidone on Cognition. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01140620	Population
359	NCT00869037	University of Manitoba. 2011 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Analgesia After Total Knee Arthroplasty. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869037	Population
360	NCT02924090	University of Manitoba. 2016 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Hyperventilation Combined With Etomidate or Ketamine Anesthesia in ECT Treatment of Major Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924090	Population
361	NCT02425202	University of Manitoba. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Ketamine Infusion for Pediatric Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) After Tonsillectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425202	Population
362	NCT02078817	University of Minnesota. 2020 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Ketamine in Adolescents With Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078817	Population
363	NCT04032301	University of Minnesota Minneapolis Veterans Affairs Medical Center. 2020 Sep 4. ClinicalTrials.gov: Repeated Ketamine Infusions for Comorbid PTSD and MDD in Veterans. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032301	Population
364	NCT01126957	University of Missouri-Columbia. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Combined Ketamine/Propofol for Emergency Department Procedural Sedation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126957	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
365	NCT01017237	University of North Carolina CH. 2013 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Dexmedetomidine Sedation With Third Molar Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017237	Population
366	NCT01945047	University of Ottawa Canadian Institutes of Health Research (CIHR). 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Action of Ketamine in Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945047	Intervention
367	NCT03674671	University of Ottawa McGill University Queen's University Sunnybrook Health Sciences Centre University Health Network T. 2019 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Ketamine Versus Electroconvulsive Therapy in Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674671	Population
368	NCT03735563	University of Oulu Oulu University Hospital. 2020 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Premedication for Less Invasive Surfactant Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735563	Population
369	NCT00443404	University of Patras. 2011 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Optimized Perioperative Analgesia Reduces the Prevalence and the Intensity of Phantom Pain in Lower Limb Amputation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443404	Population
370	NCT03498391	University of Pennsylvania. 2020 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Human Multi-Sensory Integration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498391	Population
371	NCT01158820	University of Pennsylvania Hospira n. 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Alternative Sedation During Bronchoscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158820	Population
372	NCT02225041	University of Pennsylvania National Institutes of Health (NIH) Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Sedation Strategy and Cognitive Outcome After Critical Illness in Early Childhood. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225041	Population
373	NCT02515890	University of Pittsburgh Foundation for Anesthesia Education and Research. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Memory Modulation by Pain During Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515890	Population
374	NCT01369680	University of Rochester. 2013 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Oral Ketamine for Control of Chronic Pain in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369680	Population
375	NCT02099006	University of Rochester Mae Stone Goode Foundation. 2016 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Novel Topical Therapies for the Treatment of Genital Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099006	Population
376	NCT04234776	University of Sao Paulo. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Intramuscular Ketamine Versus Aripiprazole and Escitalopram in the Treatment of Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234776	Intervention
377	NCT04621110	University of Sao Paulo General Hospital. 2020 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Intranasal Versus Intravenous Drug in Painful Procedure for Outpatient Oncologic Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621110	Population
378	NCT03666494	University of Saskatchewan. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Ketamine Co-induction for Patients With Major Depressive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666494	Population
379	NCT03272698	University of Saskatchewan Royal University Hospital Foundation. 2020 Apr 14. ClinicalTrials.gov: ECT With Ketamine Anesthesia vs High Intensity Ketamine With ECT Rescue for Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272698	Population
380	NCT01935115	University of Saskatchewan Saskatoon Health Region Royal University Hospital Foundation Schulman Research Award. 2017 Sep	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		13. ClinicalTrials.gov: Comparing Ketamine and Propofol Anesthesia for Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01935115	
381	NCT03367988	University of South Florida. 2020 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Opioid Free Anesthesia vs. Opioid Anesthesia Techniques. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367988	Population
382	NCT04291521	University of Southern California University of California IUoTUoCMCoW. 2020 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Prospective Study of Induction Medications Used in the Trauma RSI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291521	Population
383	NCT00618397	University of Texas Southwestern Medical Center. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Low Dose Ketamine Infusion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618397	Population
384	NCT04429685	University of Texas Southwestern Medical Center. 2020 Dez 10. ClinicalTrials.gov: The Effects of Low Dose Ketamine on Cardiovascular Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429685	Population
385	NCT04592809	University of Texas Southwestern Medical Center National Institute of Mental Health (NIMH). 2020 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Ketamine Versus Midazolam for Recurrence of Suicidality in Adolescents. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04592809	Population
386	NCT02311777	University of Texas Southwestern Medical Center Pfizer. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Pre-operative Pregabalin and Ketamine to Prevent Phantom Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311777	Population
387	NCT03621085	University of Texas Southwestern Medical Center United States Department of Defense. 2020 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Analgesics in the Pre-hospital Setting: Implications on Hemorrhage Tolerance - Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621085	Population
388	NCT01435213	University of Turku Orion Corporation OP. 2013 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Competition With Striatal [11C]ORM-13070 Binding by Atipamezole and Endogenous Noradrenaline. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435213	Population
389	NCT01794975	University of Turku Turku University Hospital Orion Corporation OP. 2013 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Changes in Striatal [11C]ORM-13070 Binding Elicited by Changing Levels of Endogenous Noradrenaline. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794975	Population
390	NCT02624401	University of Turku University of California IUoMYUoUH. 2017 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: The Neural Mechanisms of Anesthesia and Human Consciousness (Part 6). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624401	Population
391	NCT01169025	University of Utah. 2012 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Fentanyl vs. Low-Dose Ketamine for the Relief of Moderate to Severe Pain in Aeromedical Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169025	Population
392	NCT03051945	University of Utah. 2020 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Endogenous Opioid Modulation by Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051945	Population
393	NCT02402543	University of Vermont American Society of Colon and Rectal Surgeons. 2018 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Pre-Emptive Analgesia in Ano-Rectal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402543	Population
394	NCT01840774	University of Washington National Institutes of Health (NIH). 2013 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Modifying Virtual Reality Analgesia With Low-Dose Pain Medication. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840774	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
395	NCT03616262	VA Connecticut Healthcare System Allergan. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: 'Efficacy of Botulinum Toxin Injection in Reducing Limb Pain in Patients With Complex Regional Pain Syndrome'. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616262	Population
396	NCT02360280	VA Office of Research and Development Mayo Clinic University of Minnesota. 2019 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Repeated Ketamine Infusions for Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02360280	Population
397	NCT02752724	VA Puget Sound Health Care System. 2018 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Ketamine Anesthesia for Improvement of Depression in ECT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752724	Population
398	NCT04625283	Vanderbilt University Medical Center. 2020 Nov 12. ClinicalTrials.gov: The Impact of Perioperative Ketamine Infusion on Surgical Recovery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04625283	Population
399	NCT03054103	Wake Forest University Health Sciences. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Sedation Methods During Cataract Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054103	Population
400	NCT01669642	Washington University School of Medicine. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Study to Find the Dose of Rapidly Administered Ketamine for Brief Painful Procedures in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669642	Population
401	NCT04227704	Washington University School of Medicine. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Ketamine to Prevent PPD After Cesarean. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227704	Population
402	NCT01690988	Washington University School of Medicine Asan Medical Center Weill Medical College of Cornell University Harvard Medical School Medical College of Wisconsin Memorial Sloan Kettering Cancer Center Postgraduate Institute of Medical Education and Research Un. 2018 Jun 6. ClinicalTrials.gov: The Prevention of Delirium and Complications Associated With Surgical Treatments Multi Center Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690988	Population
403	NCT01179009	Washington University School of Medicine Florida Atlantic University. 2020 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Treatment Resistant Depression (Pilot). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01179009	Population
404	NCT02761330	Washington University School of Medicine James S McDonnell Foundation. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Cognitive Recovery After Electroconvulsive Therapy and General Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761330	Population
405	NCT00205712	Washington University School of Medicine National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression. 2016 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Prevention of N-methyl-D-aspartate (NMDA) Antagonist-induced Psychosis in Kids. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00205712	Population
406	NCT01371110	Wayne Goodman MD Icahn School of Medicine at Mount Sinai Baylor College of Medicine. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Intravenous Ketamine in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371110	Population
407	NCT04365985	William BH. 2020 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Study of Immunomodulation Using Naltrexone and Ketamine for COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04365985	Population
408	NCT03290963	William VB. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Effect of Lithium Versus Placebo in Adults With Treatment-Resistant Depression Who Are Receiving Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290963	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
409	NCT04548973	Women's Hospital School Of Medicine Zhejiang University. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Esketamine for Analgesia During Cesarean Section. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548973	Population
410	NCT03194594	Wonkwang University Hospital. 2017 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone and Ketamine on Change of Postoperative Mood. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194594	Population
411	NCT02727998	Yale University. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Intensive 7-day Treatment for PTSD Combining Ketamine With Exposure Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727998	Population
412	NCT02579928	Yale University American Academy of Child Adolescent Psychiatry.. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Ketamine Infusion for Adolescent Depression and Anxiety. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579928	Population
413	NCT01551329	Yale University VA Connecticut Healthcare System. 2020 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Ketamine for Depression and Alcohol Dependence. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551329	Population
414	NCT02734602	Yale University VA Office of Research and Development. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Imaging SV2A in Mood Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734602	Population
415	NCT04399070	Yan Qiu West China Hospital. 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: The Effect of S-ketamine for Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy (ECT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399070	Population
416	NCT03462836	Yonsei University. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: The Effects of Optimizing Post-operative Pain Management With Multi Modal Analgesia on Immune Suppression and Oncologic Outcome in Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462836	Population
417	NCT03729973	Zagazig University. 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Comparing Efficacy Preoperative Nebulized: Ketamine , Mgsp04 ,and Lidocaine In Attenuating Endotracheal Sore Throat. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729973	Population
418	NCT03885427	Zagazig University. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Analgo-Sedative Effects Of Oral, Or Nebulized Ketamine In Pre-schoolers Undergoing Elective Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885427	Population
419	NCT04018157	Zagazig University. 2019 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Single Bolus Dose of Ketodex Versus Ketofol For Prevention Of Emergence Agitation In Adults Undergoing Nasal Surgeries. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018157	Population
420	NCT04452383	Zagazig University. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: f Adding Ketamine to Propofol For Drug-induced Sleep Endoscopy in Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452383	Population
421	NCT04213833	Zagazig University. 2020 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Effect of Palatable Lidocaine Gel on Gag Reflex for Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213833	Population
422	NCT04621526	Zagazig University. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Monitored Anesthesia Care: Dexmedetomidine-Ketamine Versus Dexmedetomidine- Propofol For Chronic Subdural Hematoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621526	Population
EU Clinical Trials Register			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
423	2006-003285-34	. 2006 Aug 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Vergleich unterschiedlicher Strategien zur Analgosedierung in der interventionellen Radiologie bei der PTCO (perkutane transhepatische Cholangiodrainage): Eine kontrollierte, prospektive, randomisierte. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003285-34	Population
424	2015-002667-42	AMC. 2015 Sep 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Sedation with propofol TCI during ERCP: Is the combination with esketamine more effective and safer than with alfentanil (SPEKA): A randomized controlled multicentre trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002667-42	Population
425	2017-002167-18	Anna M. 2017 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: INTRANASAALINEN FENTANYYLI JA S-KETAMIINI AKUUTIN KIVUN HOIDOSSA PIENTRAUMAPOTILAILLA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002167-18	Population
426	2013-003357-17	Asbjørn MD. 2013 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: RESET Trial A randomized, double-blinded, single-centre, parallel-group, placebo-controlled, prospective trial of S-ketamine for pain treatment in chronic pancreatitis (RESET trial). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003357-17	Population
427	2008-005178-10	Auris Medical AG. 2009 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of AM 101 in Patients with Acute Inner Ear Tinnitus: A Multi-Centre, Double-Blind, randomised, Placebo-Controlled, Multiple Dose, Group Comparison Phase II Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005178-10	Population
428	2011-005384-24	Auris Medical AG. 2012 Feb 6. ClinicalTrialsRegister.eu: TACTT1. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005384-24	Population
429	2012-004099-20	Auris Medical AG. 2013 Okt 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and Safety of AM-101 in the Treatment of Acute Peripheral Tinnitus 3 (TACTT3). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004099-20	Population
430	2013-001527-39	Auris Medical AG. 2013 Nov 21. ClinicalTrialsRegister.eu: AM-101 in the Post-Acute Treatment of Peripheral Tinnitus 2 (AMPACT2) Ö' an open-label extension to the TACTT3 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001527-39	Population
431	2013-005588-24	Auris Medical Inc.. 2014 Mai 27. ClinicalTrialsRegister.eu: AM-101 in the Post-Acute Treatment of Peripheral Tinnitus 1 (AMPACT1) Ö' an open-label extension to the TACTT2 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005588-24	Population
432	2013-005587-26	Auris Medical Inc.. 2014 Mai 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and Safety of AM-101 in the Treatment of Acute Peripheral Tinnitus 2 (TACTT2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005587-26	Population
433	2008-007987-40	AZIENDA OSPEDALIERA MAGGIORE DELLA CARITA' DI NOVARA. 2008 Dez 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Low dose intravenous ketamine (S) associated to thoracic epidural analgesia: effects on the 'post-thoracotomy pain syndrome' (PTPS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007987-40	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
434	2004-004141-18	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO. 2004 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: STUDY RANDOMIZED, CONTROLLED, DOUBLE BLIND, PHASE III, TO CONFRONTED LEVOBUPIVACAINA 0.2 , LEVOBUPIVACAINE 0.15 KETAMINE S 0.5 MG/KG AND LEVOBUPIVACAINA 0.125 KETAMINE S 0.5 MG/KG. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004141-18	Population
435	2018-001963-22	Celon Pharma SA. 2018 Aug 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, double-blind, randomised, placebo - controlled phase II study to assess efficacy, safety and pharmacokinetics of inhaled Esketamine in subject with treatment-resistant depression in .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001963-22	Population
436	2018-002669-20	Celon Pharma SA. 2018 Sep 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, double-blind, randomised, placebo - controlled phase II study to assess efficacy, safety and pharmacokinetics of inhaled Esketamine in subjects with treatment-resistant bipolar depre.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002669-20	Population
437	2013-000956-16	Erasmus Medical Center. 2013 Jul 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of low-dose ketamine on postoperative delirium in patients undergoing noncardiac surgery: a pilot study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000956-16	Population
438	2014-004235-39	Folktandv Nrden LD. 2016 Aug 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Pain control in surgical intervention. Biomarkers in acute and chronicl post operative pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004235-39	Population
439	2013-001496-21	Harry S. 2013 Jun 18. ClinicalTrialsRegister.eu: The Neural Mechanisms of Anesthesia and Human Consciousness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001496-21	Population
440	2015-004982-10	Harry S. 2015 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: The Neural Mechanisms of Anesthesia and Human Consciousness (Part 6). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004982-10	Population
441	2012-000747-26	Helsinki Univ. 2012 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Administration of S-Ketamine during spinal surgery to reduce postoperative pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000747-26	Population
442	2013-005114-35	Helsinki UNiversity CH. 2014 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Administration of S-ketamine for negative pressure wound therapy dressing change associated pain: a randomized, prospective, placebo-controlled cross-over study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005114-35	Population
443	2008-001493-32	ISTITUTO PER L'INFANZIA BURLO GAROFOLO. 2008 Jun 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparison between two different sedation strategies (propofol versus propofol plus ketamine) in deep sedation managed by non anesthesiologists. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001493-32	Population
444	2011-005992-17	Janssen-Cilag International NV. 2012 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Intravenous Esketamine in Adult Subjects with Treatment-Resistant	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Depression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005992-17	
445	2013-004005-11	Janssen-Cilag International NV. 2013 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-Blind, Doubly-Randomized, Placebo-Controlled Study of Intranasal Esketamine in an Adaptive Treatment Protocol to Assess Safety and Efficacy in Treatment-Resistant Depression (SYNAPSE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004005-11	Population
446	2014-004588-19	Janssen-Cilag International NV. 2015 Aug 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Subjects with Tre.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004588-19	Population
447	2014-004587-38	Janssen-Cilag International NV. 2015 Aug 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004587-38	Population
448	2014-004585-22	Janssen-Cilag International NV. 2015 Aug 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult S.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004585-22	Population
449	2014-004584-20	Janssen-Cilag International NV. 2015 Sep 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Subj.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004584-20	Population
450	2014-004586-24	Janssen-Cilag International NV. 2015 Sep 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Active-Controlled Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Treatment-resistant Depression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004586-24	Population
451	2015-003578-34	Janssen-Cilag International NV. 2016 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label Long-term Extension Safety Study of Intranasal Esketamine in Treatment resistant Depression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003578-34	Population
452	2016-004422-42	Janssen-Cilag International NV. 2017 Okt 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-blind, Randomized, Psychoactive Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (28 mg, 56 mg and 84 mg) of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensiv.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004422-42	Population
453	2019-002992-33	Janssen-Cilag International NV. 2020 Aug 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Rater-Blinded, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexibly Dosed	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Esketamine Nasal Spray Compared Wit.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002992-33	
454	2017-000057-40	Karolinska University Hospital. 2017 Jun 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective randomized double-blind study Intranasal dexmedetomidine versus intranasal S-ketamine for children age 1 Ö ' 3 years for procedural sedation and analgesia in pediatric emergency departm.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000057-40	Population
455	2006-002692-41	Laboratoires Auris SAS. 2006 Sep 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Safety of AM-101 in Patients with Acute Inner Ear Tinnitus from Noise Trauma: a Dose-Finding Phase I/II Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002692-41	Population
456	2018-002637-37	Leiden University. 2020 Jun 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Manipulating NMDA-dependent learning to alter nocebo effects: A pharmacological fMRI study on pain and itch. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002637-37	Population
457	2008-003693-17	Leiden University Medical Center. 2008 Sep 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Treatment of Complex Regional Pain Syndrome type I: A randomised, double-blind, placebo-controlled study with multiple rounds of S(+)-ketamine infusions. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003693-17	Population
458	2009-012658-19	Leiden University Medical Center. 2009 Aug 27. ClinicalTrialsRegister.eu.: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012658-19	Population
459	2009-012586-55	Leiden University Medical Center. 2009 Aug 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Influence of S(+)-ketamine on Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) and offset analgesia (OA) in chronic pain patients (neuropathic pain, complex regional pain syndrome type 1, fibromyalgia) an.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012586-55	Population
460	2014-000517-31	Leiden University Medical Center. 2014 Jun 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of perioperative ketamine on postoperative outcome Ö ' a randomized placebo-controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000517-31	Population
461	2006-006244-58	LKH-Universität -klinikum Graz U. 2007 Jun 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Verabreichung von Ketamin als Koanalgetikum tumorbedingter Schmerzen - Phase II-Studie. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006244-58	Population
462	2006-002979-40	LUMC. 2006 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-ketamine in healthy volunteers. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002979-40	Population
463	2008-002638-31	LUMC. 2008 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Contribution of norketamine to ketamine-induced antinociception, and cardiovascular and neurocognitive effects. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002638-31	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
464	2015-000550-37	LUMC. 2015 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of Sodium Nitroprusside (SNP) on R,S- and S-Ketamine-induced psychotropic side effects, hemodynamic changes and pain relief in healthy volunteers. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000550-37	Population
465	2016-002148-17	LUMC. 2016 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Reversal of opioid-induced respiratory depression (OIRD) by ketamine in healthy volunteers Ö ' the ORKA trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002148-17	Population
466	2017-002616-13	Maastricht Univ. 2018 Mrz 14. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of perioperative intravenous s-ketamine on acute and chronic postoperative craniotomy pain compared to placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002616-13	Population
467	2008-008597-31	Malmoe University Hospital. 2010 Aug 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparative study to evaluate the effects of racemic ketamin versus s-ketamine on cerebral blood flow, blood volume and metabolism. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008597-31	Population
468	2014-003280-38	Medical University of Vienna. 2016 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Positron Emission Tomography assessment of Ketamine Binding of the Serotonin Transporter and its Relevance for Rapid Antidepressant Response. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003280-38	Population
469	2011-004733-14	Medizinische Univ. 2012 Mrz 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Intravenous S-Ketamine as an Analgesic Adjunct to General Anesthesia in chronic opioid-tolerant patient. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004733-14	Population
470	2010-022772-31	Medizinische Universität Wien U. 2011 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Brain Network Dysfunction as a Model for Schizophrenia: Connectivity Alterations using Ketamine and pharmacological Magnetic Resonance Imaging. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022772-31	Population
471	2012-001908-38	Medizinische Universität Wien U. 2012 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of intravenous ketamine on the MAC of sevoflurane Ö ' a randomized, placebo controlled, double blinded clinical trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001908-38	Population
472	2018-001601-82	Mundipharma Pharmaceuticals BV. 2019 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Open randomized clinical trial to compare pain relief between low-dose methoxyflurane and standard of care for the treatment of patients with trauma pain in emergency medical services in the Nether.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001601-82	Population
473	2008-001700-23	None. 2008 Sep 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Finding best practice: use of s-ketamine peroperatively and in patient controlled analgesia in the treatment of pain after major abdominal surgery. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001700-23	Population
474	2020-000784-23	Philipps-Univ. 2020 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: The effects of esketamine and treatment expectation in acute major depressive disorder: a pharmacological fMRI-study	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		(Expect). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000784-23	
475	2006-005635-25	POLICLINICO UNIV. 2006 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Postoperative pain after cesarean section :efficacy of S-ketamine at antihyperalgesic doses. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005635-25	Population
476	2007-003277-19	POLICLINICO UNIV. 2007 Sep 3. ClinicalTrialsRegister.eu: modifications on the pain-threshold in labour and the effects of the epidural analgesia and S-Ketamina on the pain-threshold. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003277-19	Population
477	2007-003276-19	POLICLINICO UNIV. 2007 Nov 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety of s- Ketamine and Remifentanyl for endovenous analgesy in labour pains. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003276-19	Population
478	2017-003830-97	Sahlgrenska University Hospital. 2018 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of an Opioid Sparing Care Pathway for Patients undergoing Obesity Surgery. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003830-97	Population
479	2008-004002-14	TREND. 2009 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-ketamine in fibromyalgia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004002-14	Population
480	2018-000142-18	Turku University Hospital. 2018 Mai 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Feasibility and pharmacodynamics of subcutaneously given combination of dexmedetomidine and ketamine infusion in ALS patients receiving palliative care. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000142-18	Population
481	2008-001642-19	Umeå University. 2008 Dez 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Perioperative pain management in children and adolescents undergoing scoliosis surgery. Intravenous analgesia with S-Ketamine and Morphine versus epidural analgesia with Fentanyl-Bupivacaine-Epineph.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001642-19	Population
482	2012-001341-41	Universität für Psychiatrie und Psychotherapie. 2012 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Propofol vs. Ketamin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001341-41	Intervention
483	2008-001787-36	Universität für Mannheimer U. 2008 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Verbessert die perioperative Applikation von Esketamin in subanästhetischer Dosierung die postoperative Analgesie?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001787-36	Population
484	2015-003957-16	University Medical Centre Groningen. 2016 Aug 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised controlled trial of oral S-ketamine as add-on medication for patients with treatment-resistant major depressive disorder. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003957-16	Population
485	2018-002383-38	University of Oulu. 2018 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Premedication for less invasive surfactant administration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002383-38	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
486	2016-002887-14	University of Turku. 2016 Okt 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Dose response study of Patient Controlled Analgesia (PCA) of S-ketamine in orthopaedic spine surgery patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002887-14	Population
487	2006-000767-28	Vienna Medical University. 2006 Sep 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Standardisierte Verlaufsbeobachtung von Patienten mit intrathekalem S(+)-Ketamin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000767-28	Population
488	2006-000714-20	Wolfgang J. 2006 Apr 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Klinische Studie zum Einfluss einer postoperativen Verabreichung von (S)-(+)-Ketamin auf das Schmerzempfinden nach gro ß-Yen chirurgischen Eingriffen. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000714-20	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
489	EUCTR2006-003285-34-AT	. 2013 Okt 7. WHO ICTRP: Vergleich unterschiedlicher Strategien zur Analgosedierung in der interventionellen Radiologie bei der PTCO (perkutane transhepatische Cholangiodrainage): Eine kontrollierte, prospektive, randomisierte Untersuchung. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003285-34-AT	Population
490	PACTR201606001686372	. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Perioperative Analgesia in Palatoplasty Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201606001686372	Intervention ^a
491	NTR1672	. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Ketanest in septic shock. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1672	Intervention ^a
492	NTR696	. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-ketamine in healthy volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR696	Population
493	IRCT20200914048715N1	-. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Comparison of the effect of ketamine and magnesium sulfate on acute asthma attack. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200914048715N1	Intervention ^a
494	TCTR20190702006	-. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparison between Continuously Intravenous Low dose and Intermittently Intramuscular Administration of Ketamine to Reduce Postoperative Pain in Onco-gynecologic Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190702006	Intervention ^a
495	NCT01526525	.Gennimatas General Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Perioperative Electroacupuncture on Postoperative Analgesia in Prostatectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526525	Intervention ^a
496	NCT01566448	Aaron Cumpston P. 2015 Dez 21. WHO ICTRP: Treatment of Severe Mucositis Pain With Oral Ketamine Mouthwash. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01566448	Intervention ^a
497	CTRI/2018/08/015320	AB Department of Surgery and Anaesthesiology. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To evaluate the effect of low-dose ketamine on inflammation and pain after surgery in patients undergoing laparoscopic hernia repair. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015320	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
498	NCT04150757	Abigail N. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine For Pain Control In Patients With Sickle Cell Disease And Vaso-occlusive Episode (VOE) In The PED. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150757	Intervention ^a
499	EUCTR2015-004745-70-NL	Academic Medical Center (. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Efficacy of ketamine nose-spray on acute suicidal thoughts and behaviour. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004745-70-NL	Intervention ^a
500	CTRI/2020/09/027579	ACHARYA HARIHAR POST GRADUATE INSTITUTE OF CANCER. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Procedural sedation with intranasal dexmedetomidine for radiation treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027579	Intervention ^a
501	NCT01519154	Achim S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Sedation MRI - Propofol Versus Propofol-Ketamin in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519154	Intervention ^a
502	ISRCTN48374927	Action Medical Research UK. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: The role of glutamate in the development of phantom limb pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN48374927	Intervention ^a
503	NCT02398136	Adriana F. 2015 Mrz 30. WHO ICTRP: To Test the Potential Efficacy of Repeated Intranasal Administration of Ketamine as a Treatment for PTSD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02398136	Intervention ^a
504	ChiCTR2000035723	Affiliated Hospital of Capital Institute of Pediatrics. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: Effects of s(+)-ketamine on anesthesia maintenance and recovery characteristics in pre-school children subjected to total intravenous venous anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035723	Intervention ^a
505	ChiCTR-OCC-14004280	Affiliated Hospital of Luzhou Medical College. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Study for the function and mechanism of MicroRNAs in the patients with depression and antidepressant treatment by ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCC-14004280	Intervention ^a
506	ChiCTR1800018344	Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College. 2018 Sep 17. WHO ICTRP: Effects of Low-dose Ketamine on MACBAR of Sevoflurane in Laparoscopic Cholecystectomy Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018344	Intervention ^a
507	NCT03809442	Aga Khan University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Analgesic Efficacy of Ropivacaine Alone or in Combination With Adjuvants on Post-operative Analgesia Following Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809442	Intervention ^a
508	PACTR201402000718234	Aga Khan University Hospital Research fund. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Tourniquet Hypertension. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201402000718234	Intervention ^a
509	PACTR201610001637385	AGa Khan University N. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: EFFECT OF LOW-DOSE KETAMINE VERSUS FENTANYL ON ATTENUATING THE HAEMODYNAMIC RESPONSE TO	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		LARYNGOSCOPY AND ENDOTRACHEAL INTUBATION IN PATIENTS UNDERGOING. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201610001637385	
510	CTRI/2020/08/027340	Ahana hospitals LLP. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A comparative study on the effectiveness of Electroconvulsive therapy and ketamine in person suffering from depressive disorder not responding to medications. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027340	Intervention ^a
511	ACTRN12613000149763	Ahmad r. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Controlled randomized double blind study: Comparison of Dexmedetomidine versus Propofol for Maintenance of Anesthesia during invasive procedures In Pediatric Oncology Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000149763	Intervention ^a
512	IRCT201104106164N1	Ahvaz Judishapur university of medical sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of diazepam, ketamine and pethidine on retrograde amnesia after general anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104106164N1	Intervention ^a
513	IRCT2017063015446N10	Ahvaz Jundishapur University Of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluation of clinical and peak flowmetry of nebulized Ketamin in acute asthma attack. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017063015446N10	Intervention ^a
514	IRCT2013111815446N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of Nitrous Oxided and Ketamin Sedative Analgesic Effect for Pain Control. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013111815446N1	Intervention ^a
515	IRCT20151114025027N6	Ahvaz University of Medical Sciences. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: Ketamine associated vomiting in children require sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20151114025027N6	Intervention ^a
516	IRCT20170716035105N3	Ahvaz University of Medical Sciences. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: The effect of analgesia and sedation of ketamine and morphine in bone fractures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170716035105N3	Intervention ^a
517	IRCT20180526039846N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Effect of intranasal Ketamine in treatment of nephrolithiasis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180526039846N1	Intervention ^a
518	IRCT20180602039940N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: Comparison of Dexmedetomidine and ketamin in children undergoing CT scan. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180602039940N1	Intervention ^a
519	IRCT20180530039917N2	Ahvaz University of Medical Sciences. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: Comparison of Ketamine and Morphine in patients with renal colic. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180530039917N2	Intervention ^a
520	IRCT20181220042064N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine-Lidocaine and Fentanyl-Lidocain on Postoperative Analgesia in Axillary Block with Ultrasound Guide in	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		upper Limb Fractures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181220042064N1	
521	IRCT20191127045530N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Comparison of dexmedetomidine-alfentanil vs ketamine-alfentanil for closed reduction of nasal bone fracture. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191127045530N1	Intervention ^a
522	IRCT20191227045906N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Determination of subcutaneous infiltration of ketamine for sedation in patients undergoing TUL surgery under spinal anesthesia in Ahwaz Imam Khomeini hospital in 1397-1398. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191227045906N1	Intervention ^a
523	IRCT20191201045566N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Comparison of midazolam Ö_' propofol versus midazolam Ö_' ketamin in sedative endoscopy in out patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191201045566N1	Intervention ^a
524	IRCT20200920048770N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: Comparison of sedative effect of propofol_ketamine and propofol_fentanil in endoscopy procedure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200920048770N1	Intervention ^a
525	IRCT20200610047723N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: Sedation of midazolam and ketamine with propofol and ketamine in endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200610047723N1	Intervention ^a
526	IRCT20200818048445N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A Comparison between the sedative effect of Fentanyl and Ketamine outside the operating room. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200818048445N1	Intervention ^a
527	IRCT20201027049160N1	Ahvaz University of Medical Sciences. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparison of sedative efficacy of propofol-ketamine versus propofol-ketamin plus lidocaine spray outside the operating room. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201027049160N1	Intervention ^a
528	IRCT201105176510N1	Ahwaz Jondi Shapur University of medical sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: A comparison of Propofol with ketofol (a Ketamine-Propofol combination) for sedation during hysteroscopy in patient in IVF operation room. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201105176510N1	Intervention ^a
529	CTRI/2019/11/022165	AIIMS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A study to know efficacy of addition of ketamine to bupivacaine for scalp block to minimize head pin response in patients undergoing brain surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/022165	Intervention ^a
530	CTRI/2017/12/010764	AIIMS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of 3 agents used in giving anaesthesia in children undergoing cardiac surgeries in term of heart function using a specific echo cardiology parameter. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010764	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
531	CTRI/2018/01/011141	AIIMS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of sedation between two group of anaesthetic drugs namely dexmedetomidine with a combination of ketamine and midazolam for awake endotracheal tube introduction by using fibre optic bronchoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011141	Intervention ^a
532	CTRI/2018/12/016649	Aiims j. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to compare the postoperative pain relieving effect of intraoperative ketamine and fentanyl infusion in major abdominal surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016649	Intervention ^a
533	CTRI/2018/11/016471	Aiims j. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of combinations of three drugs dexmedetomidine, ketamine and midazolam for intranasal premedication in paediatric patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/11/016471	Intervention ^a
534	CTRI/2018/02/011781	AIIMS ND. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of intranasal Dexmedetomidine vs intranasal Ketamine as premedication for level of sedation in children undergoing radiation therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011781	Intervention ^a
535	NCT02863861	Ain Shams University. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Sedation for Upper Gastrointestinal Endoscopy in Pediatric Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863861	Intervention ^a
536	ACTRN12614001246673	Ain Shams University. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Intravenous low dose Ketamine injection versus Dexmedetomidine infusion for prevention of intraoperative shivering during spinal anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001246673	Intervention ^a
537	PACTR201808753623924	Ain Shams University. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparative evaluation of intraperitoneal bupivacaine and bupivacaine ketamine combined with lung recruitment for reducing postoperative shoulder pain in laparoscopic cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201808753623924	Intervention ^a
538	PACTR201907779292947	Ain Shams University. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Effect of ketamine infusion on postoperative mood scores in patients undergoing D&C. A randomized double blinded controlled study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR20190779292947	Intervention ^a
539	NCT04380168	Ain Shams University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparing Effect of Adding Ketamine Versus Dexmedetomidine to Bupivacaine in Pec 11 Modified Block on Postoperative Pain Control in Patients Undergoing Breast Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380168	Intervention ^a
540	NCT03624166	Ain Shams University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Impact of Sub-anesthetic Dose of Ketamine on Post Spinal Hypotension in Caesarean Delivery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03624166	Intervention ^a
541	NCT03860831	Ain Shams University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine and Midazolam Mixture for Procedural Sedation in Children With Mental	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Disabilities.: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03860831	
542	NCT03806374	Ain Shams University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Is it Possible to Replace Fentanyl in Anesthesia for Minor Procedures?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03806374	Intervention ^a
543	NCT04576975	Ain Shams University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusion vs Dexmedetomidine Infusion in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04576975	Population
544	NCT03414879	Ain Shams University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Lidocaine Nebulization for Awake Fiberoptic Intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414879	Population
545	NCT03780556	Ain Shams University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lornoxicam With Low Dose Ketamine Versus Pethidine to Control Pain of Acute Renal Colic. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03780556	Intervention ^a
546	CTRI/2009/091/000688	Ajanta Pharma Ltd. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical Trial in adult patients suffering from Neuralgia due to diabetes, chemotherapy or shingles. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Amitriptyline 4% + Ketamine 2% Cream in comparison to Capsaicin Cream 0.025%, (reference product). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000688	Intervention ^a
547	KCT0000370	Ajou University. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Assesmentt of the efficacy of antiemetics for post procedure sedation vomiting (PPSV) in ED pediatric patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000370	Intervention ^a
548	KCT0000865	Ajou University Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Preliminary study of effect of Ketamine on depressive symptoms. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000865	Intervention ^a
549	KCT0000659	Ajou University Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: The antiemetic effect of oral ondansetron in children receiving intramuscular ketamine sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000659	Intervention ^a
550	NCT02646709	Ajou University School of Medicine. 2016 Jan 18. WHO ICTRP: The Effect of Different Dose of Ketamine With Low Dose Rocuronium in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646709	Intervention ^a
551	NCT04120870	Ajou University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Ketamine and Etomidate During Rapid Sequence Intubation in Trauma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04120870	Intervention ^a
552	NCT02655380	Ajou University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Remifentanil Requirement for Acceptable Intubating Condition. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655380	Intervention ^a
553	NCT04285255	Al Mashfa Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Quality of Recovery Following Opioids Free Anaesthesia in Laparoscopic Sleeve	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Gastrectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285255	
554	NCT02916927	Alameda HS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intravenous Sub-dissociative Dose Ketamine Injection Versus Infusion for Analgesia in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02916927	Population
555	NCT02651324	Albany MC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Efficacy of Ketamine for Improvement in Postoperative Pain Control After Spinal Fusion for Idiopathic Scoliosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02651324	Intervention ^a
556	NCT02145169	Albert Einstein HN. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Inhaled Nitrous Oxide for the Prevention of Emergence Reaction During Ketamine Administration in Adults, a Pilot Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145169	Intervention ^a
557	NCT04388774	Alexander K. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low-Dose Ketamine in Children With ADNP Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04388774	Intervention ^a
558	PACTR201610001691412	Alexandria Univ. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: COMPARISON BETWEEN NEBULIZED DEXMEDETOMIDINE, KETAMINE AND A MIXTURE OF BOTH AS PREMEDICATION IN PEDIATRICS UNDERGOING TONSILLECTOMY SURGERY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201610001691412	Intervention ^a
559	CTRI/2018/02/011822	All India Institute of Medical Science Bhubaneswar. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Efficacy of a low dose of iv ketamine vs caudal epidural with bupivacaine(Local Anaesthetic) for pain relief in children undergoing surgery under general anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011822	Intervention ^a
560	CTRI/2019/08/020625	All India Institute of Medical Science New Delhi. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of Safety and efficacy of two drug combination for sedation during gastro-intestinal endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020625	Intervention ^a
561	CTRI/2010/09/002826	All India Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to study a technique of pain relief with different drugs for patients undergoing breast cancer surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/09/002826	Intervention ^a
562	CTRI/2018/08/015499	All India Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to study the role of ketamine mouthwash for the treatment of severe oral mucositis pain in children with cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015499	Intervention ^a
563	CTRI/2019/08/020817	All India Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Assess the effect of two drugs(ketamine and dexmedetomidine) on cranial nerve monitoring during brain surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020817	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
564	CTRI/2016/01/006517	All India Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: comparative study between intraoperative use of dexmedetomidine and low dose ketamine used as adjuvants during anesthesia in lumbar spine instrumentation for reducing pain and dose of analgesics in postoperative period. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006517	Intervention ^a
565	CTRI/2020/04/024441	All India Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of two drugs i.e Ketamine and Dexmedetomidine for providing sufficient pain relief in patients undergoing surgery for weight reduction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024441	Intervention ^a
566	CTRI/2017/09/009787	All India Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effectiveness of ketamine on postoperative pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009787	Intervention ^a
567	CTRI/2017/05/008516	All India Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: We want to study if small amount of anaesthetic drug Ketamine allows patients to have pain free endoscopic uterine examination. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/05/008516	Intervention ^a
568	CTRI/2020/10/028290	All India Institute of Medical Sciences Bhubaneswar. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trail to study the analgesic effect of ultrasound guided peripheral nerve block compared with ketamine in extrimity injury patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028290	Intervention ^a
569	CTRI/2020/09/027767	All India Institute of Medical Sciences Bhubaneswar. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing the effect of Dexmedetomidine and ketamine on cognitive function after surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027767	Intervention ^a
570	CTRI/2020/09/027921	All India Institute of Medical Sciences Bhubaneswar. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: comparison of effects of ketofol (mixture of ketamine and propofol) vs propofol on the electric current dose required for seizure generation in patients undergoing electroconvulsive therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027921	Intervention ^a
571	CTRI/2017/12/010779	All India Institute of Medical Sciences Bhubaneswar. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effect of low dose injection of ketamine and lumbar epidural pain relief vs thoracic epidural pain relief in patients undergoing major abdominal surgeries: A randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010779	Intervention ^a
572	CTRI/2018/02/011880	All India Institute of Medical Sciences Bhubaneswar. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: The Effect of Anaesthetic Drugs on Recovery in Patients Undergoing Cancer surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011880	Intervention ^a
573	CTRI/2018/09/015729	All India Institute of Medical Sciences New Delhi. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A research study done to assess the effect of a drug called ketamine on brain function outcome in patients suffering from severe traumatic head	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015729	
574	CTRI/2018/04/013335	All India Institute of Medical Sciences New Delhi. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison between two different anaesthesia techniques - one opioid based and another opioid free in patients undergoing open abdominal surgery for gynaecological (female genital tract) cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013335	Intervention ^a
575	CTRI/2020/01/022914	All India Institute of Medical Sciences New Delhi. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Electroconvulsive therapy versus ketamine for improving symptoms in treatment resistant depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/022914	Intervention ^a
576	CTRI/2020/02/023655	All india institute of medical sciences patna. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of ropivacaine versus dexmedetomidine or ketamine in modified PECS II block in patients undergoing breast surgery: A Randomized trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023655	Intervention ^a
577	CTRI/2019/02/017460	All India Institute of Medical Sciences New Delhi. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effectiveness of Intercostal Radio Frequency Ablation for the Management of Chronic pain after thoracic surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017460	Intervention ^a
578	NCT02997722	Allen R. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine on the Length of Hospital Stay of Patients Hospitalized With Suicidal Ideation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997722	Intervention ^a
579	NCT04123652	Allevio Pain MC. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Ambulatory Infusions of Lidocaine and Ketamine for Management of Chronic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04123652	Population
580	NCT00516503	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Baclofen-Amitriptyline Hydrochloride-Ketamine Gel in Treating Peripheral Neuropathy Caused by Chemotherapy in Patients With Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516503	Intervention ^a
581	CTRI/2019/07/019969	Amala Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A study to compare the effectiveness of administering ketamine, levobupivacaine and a combination of both into the abdominal cavity for reducing post surgical pain in patients after keyhole surgery for gall bladder removal. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/019969	Intervention ^a
582	CTRI/2019/07/020082	Amala Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A study to compare the effectiveness of dexmedetomidine and ketamine medications administered in mist form into the lungs before surgery in reducing sorethroat following thyroid operations under general anesthesia with endotracheal intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020082	Intervention ^a
583	CTRI/2019/03/018071	Amber R. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A study to evaluate the effect of a new technique (intra peritoneal nebulization) in its ability to provide pain relief after gall bladder surgery in	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018071	
584	EUCTR2015-002667-42-NL	AMC. 2015 Okt 6. WHO ICTRP: Comparison of two forms of sedation during endoscopic inspection of the liver and bile ducts. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002667-42-NL	Population
585	ACTRN12617000851369	Amira S. 2019 Okt 14. WHO ICTRP: Comparison between ketamine and dexmedetomidine as adjuvants in Pectoral Nerves Regional Blocks for perioperative pain control for patients undergoing breast cancer surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000851369	Intervention ^a
586	IRCT2016050515941N3	Amirhossein m. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Ketamine vs. morphine for limb injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016050515941N3	Intervention ^a
587	CTRI/2020/06/025726	Amrita H. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To evaluate if combination of low dose rocuronium with magnesium sulphate and ketamine provides better intubating conditions at 60 seconds compared to high dose rocuronium alone, in adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025726	Intervention ^a
588	CTRI/2020/05/025380	Amrita Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To study heart rate and blood pressure changes after use of two drugs like propofol and ketofol used for giving general anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025380	Intervention ^a
589	NL8994	Amsterdam University Medical Center IA. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Pharmacological Magnetic Resonance Spectroscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8994	Population
590	EUCTR2011-000329-66-ES	Ana Vallejo de la Cueva. 2013 Jul 22. WHO ICTRP: NO. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000329-66-ES	Intervention ^a
591	CTRI/2019/03/018344	and HSK Hospital SNMc. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Sedation of children prior to the surgery using medication to reduce parenteral separation anxiety. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018344	Intervention ^a
592	NCT03619785	Andrew AH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: US-guided SAPB for Rib Fractures in the ED. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03619785	Population
593	NCT02636218	Andrew B. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusion in Neurologic Deficit. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02636218	Population
594	ACTRN12613000327785	Andrew S. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Impact of pharmacogenomics and metabolism on the effectiveness and toxicity of racemic ketamine in palliative care and chronic pain patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000327785	Intervention ^a
595	IRCT201307155362N7	Anesthesiology and Critical Care Research Center IUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Prophylactic use of ondansetron versus ketamine - midazolam combination for prevention of shivering during spinal	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201307155362N7	
596	IRCT201305165362N5	Anesthesiology and Critical Care Research Center IUoMSII. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluation of the effect of Intravenous dexamethasone vs. ketamine gargle vs. intravenous dexamethasone combined with ketamine gargle on post operative sore throat and hoarseness. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201305165362N5	Intervention ^a
597	ChiCTR-TRC-12002180	Anesthesiology Apartment of West China Hospital SU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Effects of ketamine on dose of propofol when general anesthesia maintaining by propofol and remifentanyl. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002180	Intervention ^a
598	NTR5358	anesthesiology department of LUMC. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Feasibility and pharmacokinetics of nebulized S-ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5358	Population
599	ChiCTR-INR-17013710	Anesthesiology Dept. Shenzhen Hospital SMU. 2017 Dez 11. WHO ICTRP: Optimization of anesthesia managements for gastrointestinal endoscopy in old patients: prospective, randomized, controlled clinical study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17013710	Intervention ^a
600	IRCT201307203436N3	Anesthesiology Research Center LHSBUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Dexmedetomidine vs ketamine to reduce analgesia requirement in opioid addicts. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201307203436N3	Intervention ^a
601	NCT02583217	Ankara University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effect of Ketamine+Propofol vs Remifentanyl+Propofol on Laryngeal Mask Insertion Conditions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583217	Intervention ^a
602	EUCTR2017-002167-18-FI	Anna M. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Nen $\bar{\text{h}}\bar{\text{s}}\bar{\text{u}}\bar{\text{h}}\bar{\text{k}}\bar{\text{e}}\bar{\text{e}}\bar{\text{n}}\bar{\text{a}}$ k $\bar{\text{h}}\bar{\text{n}}\bar{\text{y}}\bar{\text{t}}\bar{\text{e}}\bar{\text{t}}\bar{\text{t}}$ $\bar{\text{h}}\bar{\text{n}}\bar{\text{v}}$ $\bar{\text{h}}\bar{\text{n}}\bar{\text{t}}$ vahvat kipul $\bar{\text{h}}\bar{\text{n}}$ $\bar{\text{h}}\bar{\text{n}}\bar{\text{k}}\bar{\text{e}}\bar{\text{e}}\bar{\text{t}}$ vammakivun hoidossa. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002167-18-FI	Population
603	NCT03421275	Anna Meuronen MD. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Esketamine and Fentanyl for Pain in Minor Trauma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421275	Population
604	NCT04600089	Anna R. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine in Patients Undergoing TEVAR Procedures Receiving NCI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04600089	Intervention ^a
605	NCT01835262	Antonios L. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine Versus Morphine for Moderate to Severe Pain in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835262	Intervention ^a
606	NCT02363270	Antonios L. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine: Comparison of IV Push vs. IV Drip. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02363270	Intervention ^a
607	NCT03909594	Antonios L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Bubiket Study: Ultrasound Guided Fascia Iliaca Nerve Block With Bupivacaine and Adjuvant	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Ketamine vs. Bupivacaine Alone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909594	
608	NCT02673372	Antonios L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Geriatric Ketamine for Pain Management Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673372	Intervention ^a
609	NCT03950817	Antonios L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Nebulized Sub-dissociative Dose Ketamine at Three Different Dosing Regimens for Treating Acute Pain in the Pediatric ED. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950817	Intervention ^a
610	NCT03909607	Antonios L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Nebulized Sub-dissociative Dose Ketamine for Treating Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909607	Intervention ^a
611	NCT02388321	Antonios L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pediatric Ketamine Study for Pain Management. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388321	Intervention ^a
612	NCT04162028	Antonios L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pre-hospital Nebulized Ketamine for Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04162028	Intervention ^a
613	NCT04530149	Antonios L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vital Capacity in Ultrasound Guided Serratus Plane Block in ED Patients With Multiple Rib Fractures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04530149	Intervention ^a
614	IRCT2015061722777N1	Arak University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: analgesic effect of intra-nasal ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015061722777N1	Intervention ^a
615	IRCT138811173289N1	Arak University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of low dose Ketamine on postoperative pain after spinal anesthesia in cesarean section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138811173289N1	Intervention ^a
616	IRCT20180614040095N1	Arak University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Comparison of Ketamine infusion versus spinal analgesia for pain control in painless labor ?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180614040095N1	Intervention ^a
617	IRCT20141209020258N105	Arak University of Medical Sciences. 2019 Mai 21. WHO ICTRP: Comparison of Dexmedetomidine- Ketamin and Fentanyl-Ketamin in analgesia in cystoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N105	Intervention ^a
618	IRCT20141209020258N113	Arak University of Medical Sciences. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: The effect of drug anesthesia on pain and hemodynamic changes during intravenous regional anesthesia of distal radius surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N113	Intervention ^a
619	IRCT20191022045200N1	Arak University of Medical Sciences. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: The effect of dexamethasone and ketamine on postoperative	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191022045200N1	
620	IRCT20141209020258N124	Arak University of Medical Sciences. 2019 Dez 17. WHO ICTRP: Evaluation of the effect of Ketamine in the ventilator-free time in patients with agitated delirium compared with standard care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N124	Intervention ^a
621	IRCT20191101045300N1	Arak University of Medical Sciences. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Comparison effect of Dexmedetomidine and Granisetron and ketamine to preventing post-operative complications. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191101045300N1	Intervention ^a
622	IRCT20141209020258N138	Arak University of Medical Sciences. 2020 Mrz 24. WHO ICTRP: Comparison of the effect of Granisetron , Ketamine , Dexmedetomidine and Lidocaine with Fentanyl on sedation and analgesia for cystoscopy and bladder catheter tolerance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N138	Intervention ^a
623	IRCT20141209020258N143	Arak University of Medical Sciences. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: Comparison of the effects of Ketamine and Propofol and Dexmedetomidine in treatment with electroconvulsive therapy in patients with depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N143	Intervention ^a
624	IRCT20141209020258N146	Arak University of Medical Sciences. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: The effect of addition of ketamine, lidocaine and ?acetaminophen and dexmedetomidine to morphine in the pain control of opium addicts. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N146	Intervention ^a
625	IRCT20181212041947N1	Arak University of Medical Sciences. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: effect of Dexmedetomidine, Neostigmin and Ketamin on fibrosis of laminectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181212041947N1	Intervention ^a
626	IRCT20141209020258N148	Arak University of Medical Sciences. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Comparison of Dexmedetomidine Versus Ketamine-Propofol ?combination versus Propofol for Sedation in Cataract Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N148	Intervention ^a
627	IRCT2013102315137N1	Arak University of Medical Sciences VCfR. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of the effects of ondansetron and ketamine on spinal anesthesia-induced hypotension in women undergoing cesarean section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013102315137N1	Intervention ^a
628	IRCT201401313289N7	Arak University of Medical Sciences VCfR. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Ketamine-propofol versus alfentanil-propofol for analgesia during cystoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201401313289N7	Intervention ^a
629	IRCT138811192080N2	Arak University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the Effect of Oral Ketamine and Its Peritonsillar Injection in Pain Relief and the Related Phenomenon after a Tonsillectomy Operation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138811192080N2	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
630	IRCT201108241952N3	Arash WH. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Pain relief in laour with remifentanal and ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201108241952N3	Intervention ^a
631	IRCT20150808023559N15	Ardabil University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Ketofol on cough reduction due to the use of fentanyl. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150808023559N15	Intervention ^a
632	IRCT20171202037716N1	Ardabil University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Remifentanal_Propofol versus Remifentanal_Ketamine in Diagnostic Bronchoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171202037716N1	Intervention ^a
633	IRCT20150808023559N18	Ardabil University of Medical Sciences. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: Comparison of the effect of low-dose Ketamine and dexamethasone on the control of nausea and vomiting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150808023559N18	Intervention ^a
634	IRCT20180930041181N1	Ardabil University of Medical Sciences. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Effect of Ketamine & Propofol in prevention of Shivering. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180930041181N1	Intervention ^a
635	IRCT20190930044937N1	Ardabil University of Medical Sciences. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: Preventive role of ketamine and dexmedetomidine on control of shivering in patients undergoing hernia surgery by spinal anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190930044937N1	Intervention ^a
636	IRCT20191022045203N1	Ardabil University of Medical Sciences. 2019 Dez 17. WHO ICTRP: Comparison of the effect of ketofol with dexmedetomidine on anesthesia in patients undergoing dilatation and curettage. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191022045203N1	Intervention ^a
637	IRCT20191011045060N1	Ardabil University of Medical Sciences. 2020 Feb 24. WHO ICTRP: Comparison of the effects of analgesia and complications of subcutaneous and intravenous ketamine in closed reduction of nasal fracture. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191011045060N1	Intervention ^a
638	NCT04622904	Aretaicion University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lidocaine and Magnesium and Ketamine in Gynecological Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622904	Intervention ^a
639	NCT00598195	Arkansas Children's Hospital Research Institute. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Pharmacokinetics in Children Having Heart Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00598195	Intervention ^a
640	NCT00556361	Arkansas Children's Hospital Research Institute. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Use of Ketamine Prior to Cardiopulmonary Bypass in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00556361	Intervention ^a
641	NCT03714919	Arlyne T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Pilot Study: a Non-opioid Technique for Postoperative Adenoidectomy Pain Relief in Pediatric Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03714919	Population
642	CTRI/2019/05/018890	Armed Forces MC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison between two anaesthetic drugs Propofol and Ketamine during anaesthesia in	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Electro Convulsive Therapy in treatment of depressive disorders. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/018890	
643	CTRI/2018/03/012595	Armed Forces MC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: LOW DOSE INTRAVENOUS KETAMINE AS A PREEMPTIVE ANALGESIC FOR POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012595	Intervention ^a
644	CTRI/2017/03/008188	Armed forces Medical College Pune. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison Of Only Ketamine Nebulization And Combined Ketamine Dexmedetomidine Nebulization Before Putting Paediatric Patients Under Anaesthesia for Surgeries As to Produce Sleep And to Relieve Anxiety. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008188	Intervention ^a
645	DRKS00023440	Army HR;India RD. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: PROPHYLACTIC INTRAVENOUS KETAMINE, ONDANSETRON AND PETHIDINE IN PREVENTING PERIOPERATIVE SHIVERING IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE KNEE REPLACEMENT SURGERY UNDER SPINAL ANAESTHESIA: A RANDOMIZED PARALLEL-GROUP, PLACEBO CONTROLLED COMPARATIVE STUDY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023440	Intervention ^a
646	IRCT20180627040258N1	Artesh University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Procedural sedation and analgesia of reduction of shoulder dislocation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180627040258N1	Intervention ^a
647	IRCT20181021041399N1	Artesh University of Medical Sciences. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: The effective of opioid-ketamine on pain relief in traumatic patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181021041399N1	Intervention ^a
648	KCT0000180	Asan Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Clinical trial for ketamine effect using electroencephalography and electromyography during induction period of anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000180	Intervention ^a
649	EUCTR2013-003357-17-DK	Asbjørn MD. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: The Ketamine - a novel approach to treating painful chronic pancreatitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003357-17-DK	Population
650	NCT00354029	Asker & Baerum H. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Effect of Perioperative i.v. Low-dose S(+) Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00354029	Population
651	NCT01470157	Assaf-Harofeh Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Clinical Trial of Oral Midazolam Plus Oral Ketamine for Sedation During Laceration Repair. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01470157	Intervention ^a
652	NCT01925898	Assaf-Harofeh Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Randomized, Clinical Trial of Oral Midazolam Versus Oral Ketamine for Sedation During Laceration Repair. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925898	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
653	NCT00224692	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Analgesic Effect in Children of Low-Dose Ketamine for Mucositis Treated by Patient-Controlled Analgesia With Morphine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00224692	Intervention ^a
654	NCT01146145	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Efficacy, Safety and Cost of Intravenous Morphine Titration Alone or Combined to Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01146145	Intervention ^a
655	NCT01326325	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Efficacy of Low Analgesic Doses of Ketamine Associated With Opioids in Refractory Cancer Pain Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01326325	Intervention ^a
656	NCT00797264	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Associated With Morphine PCA After Total Hip Arthroplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00797264	Intervention ^a
657	NCT00484484	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Associated With Opioids in Refractory Cancer Pain Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00484484	Intervention ^a
658	NCT00122759	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Sedation in Mechanically Ventilated Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00122759	Intervention ^a
659	NCT00440102	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Versus Etomidate During Rapid Sequence Intubation: Consequences on Hospital Morbidity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00440102	Intervention ^a
660	NCT00224588	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: KETOR: Effects of Peri Operative Administration of Ketamine on Long Term Post Thoracotomy Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00224588	Intervention ^a
661	NCT02892916	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine and Postoperative Cognitive Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02892916	Population
662	EUCTR2006-002024-41-FR	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Etude de l'efficacité de la ketamine à faibles doses analgésiques, en association avec les morphiniques, dans le traitement de la douleur cancéreuse rebelle - KETADOL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002024-41-FR	Intervention ^a
663	EUCTR2007-002239-97-FR	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Ketamine en association avec une PCA morphine dans le traitement analgésique postopératoire de patients opérés de prothèse totale de hanche (PTH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002239-97-FR	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
664	EUCTR2006-005761-19-FR	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Ketamine versus etomidate au cours de l'intubation en s ^t quence rapide : cons ^t quences sur la morbidit ^e hospitali ^è re. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005761-19-FR	Intervention ^a
665	EUCTR2007-000336-20-FR	Assistance Publique Hopitaux de marseille. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: K ^{etamine} IV et analg ^{ésie} p ^{ro} curale thoracique: effet sur la douleur et l ^a fonction respiratoire postop ^{ératoire} apr ^{ès} thoracotomie. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000336-20-FR	Intervention ^a
666	NCT02455609	Assiut University. 2015 Jun 8. WHO ICTRP: Intrathecal Ketamine, Dexmedetomidine and Both With Bupivacaine for Postoperative Abdominal Cancer Surgery Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02455609	Population
667	NCT02462174	Assiut University. 2015 Okt 12. WHO ICTRP: Topical Ketamine Versus Caudal Ketamine for Postoperative Analgesia in Children Undergoing Inguinal Herniotomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02462174	Population
668	NCT02620371	Assiut University. 2016 Apr 25. WHO ICTRP: Efficacy of Ketamine Added to Local Anesthetic in Modified Pectoral Block for Management of Postoperative Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02620371	Intervention ^a
669	NCT02651792	Assiut University. 2016 Mai 9. WHO ICTRP: Ketamine- Propofol Versus Pethidine- Propofol in ERCP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02651792	Population
670	NCT03344393	Assiut University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effect of Intraoperative IV Ketamine on Postoperative Morphine Consumption During Intestinal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344393	Population
671	NCT02514980	Assiut University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Infra-orbital Nerve Block for Post Operative Analgesia in Children Undergoing Cleft Lip Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514980	Population
672	NCT02726828	Assiut University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: intratheca? Ketamine, Morphine and Both for Lower Abdominal Cancer Surgery Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726828	Intervention ^a
673	NCT03018301	Assiut University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Intravenous Ketamine and Postoperative Pain Following Cesarean Section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018301	Population
674	NCT02462681	Assiut University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine as Adjunctive Analgesic With Bupivacaine in Paravertebral Analgesia for Breast Cancer Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02462681	Population
675	NCT03060070	Assiut University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine Versus Dexmedetomidine With Local Anesthetic in TAP	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03060070	
676	NCT02642497	Assiut University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Local Ketamine Instillation for Postoperative Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02642497	Intervention ^a
677	NCT03355716	Assiut University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Post-operative Pain Relief in Laparoscopic Cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03355716	Intervention ^a
678	NCT03235609	Assiut University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Sedation During Pediatric Diagnostic Gastrointestinal Endoscopy Gastrointestinal Endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235609	Intervention ^a
679	NCT03647579	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dexmedetomidine Versus Midazolam Added to Ketamine in Pediatric Patients Undergoing Bone Marrow Aspiration and Biopsy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647579	Population
680	NCT03302351	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dexmedetomidine, Ketamine and Dexmedetomidine-Ketamine Combination for Control of Shivering During Regional Anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03302351	Intervention ^a
681	NCT03063671	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dexmedetomidine, Ketamine and Their Combination to Bupivacaine on Thoracic Epidural Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063671	Intervention ^a
682	NCT03165149	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of a Topical Ketamine on Acute and Chronic Pain, Dose Finding. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03165149	Intervention ^a
683	NCT02927379	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Wound Infiltration by Ketamine Versus Dexmedetomidine Added to Bupivacaine on Surgical Stress. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927379	Intervention ^a
684	NCT03164590	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Wound Infiltration With Ketamine Versus Dexmedetomidine Added to Bupivacaine on Cytokines. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164590	Intervention ^a
685	NCT03248648	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of Intra-articular Neostigmine Versus Ketamine for Postoperative Analgesia in Arthroscopic Knee Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03248648	Population
686	NCT02618668	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Haemodynamic Stability of Ketamine/Propofol Admixture 'Ketofol' in Patient Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02618668	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
687	NCT04609033	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Implications of Different Analgesic Models on Inflammatory Markers After Laparoscopic Cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609033	Intervention ^a
688	NCT04275661	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Magnesium Sulphate as Adjuvants for ESPB in Breast Cancer Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04275661	Intervention ^a
689	NCT03377907	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pain Alleviation of Forearm Fractures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377907	Intervention ^a
690	NCT02935959	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Premedication With Nebulized Ketamine, Dexmedetomidine Versus Midazolam in Oncologic Preschool Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935959	Intervention ^a
691	NCT04101474	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Role Of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder And Its Effect on Suicidality. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04101474	Intervention ^a
692	NCT03133780	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sedation During Spinal Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133780	Population
693	NCT04321746	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine on Postoperative Cognitive Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04321746	Population
694	NCT02720406	Assiut University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Topical Ketamine Analgesia in Children Undergoing Tonsillectomy: a Clinical and Serum Level Assays Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02720406	Population
695	NCT01130909	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Blinded, Four-Way Crossover in Healthy Subjects to Assess EEG After Administration of Ketamine, Placebo and AZD6765. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130909	Intervention ^a
696	NCT01500018	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study in Healthy Recreational Polydrug Users to Measure the Abuse Potential of TC-5214. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01500018	Intervention ^a
697	NCT01046630	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study Where Pharmacologic Magnetic Resonance Imaging (MRI) Effects of AZD6765 Will be Compared to Placebo in Depressive Male and Female Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01046630	Intervention ^a
698	NCT00985933	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effects AZD8529 on Ketamine-induced Impairment of Working Memory in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00985933	Intervention ^a
699	EUCTR2009-013110-27-GB	AstraZeneca AB. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A phase I, multi-centre, double-blind, placebo-controlled parallel group study to assess the	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		pharmacMRI effects of AZD6765 in male and female patients fulfilling the criteria for Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013110-27-GB	
700	NCT03979469	Athens General Children's Hospital; Aglaia K. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Opioid Versus Non-opioid Anesthesia for Ambulatory Surgery in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979469	Intervention ^a
701	ISRCTN39347168	Atrium Medisch Centrum N. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: A comparison of two sleep induction drugs used in the intensive care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN39347168	Population
702	NCT02499341	Attikon H. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: A Comparison Study Between Ketamine Versus Tramadol for Pain Management After Major Upper Abdominal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499341	Population
703	ACTRN12605000608662	Auckland District Health Board. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Ketamine - Investigate the Dose Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000608662	Intervention ^a
704	NCT03338205	Augusta University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Role of Ketamine as an Adjuvant Therapy for Children With Acute Status Asthmaticus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338205	Intervention ^a
705	EUCTR2008-005178-10-DE	Auris Medical AG. 2012 Dez 3. WHO ICTRP: Efficacy of AM 101 in Patients with Acute Inner Ear Tinnitus: A Multi-Centre, Double-Blind, randomised, Placebo-Controlled, Multiple Dose, Group Comparison Phase II Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005178-10-DE	Population
706	EUCTR2013-001527-39-HU	Auris Medical AG. 2017 Jan 16. WHO ICTRP: Study to observe long-term safety of AM-101 in patients with tinnitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001527-39-HU	Population
707	EUCTR2013-001527-39-BE	Auris Medical AG. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Study to observe long-term safety of AM-101 in patients with tinnitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001527-39-BE	Population
708	NCT01270282	Auris Medical I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparison of Single Versus Repeat Doses of AM-101 in the Treatment of Acute Inner Ear Tinnitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01270282	Intervention ^a
709	EUCTR2013-005587-26-CZ	Auris Medical Inc.. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: Study to observe efficacy and safety of AM-101 in patients with tinnitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005587-26-CZ	Population
710	EUCTR2013-005588-24-CZ	Auris Medical Inc.. 2017 Feb 6. WHO ICTRP: Study to observe long-term safety of AM-101 in patients with tinnitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005588-24-CZ	Population
711	ACTRN12609001072202	Austin H. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A study investigating whether the administration of local anaesthetic solution via an interpleural	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		catheter improves pain relief after liver resection surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609001072202	
712	ACTRN12614000247673	Austin H. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Reduction Of Chronic Post-surgical Pain with Ketamine ' A Pilot Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000247673	Intervention ^a
713	ACTRN12614000225617	Australia and NewZealand Intensive Care-Research Centre (ANZIC-RC). 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Sedation Practice in Intensive Care: A randomised controlled pilot study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000225617	Intervention ^a
714	EUCTR2016-000216-14-GB	Autifony Therapeutics Limited. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: Study of effects of AUT00206 in healthy males - ketamine challenge. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000216-14-GB	Intervention ^a
715	NCT03653520	Avanti A. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Conscious Sedation Efficacy of the MKO Melt (Midazolam, Ketamine, Ondansetron). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03653520	Intervention ^a
716	ACTRN12615000372583	Aysu HT. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Effect of adding ketamine infusion to propofol sedation on hemodynamic changes and recovery in patients undergoing elective lower limb surgery under spinal anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000372583	Intervention ^a
717	EUCTR2008-001236-13-IT	AZIENDA OSPEDALIERA DI PADO. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Sperimental controlled and randomized in singol blind study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001236-13-IT	Intervention ^a
718	NCT04427605	Azienda Ospedaliera dP. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Continuous Infusion of Ketamine in Pediatric Intensive Care Unit (KISS Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04427605	Intervention ^a
719	EUCTR2008-007987-40-IT	AZIENDA OSPEDALIERA MAGGIORE DELLA CARITA' DI NOVARA. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Low dose intravenous ketamine (S) associated to thoracic epidural analgesia: effects on the ?post-thoracotomy pain syndrome? (PTPS) - ND. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007987-40-IT	Population
720	EUCTR2004-004141-18-IT	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: STUDY RANDOMIZED, CONTROLLED, DOUBLE BLIND, PHASE III, TO CONFRONTED LEVOBUPIVACAINA 0.2 , LEVOBUPIVACAINE 0.15 KETAMINE S 0.5 MG/KG AND LEVOBUPIVACAINA 0.125 KETAMINE S 0.5 MG/KG. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004141-18-IT	Population
721	EUCTR2013-004396-12-IT	Azienda Ospedaliero-Univ. 2020 Nov 23. WHO ICTRP: Efficacy of ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children: a multicenter, randomized, controlled, open-label, no-profit, with sequential design study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004396-12-IT	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
722	IRCT2016121831457N1	Babol University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The comparison assessment the sedative effect of ketamine and propofol with oral midazolam in pediatric upper gastrointestinal endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016121831457N1	Intervention ^a
723	IRCT20190529043750N1	Babol University of Medical Sciences. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Effect of propofol-ketamin and propofol-fentanyl in colonoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190529043750N1	Intervention ^a
724	IRCT20190529043750N2	Babol University of Medical Sciences. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Sedative effect for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190529043750N2	Intervention ^a
725	IRCT2015030921072N2	Babol University of Medical Sciences RD. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Investigation of interavenous Ketamine anti depressant effects on major depressive disorder patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015030921072N2	Intervention ^a
726	IRCT20161022030421N3	Bagheiat-allah University of Medical Sciences. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Comparison of the effect of intravenous ketamine and midazolam as a premedication in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20161022030421N3	Intervention ^a
727	IRCT20190731044389N1	Bagheiat-allah University of Medical Sciences. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: The effect of ketamine infusion on the control of pain and hemodynamics. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190731044389N1	Intervention ^a
728	NCT03955809	Balikesir University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison the Effects of 3 Different Intraarticular Ketamine Doses on Postoperative Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03955809	Intervention ^a
729	IRCT20170101031697N3	Bandare-abbas University of Medical Sciences. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Comparision the effect of Dexmedetomidine and Ketamin and Pethidin on prevention of shivering during spinal anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170101031697N3	Intervention ^a
730	IRCT20170224032753N2	Bandare-abbas University of Medical Sciences. 2020 Apr 21. WHO ICTRP: 'Comparison the Effect of Intravenous Ketamine with Standard Treatment in Migraine Patients'. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170224032753N2	Intervention ^a
731	CTRI/2020/02/023498	Bangalore medical college and research institute. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: TO SEE THE EFFECT OF LOW DOSE INTRAVENOUS KETAMINE ON PAIN FOLLOWING CAESEREAN SECTION UNDER SPINAL ANAESTHESIA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023498	Intervention ^a
732	NCT01386229	Baskent University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Comparison of Etomidate and Ketamine for Anesthesia Induction in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01386229	Intervention ^a
733	NCT02512055	Baskent University. 2015 Aug 10. WHO ICTRP: Ketamine Tolerance in Children After Repeated Administrations During Radiotherapy	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Sessions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512055	
734	CTRI/2019/02/017540	Batra hospital and medical research centre. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare different doses of ketamine given during surgery to find best dose that provides adequate pain relief after the surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017540	Intervention ^a
735	NCT00768430	Baylor College of Medicine. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Optimization of IV Ketamine for Treatment Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768430	Population
736	NCT00419003	Baylor College of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Research Study for Major Depressive Disorder: Investigation of Glutamate Medications. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419003	Population
737	NCT00163969	Bayside H. 2016 Jan 25. WHO ICTRP: The Use of Ketamine as Rescue Analgesia in the Recovery Room Following Opioid Administration. A Double-blind Randomised Trial in Postoperative Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00163969	Intervention ^a
738	ChiCTR-INR-16008971	Beijing CH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Efficacy and safety of ketamine combined with antidepressants in major depression: a randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16008971	Intervention ^a
739	ChiCTR-TRC-14004936	Beijing CH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Ketamine's antidepressant efficacy and safety in major depression: a randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004936	Intervention ^a
740	ChiCTR1800017848	Beijing CH. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Single i.v.-ketamine augmentation of newly initiated venlafaxine hydrochloride for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017848	Intervention ^a
741	NCT04657107	Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of S-ketamine in Elective Cesarean Section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657107	Population
742	NCT04425473	Beijing TH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Esketamine and Perioperative Depressive Symptoms. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04425473	Population
743	NCT03086148	Beijing TH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine and Postoperative Depressive Symptom-PASSION. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086148	Population
744	EUCTR2008-001568-35-GB	BELFAST HEAL;SOCIAL CARE TRUS. 2012 Jul 24. WHO ICTRP: n/a1. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001568-35-GB	Intervention ^a
745	EUCTR2008-003293-18-GB	Belfast Health and Social Care Trust. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of ketamine in infants - Pharmacokinetics of ketamine in infants. Version 3. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003293-18-GB	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
746	ISRCTN07083722	Belfast Health and Social Care Trust (UK). 2017 Apr 3. WHO ICTRP: The effect of the use of fasica iliaca nerve blockade on patient positioning for spinal anaesthesia and the effect of continuous nerve blockade on post-operative pain and mobility outcomes in patients with hip fractures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN07083722	Intervention ^a
747	ISRCTN56992547	Beni Suef University. 2017 Mai 8. WHO ICTRP: Efficacy of Dexmedetomidine versus Ketofol for sedation of postoperative mechanically ventilated patients with obstructive sleep apnea. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN56992547	Intervention ^a
748	KCT0001113	Bestian Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Propofol-remifentanil or propofol-ketamine for burn care in pediatric patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001113	Intervention ^a
749	NCT01089361	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Immunomodulatory Properties of Ketamine in Sepsis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01089361	Population
750	NCT03613792	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Remifentanil Plus Ketamine for Dynamic Flexible Bronchoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03613792	Intervention ^a
751	NCT04016740	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The PATHFINDER Study: A Feasibility Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016740	Intervention ^a
752	NCT01983020	Beth Israel Medical Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Peri-Operative Lidocaine, Ketamine, or Lidocaine and Ketamine Combination, Infusion for Patients Undergoing Spine Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01983020	Intervention ^a
753	NCT01947114	Bezmialem Vakif University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Remifentanil Use in Pediatric Rigid Bronchoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01947114	Intervention ^a
754	NCT02417298	Billy S. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusion for Acute Sickle Cell Crisis in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417298	Intervention ^a
755	NCT01749098	Biogen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study To Examine The Effects Of PF-04958242 On Ketamine-Induced Cognitive Impairment In Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01749098	Intervention ^a
756	IRCT201205066808N4	Birjand University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: effect of Sodium thiopental versus Midazolam-Ketamine in postoperative agitation after pediatric tonsillectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRC T201205066808N4	Intervention ^a
757	IRCT20190202042589N1	Birjand University of Medical Sciences. 2019 Feb 25. WHO ICTRP: The Effect of Low-Dose Intravenous Ketamine on prevention of post dural puncture	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		headache. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190202042589N1	
758	CTRI/2020/07/026342	BJ medical college and civil hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: dexamethasone and ketamine nebulisation before surgery relieve the sore throat after surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026342	Intervention ^a
759	CTRI/2018/01/011595	BJ Medical CA. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of propofol and ketofol for anesthesia by intravenous route. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011595	Intervention ^a
760	NCT04602221	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study in Healthy Men to Test Whether BI 409306, BI 425809 or Lamotrigine Can Reverse the Memory Problems Caused by Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04602221	Intervention ^a
761	NCT04209296	Brain and Cognition Discovery Foundation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Chart Review of Patients Undergoing Ketamine Infusions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209296	Population
762	NCT01591382	Brigham and Women's Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Efficacy Study of Ketamine for Postoperative Pain in Opioid Dependent Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01591382	Population
763	NCT03090776	Brigham and Women's Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Prevention of Post Mastectomy With Intraoperative Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03090776	Population
764	NCT00798083	British Columbia Cancer Agency. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Neuropathic Pain Caused by Radiation Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00798083	Intervention ^a
765	NCT03788694	Bronx Veterans Medical Research Foundation I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine for Suicidal Ideation in Veterans. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03788694	Intervention ^a
766	NCT01538745	Brooke Army Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine (LDK) Versus Morphine for Acute Pain Control in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01538745	Population
767	NCT01892995	Brooke Army Medical Center. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: Ketamine for Acute Suicidal Ideation in the Emergency Department: Randomized Controlled Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892995	Intervention ^a
768	NCT03043430	Brooke Army Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine for Anxiolysis in Pediatric Emergency Department Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043430	Intervention ^a
769	NCT03461718	Brooke Army Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Endoscopic Sedation in Outpatient Adult Endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03461718	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
770	NCT03081416	Brooke Army Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: 'THINK Trial: Treatment of Headache With IntraNasal Ketamine: A Randomized Controlled Trial Evaluating the Efficacy of Intranasal Ketamine Versus Standard Therapy in the Management of Primary Headache Syndromes in the Emergency Department'. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03081416	Intervention ^a
771	ACTRN12615001151527	Bundaberg BH. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Is ketamine a useful addition for the management of acute pain in patients where opiates alone have failed to provide adequate analgesia?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001151527	Intervention ^a
772	PACTR201611001854225	Cairo faculty of medicine. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Adding Dexmedetomidine and Ketamine to Epidural Anesthesia for Lower Urinary Tract Surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201611001854225	Intervention ^a
773	NCT04281628	Cairo University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison Between Low-dose Ketamine Infusion and Intravenous Morphine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04281628	Intervention ^a
774	NCT04544228	Cairo University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine or Neostigmine for Serratus Anterior Plane Block in Modified Radical Mastectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04544228	Intervention ^a
775	NCT03251170	Cairo University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Fentanyl for Induction of Anesthesia in Septic Shock. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03251170	Intervention ^a
776	NCT03104140	Cairo University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Low Dose Thiopental for Induction of Anesthesia in Septic Shock. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104140	Intervention ^a
777	NCT03664622	Cairo University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Morphine Change Pain Profile. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03664622	Intervention ^a
778	NCT03640468	Cairo University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lidocaine as an Adjuvant for Ketamine in Induction of Anesthesia in Septic Shock Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03640468	Population
779	NCT03844984	Cairo University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lidocaine-Ketamine Versus Ketamine for Induction of Anesthesia in Septic Shock Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844984	Population
780	PACTR201509001245595	Cairo university hospitals. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: preincional analgesia with infiltration of levobupivacaine versus ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201509001245595	Intervention ^a
781	PACTR201510001293646	Cairo University hospitals fom. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Effect of S (+) ketamine on the release of proinflammatory cytokines. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201510001293646	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
782	PACTR201510001279149	Cairo University hospitals fom. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Ketamine and Hyoscine for postoperative catheter related bladder discomfort. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201510001279149	Intervention ^a
783	NCT02573714	Cameroon Baptist CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sub-dissociative Intranasal Ketamine for Pediatric Sickle Cell Pain Crises. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573714	Intervention ^a
784	ChiCTR2000034930	Cancer Center SYU. 2020 Nov 2. WHO ICTRP: Effect of Esketamine on postoperative recovery quality and inflammatory response in patients with modified radical mastectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034930	Population
785	CTRI/2020/10/028342	Cancer Institute. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: opioid free anesthesia with ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028342	Intervention ^a
786	ACTRN12616001134415	CareFlight Limited. 2020 Sep 21. WHO ICTRP: What is the difference in the safety of Ketamine versus Propofol when used to sedate Acute Psychiatric/ Psychotic Patients who require Aeromedical Retrieval?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001134415	Intervention ^a
787	NCT02489630	Carilion C. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine as an Adjunct to Opiates for Acute Pain in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489630	Population
788	NCT02697071	Carilion C. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine for Acute Migraine in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697071	Intervention ^a
789	NCT02521415	Carolinas HS. 2016 Okt 10. WHO ICTRP: IN Sub-Dissociative Ketamine vs IN Fentanyl. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521415	Intervention ^a
790	NCT04176419	Case Comprehensive Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Perioperative Analgesia on Postoperative Opioid Usage and Pain Control in H&N Cancer Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176419	Population
791	NTR4633	Catharina HE. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Procedural Propofol Sedation with ketamine versus alfentanil and remifentanil. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4633	Intervention ^a
792	NTR5139	Catharina HE. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Procedural propofol sedation with ketamine versus alfentanil and remifentanil in patients for cardiac ablation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5139	Intervention ^a
793	NTR5032	Catharina HE. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Procedural propofol sedation with ketamine versus alfentanil and remifentanil in patients for cardiac ablation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5032	Intervention ^a
794	NCT01365195	Cedars-Sinai Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Ketamine on Postoperative Clinical	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Outcomes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365195	
795	NCT02442739	Cedars-Sinai Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Preventing Depression in Patients Undergoing Treatment for Pancreatic or Head and Neck Cancers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442739	Population
796	NCT02252432	Cedars-Sinai Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effects of Ketamine and Methadone on Postoperative Pain for Laminectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02252432	Population
797	EUCTR2018-001963-22-PL	Celon Pharma SA. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001963-22-PL	Population
798	EUCTR2018-002669-20-PL	Celon Pharma SA. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: The planned study is to determined the Esketamine's efficacy (it's effectiveness and dose response) and pharmacokinetic properties (the fate of a substance in the body based on its concentration in the blood) and safety assessments (the occurrence of possible side effects) after multiple dose of inhaled Esketamine, compared to placebo in subject with treatment resistant bipolar depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002669-20-PL	Population
799	NCT03965871	Celon Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Treatment-resistant Bipolar Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03965871	Population
800	NCT03965858	Celon Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03965858	Population
801	NCT03407872	Celon Pharma SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407872	Population
802	EUCTR2006-006445-13-FR	Centre hospitalier Régional et Univ. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Programme de réhabilitation précoce dans les Néphrectomie totales pour cancer du rein - PRP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006445-13-FR	Intervention ^a
803	NCT02235012	Centre Hospitalier SA. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Cognitive Biases Under Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235012	Intervention ^a
804	NCT01544725	Centre Hospitalier Univ. 2016 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine-propofol Versus Ketamine Alone for Procedural Sedation in Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01544725	Intervention ^a
805	NCT02299440	Centre Hospitalier Univ. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Ketamine in the Acute Phase of Suicidal Ideation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299440	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
806	NCT04459234	Centre LB. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Prospective Multicentre Study of the Use of Ketamine in the Treatment of Refractory Chronic Pain in the French CLCC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04459234	Intervention ^a
807	RBR-5vkxts	Centro De Psiquiatria E Pesquisas Sandra Ruschel Ltda. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: A Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in Treatment resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5vkxts	Population
808	RBR-9pgk4f	Centro De Psiquiatria E Pesquisas Sandra Ruschel Ltda. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: A study of Intranasal Rapid Action Esketamine for Major Depression Treatment Resistant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9pgk4f	Population
809	RBR-247s9q	Centro De Psiquiatria E Pesquisas Sandra Ruschel Ltda. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: Study of Intranasal Rapid Action Esketamine for treatment of Major Depressive Disorder Treatment Resistant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-247s9q	Population
810	NCT02421913	Centro MC. 2015 Mai 4. WHO ICTRP: Efficacy of S(+)-Ketamine Administered as a Continuous Infusion for the Control of Postoperative Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421913	Population
811	CTRI/2020/11/029005	Chaitra. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of ketamine-dexmedetomidine nebulisation versus intravenous route for awake fiberoptic intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029005	Intervention ^a
812	NCT01094990	CHANCHAI TRAI. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Efficacy of Dexamethasone for Prevent Vomiting in Leukemic Children Who Receive Intrathecal Chemotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01094990	Intervention ^a
813	NCT03829124	Chang Gung MH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Ketamine Combine Propofol vs Propofol Anesthesia in Schizophrenia Electroconvulsive Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829124	Population
814	ChiCTR2000032704	Chaohu Hospital AMU. 2020 Jun 1. WHO ICTRP: Efficacy and safety of esketamine in combination with oral antidepressants in Chinese Han patients with treatment-resistant depression: a randomized and controlled study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032704	Population
815	NCT04156035	Charite University BG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine-Induced Brain Changes and Their Modulation by Lamotrigine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04156035	Intervention ^a
816	JPRN-UMIN000033760	CHENG HSIN GENERAL HOSPITAL. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: A low dose of ketamine infusion for acute and maintenance treatment for severe depression and suicide: a double-blind, randomized-controlled study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033760	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
817	CTRI/2019/04/018422	Chettinad Hospital and Research Institute. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing the effect of two different doses of injection ketamine(induction drug) with tramadol(opioid) on reducing postoperative analgesic requirement in patients undergoing laparoscopic surgeries under general anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018422	Intervention ^a
818	ChiCTR2000031961	Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: Clinical analysis of the sedative effect of dexmedetomidine nasal drops combined with sevoflurane in children's MRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031961	Intervention ^a
819	NCT02652507	Children's Hospital Medical Center C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dexmedetomidine and Ketamine in MRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652507	Intervention ^a
820	NCT02778880	Children's Hospital Medical Center C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pain Reduction With Intranasal Medications for Extremity Injuries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778880	Population
821	NCT02611921	Children's Hospital Medical Center C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Intranasal Ketamine for Social Impairment in Autism Spectrum Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611921	Population
822	ChiCTR-IOR-16009780	Children's Hospital of Chongqing Medical University. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Effects of intranasal dexmedetomidine combined with ketamine sedation for echocardiography in pediatric patients with congenital heart disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-16009780	Intervention ^a
823	ChiCTR-ORC-17014025	Children's Hospital of Chongqing Medical University. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Complications of proedural sedation for diagnostic examination in children using intranasal dexmedetomidine combined with ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ORC-17014025	Intervention ^a
824	ChiCTR1900024479	Children's Hospital of Chongqing Medical University. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Evaluate the use of intranasally administered dexmedetomidine combination with ketamine as a premedication in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024479	Intervention ^a
825	ChiCTR1900026118	Children's Hospital of Chongqing Medical University. 2019 Sep 30. WHO ICTRP: Comparison of single inhalation of sevoflurane with intranasal ketamine as rescue techniques for failed intranasal dexmedetomidine sedation in 1- to 6-year-old children undergoing magnetic resonance imaging: A randomized trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026118	Intervention ^a
826	ChiCTR1900022858	Children's Hospital of Chongqing Medical University. 2020 Mrz 16. WHO ICTRP: A retrospective comparison of single inhalation of sevoflurane with intranasal ketamine as rescue techniques for failed intranasal dexmedetomidine sedation in children undergoing magnetic resonance	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		imaging. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022858	
827	NCT02519595	Children's Hospital of Michigan. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Optimal Dosing of Ketamine for Procedural Sedation and Analgesia in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519595	Intervention ^a
828	NCT00252122	Children's Hospital of Philadelphia. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Pilot Study on the Effects of Intravenous Ketamine on Acute Pain Crisis in Patients With Sickle Cell Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00252122	Population
829	NCT03296345	Children's Hospital; Research Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Adjuvant Low-dose Ketamine in Pediatric Sickle Cell Vaso-occlusive Crisis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03296345	Intervention ^a
830	NCT04303325	China Medical University C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Esketamine on Postoperative Depression? Gut Microbiota? Bispectral Index Data of Depression Patients Undergoing Breast Cancer Operation (ESPOD-BI). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04303325	Population
831	CTRI/2020/02/023305	Christian MC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A study looking at the effect of two different pain medications compared to standard treatment in decreasing pain and improving recovery (ability to tolerate orally, early discharge from hospital, comfort, sleep) in patients undergoing anal fistula surgery in day care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023305	Intervention ^a
832	CTRI/2020/10/028760	Christian MC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A study to compare a combination of medications (Lignocaine, Magnesium and ketamine) versus Lignocaine given through blood in Laparoscopic Hernia surgery (Laparoscopic Intra peritoneal Onlay mesh Repair) for pain relief. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028760	Intervention ^a
833	CTRI/2020/06/025924	CHRISTIAN MEDICAL COLL. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Opioid based Vs Opioid sparing anaesthesia in spine surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025924	Intervention ^a
834	CTRI/2019/11/022185	christian medical cv. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To study the effectiveness of magnesium sulphate in the management of pain after a multilevel posterior spinal surgery, when the drug is injected into the veins by means of an electronic device which functions on patient demand. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/022185	Intervention ^a
835	EUCTR2008-004961-25-FR	CHRU dL. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: ETUDE COMPARATIVE KETAMINE DOSE UNIQUE VERSUS KETAMINE BOLUS ET PERFUSION CONTINUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ÉTAT ANALGESIE DES DOULEURS TRAUMATIQUES DES MEMBRES EN MEDECINE D'URGENCE PREHOSPITALIERE - KETAPERF. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004961-25-FR	Intervention ^a
836	EUCTR2009-017682-33-FR	CHRU dL. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: L'Évaluation de la Xylocaïne et de la kétamine per et postopératoire sur la prise	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		en charge de la douleur postop \uparrow atoire aigue et chronique apr \uparrow As colectomie par Laparoscopie - KETALIDO. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017682-33-FR	
837	EUCTR2011-003216-23-FR	CHRU MONT. 2018 Mrz 5. WHO ICTRP: Intranasal Midazolam versus intranasal Ketamine to sedate newborns for intubation in delivery room. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003216-23-FR	Intervention ^a
838	EUCTR2015-000142-29-FR	CHU CLER. 2016 Jan 25. WHO ICTRP: /. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000142-29-FR	Intervention ^a
839	EUCTR2011-000672-34-FR	CHU dC. 2016 Jan 25. WHO ICTRP: Etude Antagonistes NMDA et douleur neuropathique. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000672-34-FR	Intervention ^a
840	EUCTR2010-022336-36-FR	CHU dC. 2016 Jan 25. WHO ICTRP: Place de la K \uparrow amine \uparrow á dose anti-hyperalg \uparrow sique dans l' \uparrow pargne morphinique en \uparrow animation. - KETAREA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022336-36-FR	Intervention ^a
841	TCTR20140220001	Chulalongkorn University. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparison of intravenous tramadol and ketamine for prevention of catheter-related bladder discomfort after laparoscopic surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20140220001	Intervention ^a
842	TCTR20140510001	Chulalongkorn University. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: ketamine in post-operative pain after sinus surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20140510001	Intervention ^a
843	KCT0001781	Chungnam National University Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Effect of ropivacaine with ketamine for post-tonsillectomy pain control in pediatric patient. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001781	Intervention ^a
844	KCT0003208	Chungnam National University Hospital. 2019 Mai 20. WHO ICTRP: Usefulness and safety of MAC(monitored anesthesia care) using propofol and ketofol in cervical conization. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003208	Intervention ^a
845	NCT03781635	Ciuss de L'Est de l' \uparrow le de Montr \uparrow al. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of BIS Index Variations: Bolus Versus Infusion Ketamine, and Impact on the Anesthesia Gas Consumption. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781635	Intervention ^a
846	NCT03596424	Ciuss de L'Est de l' \uparrow le de Montr \uparrow al. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dexmedetomidine and Ketamine in VATS Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03596424	Population
847	RBR-3dccc6	Clinica Dr.Norton Sayeg Ltd. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Avoiding in Adult Participants With Treatment-resistant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3dccc6	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
848	RBR-3xk32h	Clinica Dr.Norton Sayeg Ltd. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Participants with Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3xk32h	Population
849	NCT02150161	Clinica SM. 2015 Okt 6. WHO ICTRP: Opioid vs. Opioid-free Anesthesia for Hip Arthroscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02150161	Intervention ^a
850	NCT01938079	Columbia University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Alterations During ECMO. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01938079	Population
851	NCT01558063	Columbia University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine in the Treatment of Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01558063	Population
852	NCT03977675	Columbia University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Role of HNKs in the Antidepressant Effect of Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03977675	Intervention ^a
853	EUCTR2011-004005-24-ES	Complejo HTr. 2015 Mrz 9. WHO ICTRP: N/A. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004005-24-ES	Intervention ^a
854	NCT02909049	Complejo Hospitalario Univ. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Clinical Trial to Examine Individual Pain Tolerance in the Use of Two Anesthetic Techniques to Perform Saturation Prostate Biopsy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909049	Intervention ^a
855	NCT00595530	Connecticut Children's Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low-Dose Ketamine Infusion for Children With Sickle Cell Disease-Related Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00595530	Population
856	NCT01191398	Craig JH. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Effectiveness of Atropine and Glycopyrrolate to Reduce Hyper Salivation With Ketamine Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01191398	Intervention ^a
857	DRKS00012338	CSK UM. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparism of two sedation protocols during Magnetic Resonans Imaging in children regarding safety and effectiveness. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012338	Intervention ^a
858	NCT02848963	Cukurova University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Comparison of Ketamine-propofol Combinations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848963	Intervention ^a
859	NCT02602743	Cukurova University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Propofol-Ketamine vs Remifentanyl-Ketamine for Sedation in Pediatric Patients Undergoing Colonoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02602743	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
860	NCT02962999	Cukurova University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect Of Ketamine Infusion In Patients With COPD Applied One Lung Ventilation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962999	Population
861	NCT04459377	Dalarna County Council S. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Analgesia in Third Molar Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04459377	Population
862	NCT03431285	Dammam University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Acute Painful Crisis in Sickle Cell Disease Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03431285	Population
863	NCT04216888	Dan I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Biomarkers of Response to Ketamine in Depression: MRI and Blood Assays Before and After Open Label Intranasal Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216888	Population
864	NCT01431326	Daniel B. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Understudied Drugs Administered to Children Per Standard of Care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431326	Intervention ^a
865	ACTRN12619000494134	Daniel E. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Intermittent infusion of lidocaine, magnesium sulphate and ketamine in the treatment of neuropathic pain, Chronic Regional Pain Syndrome and fibromyalgia. A pilot study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000494134	Intervention ^a
866	NCT01653327	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Analgesic Effects of Topical Ketamine Mouthwash in Patients Receiving Chemoradiation or Radiotherapy for Head & Neck Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01653327	Intervention ^a
867	NCT04437888	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intraoperative Ketamine for Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04437888	Intervention ^a
868	NCT00899600	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intra-operative Ketamine Infusions in Opioid-dependent Patients With Chronic Lower Back Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00899600	Intervention ^a
869	ACTRN12619000555156	David B. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Ketamine versus nitrous oxide plus intranasal fentanyl for paediatric fracture reduction in the emergency department: a prospective randomised comparison trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000555156	Intervention ^a
870	NCT03375671	David B. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Rapid Agitation Control With Ketamine in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03375671	Population
871	CTRI/2017/09/009808	Dayanand Medical CH. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing pain relief after Cesarean Section by using different drug combinations at surgical	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		wound. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009808	
872	CTRI/2017/09/009588	Dayanand Medical CH. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Opioid free anesthesia vs Opioid based anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009588	Intervention ^a
873	CTRI/2019/01/017081	Dean Govt Medical College and Hospital Aurangabad. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: How Midazolam, Dexmedetomidine & midazolam ketamine combination given by mouth prevents fear, anxiety & to facilitate separation from parents in children?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017081	Intervention ^a
874	CTRI/2019/05/019456	Deen dayal upadhyay hospital New Delhi. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of POCD between Propofol induction and Ketofol induction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019456	Intervention ^a
875	NCT04053400	Defense and Veterans Center for Integrative Pain Management. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluating Ketamine and Psychological Sequelae. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04053400	Intervention ^a
876	NCT04057989	Defense and Veterans Center for Integrative Pain Management. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Retrospective Evaluation of Ketamine Effectiveness for the Treatment of Acute Battlefield Related Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04057989	Intervention ^a
877	NCT00749203	Dennis C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine as a Rapid Treatment for Post-traumatic Stress Disorder (PTSD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00749203	Population
878	IRCT201305101882N3	Dental Research Center RIoDs. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: sedative effect of intranasal ketamine/midazolam on 3-6 year old children behavior in pediatric dentistry. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201305101882N3	Intervention ^a
879	NCT04562779	Denver Health and Hospital Authority. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Inpatient Single Dose Interventions for Alcohol Use Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04562779	Population
880	ACTRN1262000198921	Department of Anaesthesia. 2020 Feb 24. WHO ICTRP: Improving the ways we put patients to sleep (anaesthesia) for weight loss surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000198921	Intervention ^a
881	CTRI/2020/02/023624	Department of Anaesthesia and Critical Care. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A study to compare the efficacy of local Anaesthetic (Ropivacaine) alone and in combination with opioid or ketamine as adjuvant in peripheral nerve block for Pain Relief following Breast surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023624	Intervention ^a
882	CTRI/2011/07/001902	Department of Anaesthesia and Intensive care. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of two preparations, Ketamine with normal saline and only normal saline in patients receiving general anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001902	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
883	CTRI/2013/09/004031	Department of Anaesthesia ESI PGIMSR. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Sedation for Paediatric MRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/09/004031	Intervention ^a
884	CTRI/2016/08/007197	Department of Anaesthesiology. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: comparison of various drugs used for sedation during surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007197	Intervention ^a
885	CTRI/2018/04/013409	Department of anaesthesiology. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: we are comparing effect of etomidate,propofol and combination of propofol and ketamine on patients vitals at start of anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013409	Intervention ^a
886	NTR1259	Department of anaesthesiology. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Perioperative analgesia and postoperative pain processing. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1259	Population
887	CTRI/2020/02/023522	Department of anaesthesiology AIIMS Rishikesh. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of three drugs in reduction of pain because of anaesthetic drug. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023522	Intervention ^a
888	CTRI/2019/08/020645	department of anaesthesiology and critical care. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: effect of two drugs (ketamine or dexmedetomidine) on motor evoked potential used to monitor spinal cord function during spine surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020645	Intervention ^a
889	CTRI/2019/05/018898	Department of Anaesthesiology and Intensive Care. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To study the efficacy of pain relieving medication ketamine on post operative pain in patients with ultrasound guided neck block undergoing keyhole shoulder surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/018898	Intervention ^a
890	CTRI/2020/09/028015	Department of Anaesthesiology SMS Medical College. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of the Haemodynamic Effects of the Induction Agents Ketamine Versus Sevoflurane in Paediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028015	Intervention ^a
891	CTRI/2019/08/020785	Department of Anesthesia. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effect of Magnesium Sulphate and Ketamine Nebulization in preoperative period for prevention of postoperative Sore throat and other airway morbidities. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020785	Intervention ^a
892	CTRI/2020/11/029202	Department of Anesthesia and intensive care. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of recovery time from sedation using different ratios of Ketamine and Propofol (Ketofol) in pediatric cardiac catheterisation procedures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029202	Intervention ^a
893	CTRI/2019/04/018857	Department of anesthesia and intensive care PGIMER Chandigarh. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of effect of combination of Ketamine and Propofol versus Propofol alone on Jugular Venous Oxygen Saturation in moderate to severe traumatic brain	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018857	
894	CTRI/2020/03/024299	Department Of Anesthesiology. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison Of Ketamine Versus Magesium Sulfate Nebulization For Attenuation Of Postoperative Sore Throat in Patients Undergoing Nasal Surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024299	Intervention ^a
895	NTR5486	Department of Anesthesiology and DoG;Hepatology AMC. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Comparison of different forms of sedation during endoscopic of the bile ducts. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5486	Population
896	CTRI/2018/12/016720	Department of Anesthesiology and Critical Care BATRA HOSPITAL MEDICAL RESEARCH CENTRE NEW DELHI. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Study to find the suitable induction agent for stable haemodynamics during surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016720	Intervention ^a
897	SLCTR/2017/015	Department of Anesthesiology Azeezia Medical College Hospital. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Effectiveness of Ketamine nebulisation in reducing sore throat following surgery under General Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2017/015	Intervention ^a
898	ChiCTR1900020820	Department of Anesthesiology BTHCMU. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Ketamine for generalized anesthesia for atelectasis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020820	Intervention ^a
899	ChiCTR1900024537	Department of Anesthesiology CHoCMU. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Sedation effects of intranasal dexmedetomidine combined with ketamine and risk factors for sedation failure in young children during transthoracic echocardiography. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024537	Intervention ^a
900	ChiCTR1900026524	Department of anesthesiology ETGH. 2019 Okt 14. WHO ICTRP: Observational study for the effects of ketamine on inflammatory factors and BDNF in maternal and umbilical cord blood. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026524	Intervention ^a
901	ChiCTR1900024570	Department of Anesthesiology PUFH. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: The effect of ketamine-dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in pediatric patients after neurological surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024570	Intervention ^a
902	ChiCTR2000030982	Department of Anesthesiology SHatCMU. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: The effect of small dose of esmketamine on the psycho behavioral factors of children in perioperative period. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030982	Intervention ^a
903	ChiCTR2000030808	Department of Anesthesiology SHCMU. 2020 Mrz 16. WHO ICTRP: Effect of low-dose esketamine in gynecological surgery on postoperative cognitive impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030808	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
904	ChiCTR2000030698	Department of Anesthesiology SHCMU. 2020 Mrz 16. WHO ICTRP: Low-dose esketamine for cesarean section effects on postpartum depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030698	Population
905	ChiCTR2000032305	Department of Anesthesiology SOCH. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Clinical observation of the painless dressing change effect of esketamine combined with dexmedetomidine in burn patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032305	Population
906	ChiCTR1900021103	Department of anesthesiology TGH. 2019 Feb 4. WHO ICTRP: The Effect of Patient-controlled Intravenous Analgesia with Ketamine in patients undergoing VATS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021103	Intervention ^a
907	CTRI/2017/10/010271	Department of Emergency Medicine Department of Emergency Medicine Sri Ramachandra University. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Assessing the efficacy of Ketamine and Propofol mixed together in a single syringe to sedate or reduce pain during a procedure in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010271	Intervention ^a
908	ChiCTR-ICR-15007053	Department of Epidemiology Health Statistics SoPHTMCHUoST. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Effects of the Rapid-eye-movement Desensitization Therapy on drug cue sensitization craving among Ketamine abusers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ICR-15007053	Intervention ^a
909	ISRCTN24521269	Department of Health. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: Randomised controlled trial of injection of botulinum toxin into the internal anal sphincter versus control in treatment of chronic idiopathic constipation in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24521269	Intervention ^a
910	ISRCTN87724294	Department of Health (UK). 2017 Feb 27. WHO ICTRP: Double blind comparison of analgesia with morphine or morphine and ketamine after abdominal surgery in children aged 3 months to 1 year. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN87724294	Intervention ^a
911	ChiCTR1800018767	Department of Intensive Medicine AHOXMU. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: Cerebral protection by dexmedetomidine-ketamine and dexmedetomidine-remifentanyl after cardiac replacement with cardiopulmonary bypass: a comparative study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018767	Intervention ^a
912	EUCTR2011-003654-40-IE	Department of Psychiatry. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A study to see if the medication Ketamine can relieve depression in people who have not responded to another class of medication called Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRIs). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003654-40-IE	Intervention ^a
913	EUCTR2014-002451-26-FI	Department of Psychiatry HUCH. 2015 Jul 10. WHO ICTRP: The effect of ketamine on suicidality. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002451-26-FI	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
914	ChiCTR2000038629	Department of Urology XHCSU. 2020 Dez 7. WHO ICTRP: Comparison of bladder autoaugmentation by transurethral vesicomyotomy and hydrodistention for ketamine cystitis, a retrospective cohort study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038629	Intervention ^a
915	CTRI/2017/10/010269	Dept of anesthesiology IGIMS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Study to compare level of anxiety, sedation, fluctuation in vital parameters, smooth recovery from anesthesia and adverse effects after giving either dexmedetomidine or ketamine intranasally prior to surgery in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010269	Intervention ^a
916	JPRN-UMIN000016426	Dept. of dental anesthesia and pain management TUH. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Dose high dose remifentanyl induce postoperative hyperalgesia?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016426	Intervention ^a
917	IRCT138905104482N1	Deputy for research QUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparing the effect of Propofol-Alfentanil with Ketamine-Alfentanil on endotracheal intubation without muscle relaxation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138905104482N1	Intervention ^a
918	IRCT201212109162N5	Deputy of Research- Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: comparison the effect of ketamine by per kg dose and fixed dose on pain loss of traumatic and non traumatic injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201212109162N5	Intervention ^a
919	IRCT2013092612695N1	Deputy of Research TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of painless effects between ketamin and combination of ketamin and bupivacaine in patient with renal calculi. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013092612695N1	Intervention ^a
920	ACTRN1261600189426	Derya K. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Effect of Different Anesthetic Agents on Surgical Site Bleeding During Circumcisions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000189426	Intervention ^a
921	ACTRN12616001708448	Derya K. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Postoperative analgesic efficacy of ketamine added to bupivacaine in ultrasound guided transversus abdominis plane block for laparoscopic cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001708448	Intervention ^a
922	EUCTR2014-004535-40-HU	Develco Pharma Schweiz AG. 2016 Mrz 14. WHO ICTRP: Clinical study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of Ketamine HCl PR tablets in patients with chronic non-malignant neuropathic pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004535-40-HU	Intervention ^a
923	ISRCTN00353297	Devrek-Dent Private Health Care Limited Company (Turkey). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Effect of ketofol on persistent pain in patients with cancer that has spread to the bone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN00353297	Intervention ^a
924	JPRN-UMIN000031254	Division of Anesthesiology DoSRKugsom. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Elucidation of the effect of ketamine on resting state functional connectivity network in chronic pain patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031254	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
925	CTRI/2018/03/012878	Division of Neonatology. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare fentanyl and ketamine as pain relief agent in preterm babies requiring laser treatment for retinopathy of prematurity(ROP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012878	Intervention ^a
926	CTRI/2020/05/025229	Dr AA. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To study the efficacy of Midazolam and its combination with ketamine through the nasal route before transferring children from parent company to the operation theatre, who are scheduled for surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025229	Intervention ^a
927	CTRI/2019/09/021445	Dr Amar DJ. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Deep sedation for ERCP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021445	Intervention ^a
928	CTRI/2019/08/020865	Dr BRA IRCH AIIMS New Delhi. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare the efficacy of two types of anesthesia techniques on post operative pain relief in patients undergoing breast cancer study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020865	Intervention ^a
929	NCT03357055	Dr Foo LL. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Ketamine Reduces Tourniquet Pain In Patients Undergoing Lower Limb Surgery Under Spinal Anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357055	Intervention ^a
930	ACTRN12606000498594	Dr HS. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: The effect of a specific medication or placebo on modulating induced muscle pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000498594	Intervention ^a
931	CTRI/2017/12/011009	Dr Madhava RR. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Ketamine nebulisation in Post-operative sore throat. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/011009	Intervention ^a
932	PACTR202008462414719	Dr Mona RE. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: opioid sparing onco-anesthesia for paediatric patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202008462414719	Intervention ^a
933	CTRI/2017/09/009918	Dr Ng. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Compare 2 drugs f anesthesia vid other 2, n see wich 1 z better. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009918	Intervention ^a
934	CTRI/2020/09/027644	Dr PNS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Immediate antidepressant response of oral ketamine versus IV ketamine in depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027644	Intervention ^a
935	CTRI/2020/11/028996	Dr Prishel MP. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to compare the effect of two drugs - Dexmedetomidine and ketamine to decrease injection pain of propofol while giving general anaesthesia for non emergency surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/028996	Intervention ^a
936	CTRI/2020/01/022949	Dr R. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of three different drug regimens for sedation in children undergoing MRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/022949	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
937	CTRI/2019/07/020421	Dr Rajendra Prasad Govt Medical college. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Plan of Thesis for the degree of MD Anesthesiology. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020421	Intervention ^a
938	CTRI/2018/05/013772	Dr RPGMC Ka. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Using dexmedetomidine with midazolam and ketamine, as premedication in children of age group 3-10 years, and comparing their effects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013772	Intervention ^a
939	CTRI/2019/07/020292	Dr RPGMC TAND. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare efficiency of fentanyl vs low dose ketamine with dexmedetomidine as analgesic in patients with midline incision using IV patient controlled analgesia pump. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020292	Intervention ^a
940	CTRI/2018/01/011530	Dr RT. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A low dose of ketamine as continuous infusion for prevention of shivering under spinal anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011530	Intervention ^a
941	CTRI/2019/09/021474	Dr Sampurnanand Medical College Jodhpur. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: COMPARISON OF TWO DRUGS FOR POSTOPERATIVE PAIN PATIENTS UNDERGOING LOWER LIMB SURGERIES. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021474	Intervention ^a
942	CTRI/2018/01/011165	Dr SF. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Ketamine gargle and nebulisation in post operative sore throat. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011165	Intervention ^a
943	CTRI/2019/11/022038	Dr Shagun BS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing two drug combinations for sedation and pain relief for bone biopsy under CT-scan. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/022038	Intervention ^a
944	CTRI/2018/10/016210	Dr Shagun BS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing two techniques of providing pain relief in breast surgery patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016210	Intervention ^a
945	CTRI/2019/04/018745	Dr SK. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of two drugs ,intravenous lidocaine and ketamine infusion for analgesic efficacy in patients of modified radical mastectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018745	Intervention ^a
946	ACTRN1261000668000	Dr TS. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Is one year mortality and morbidity influenced by anaesthesia after major surgery? A Pilot Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000668000	Intervention ^a
947	CTRI/2019/02/017382	Dr VIJI S PILLAI. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to compare the effects of nebulisation with Lignocaine and Ketamine in reducing rise in blood pressure and heart rate during intubation and in reducing incidence of sore throat in post operative period. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017382	Intervention ^a
948	CTRI/2017/05/008555	Dr Yuvrajsinh MC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effect of adding Ketamine (in low dose) to infusion of Tramadol in a pump controlled by patient himself/herself, on pain after major lumbar spine	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		operations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/05/008555	
949	NCT03105765	Dr.Horst Schmidt Klinik GmbH. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Acute and Chronic Pain, Especially Neuropathic Pain, After Thoracotomy and Continuous Application of Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105765	Intervention ^a
950	NCT03751423	Dr.Marie Eve Sophie Bussiere-Cote. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intravenous Ketamine for Pain Control During First Trimester Surgical Abortion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751423	Population
951	NCT00579085	Drexel University College of Medicine. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Double Blind Placebo Controlled Study of Outpatient Intravenous Ketamine for the Treatment of CRPS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00579085	Intervention ^a
952	NCT00596050	Drexel University College of Medicine. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine Versus Etomidate for Procedural Sedation for Pediatric Orthopedic Reductions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00596050	Intervention ^a
953	CTRI/2019/09/021299	DRSHAJI MATH. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing the efficacy of ketamine and paracetamol in reducing pain due to propofol injection during induction of general anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021299	Intervention ^a
954	NCT00504725	Duke University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Ketamine In Thoracic Surgery (KITS) Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00504725	Intervention ^a
955	NCT04005209	Duke University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusion for Sickle Cell Pain Crisis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04005209	Intervention ^a
956	NCT02063620	Duzce University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Anesthetic Agents Management on ECG Changes of Patients Who Were Operated Under RIVA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02063620	Population
957	PACTR201707002419106	ear.nose and throat surgery unit tuh. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Emergency agitation in pediatric. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201707002419106	Intervention ^a
958	ChiCTR-TRC-14004475	EENT Hospital FU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: dexmedetomidine as premedication in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004475	Intervention ^a
959	NCT01524237	Eli Lilly and Company. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study of LY2979165 and LY2140023 in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524237	Population
960	NCT03040024	Emory University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Delirium Prevention With Ketamine in Ear, Nose, and Throat (ENT)	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03040024	
961	NCT03146806	Emory University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal (NAS) Ketamine for Cancer Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03146806	Population
962	NCT00475904	EpiCept Corporation. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Comparison of EpiCept [®] NP-1 Topical Cream vs. Oral Gabapentin in Postherpetic Neuralgia (PHN). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00475904	Intervention ^a
963	NCT00476151	EpiCept Corporation. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of the Efficacy and Safety of Amitriptyline/Ketamine Topical Cream in Patients With Diabetic Peripheral Neuropathy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00476151	Intervention ^a
964	EUCTR2006-003318-16-BE	ERASME HOSP. 2014 Okt 7. WHO ICTRP: Prise en charge de l'hyperalgésie en salle de soins post-anesthésiques: rôle de la ketamine et de la clonidine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003318-16-BE	Intervention ^a
965	NCT03458143	Erasmus University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Respiratory Depression During an Analgosedation Combining Remifentanyl and Ketamine in TCI for Oocyte Retrieval. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03458143	Intervention ^a
966	EUCTR2013-000956-16-NL	Erasmus Medical Center. 2013 Jul 22. WHO ICTRP: Confusion after noncardiac surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000956-16-NL	Population
967	NCT02991053	Erzincan University. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Comparison of Transversus Abdominis Plane Block and Ilioinguinal / Iliohypogastric Nerve Block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991053	Intervention ^a
968	NCT02990884	Erzincan University. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Pediatric Ilioinguinal / Iliohypogastric Nerve Block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990884	Intervention ^a
969	NCT02990975	Erzincan University. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Transversus Abdominis Plane Block In Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990975	Intervention ^a
970	NCT03264430	Esam Eldin MA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Adding Ketamine to Low Dose Bupivacaine in Saddle Block for Perianal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03264430	Population
971	IRCT20180129038549N1	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: reduce vomiting associated ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180129038549N1	Intervention ^a
972	IRCT20180129038549N2	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: Effect of topical ketamine on pain	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		relief. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180129038549N2	
973	IRCT20180129038549N3	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: Reduced Morphine Consumption Using Low Dose Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180129038549N3	Intervention ^a
974	IRCT20180129038549N5	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine on Control of Aggressive Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180129038549N5	Intervention ^a
975	IRCT20170809035601N6	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: analgesic effects of ketamine-propofol and ketamine-sufentanil. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170809035601N6	Intervention ^a
976	IRCT20160812029310N4	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Effect of Ketofol and Fenofol on sedation and analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160812029310N4	Intervention ^a
977	IRCT20160307026950N8	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Effects of low dosage of midazolam plus ketamine and low dose ketamine plus midazolam on shivering. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160307026950N8	Intervention ^a
978	IRCT20170809035601N7	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Propofol-Ketamine versus Midazolam-Ketamine for sedation in patients undergoing cataract surgery by phacoemulsification method. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170809035601N7	Intervention ^a
979	IRCT20180416039326N2	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Relaxation of Ketamine Propofol and Fentanyl Propofol in Cataract Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180416039326N2	Intervention ^a
980	IRCT20180129038549N7	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Okt 11. WHO ICTRP: Efficacy of intrabuccal ketamine for sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180129038549N7	Intervention ^a
981	IRCT20180129038549N8	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Okt 11. WHO ICTRP: Reduction of agitation associated with ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180129038549N8	Intervention ^a
982	IRCT20170809035601N8	Esfahan University of Medical Sciences. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: Comparison of Analgesic and Sedative Effects of Midazolam-Ketamine and Propofol-Sufentanil. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170809035601N8	Intervention ^a
983	IRCT20180416039326N4	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Determination of the effect of sedation of various doses of ketamine propofol in ratios 1 to 2 and 1 to 4 in cataract surgery by phacoemulsification. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180416039326N4	Intervention ^a
984	IRCT20170809035601N9	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Effect of propofol-ketamine and propofol-sufentanil on sedation and analgesia in painful diagnostic methods in children with hematological	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170809035601N9	
985	IRCT20101211005362N22	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Feb 25. WHO ICTRP: effect of Ketamine gargle on post-operative sore throat. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20101211005362N22	Intervention ^a
986	IRCT20160307026950N9	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: The effect of the two drugs propofol-remifentanyl and ketofol in electroconvulsive therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160307026950N9	Intervention ^a
987	IRCT20130311012782N29	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Mai 21. WHO ICTRP: Preventive effect of Ketamine or Dexmedetomidine in the control of postoperative pain after Laparoscopic Gastric Bypass Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130311012782N29	Intervention ^a
988	IRCT20190422043340N1	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Mai 21. WHO ICTRP: Recovery Agitation after Administration of Ketadex, Ketofol and Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190422043340N1	Intervention ^a
989	IRCT20160307026950N10	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Mai 21. WHO ICTRP: The effect of pre-operative administration of Dexmedetomidine on pulse rate and blood pressure following the administration of Ketamine for electroconvulsive therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160307026950N10	Intervention ^a
990	IRCT20170809035601N11	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Comparing the sedative effect of intranasal fentanyl and intranasal ketamine in phacoemulsification. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170809035601N11	Intervention ^a
991	IRCT20130311012782N33	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Comparison effect of three different drug combinations on Blood Pressure and Heart rate of patients under Bronchoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130311012782N33	Intervention ^a
992	IRCT20160307026950N14	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: The effect of two drugs succinylcholine and cisatracurium in electroshock therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160307026950N14	Intervention ^a
993	IRCT20171211037834N2	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Dez 17. WHO ICTRP: Comparison effect of submucosal injection and intravenous injection of ketamine on conscious sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171211037834N2	Intervention ^a
994	IRCT20190127042511N1	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Dez 17. WHO ICTRP: Preventive effect of intramuscular ketamine and methadone on pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190127042511N1	Intervention ^a
995	IRCT20171030037093N25	Esfahan University of Medical Sciences. 2019 Dez 17. WHO ICTRP: The effect of fentanyl with ketamine on pain relief of methadone users. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171030037093N25	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
996	IRCT20090801002266N8	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Mrz 24. WHO ICTRP: ?Antidepressant effect of ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20090801002266N8	Intervention ^a
997	IRCT20200119046193N1	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Mrz 24. WHO ICTRP: Effect of Propofol in treatment of Delirium. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200119046193N1	Intervention ^a
998	IRCT20191128045536N1	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Mrz 24. WHO ICTRP: Evaluation of Double dose Ketamine Prescription in Prevention of Fentanyl Induced Cough. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191128045536N1	Intervention ^a
999	IRCT20150106020588N7	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: effect of metoclopramide, pethidine and ketamine on the postoperative pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150106020588N7	Intervention ^a
1000	IRCT20200605047662N2	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Effect of Nasal Ketamine in Patients with Cataract Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200605047662N2	Intervention ^a
1001	IRCT20090801002266N14	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Effect of oral ketamine at doses of 1 and 2 mg/kg on depression treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20090801002266N14	Intervention ^a
1002	IRCT20160307026950N20	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Ketamine and Ondansetron in post operative shivering in Cesarean Section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160307026950N20	Intervention ^a
1003	IRCT20160307026950N24	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Effect of Ephedrine and Ketamine on rapid sequence intubation using Priming Dose of Cis-Atracurium. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160307026950N24	Intervention ^a
1004	IRCT20200825048515N4	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Evaluation of the effect of 'ketamine-metoclopramide' and 'acetaminophen-metoclopramide' on pain intensity after deep vitrectomy operation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200825048515N4	Intervention ^a
1005	IRCT20180416039326N14	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Study of remifentanyl effect on hemodynamic respons to arrange LMA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180416039326N14	Intervention ^a
1006	IRCT20160307026950N23	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: The effect of the combination of Ketamine and Midazolam as well as a combination of ketamine and dexmedetomidine in Electroshock therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160307026950N23	Intervention ^a
1007	IRCT20200825048515N9	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: The effect of the combination of 'dimenhydrinate with metoclopramide' and 'dimenhydrinate with ondansetron' with 'dimenhydrinate alone' in the prevention of nausea and vomiting after the	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200825048515N9	
1008	IRCT20090129001615N4	Esfahan University of Medical Sciences. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparison of the effect of two drug combinations: Etomidate-Sufentanil with Ketamine-Sufentanil-Midazolam during laryngoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20090129001615N4	Intervention ^a
1009	NCT00646087	Essentia H. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Frequency Treatment for Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00646087	Intervention ^a
1010	NCT03053947	Evelyne DT. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pain Free Laceration Repairs Using Intra-nasal Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053947	Intervention ^a
1011	KCT0000951	Ewha Womans University Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Dexmedetomidine-ketamine and Dexmedetomidine-Midazolam-Fentanyl combinations for sedation in chemoport insertion procedure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000951	Intervention ^a
1012	NCT02403687	Express SP. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Prospective Analgesic Compound Efficacy (PACE) Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403687	Intervention ^a
1013	RBR-774vv2	Faculdade de Medicina do ABC. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: A multicenter, randomized, double-blind study,. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-774vv2	Intervention ^a
1014	TCTR20191031003	Faculty of Medicine CMUCMT. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Effect of Ketamine Co-Induction with Propofol on Body Temperature and Hemodynamics in Neurosurgery: A Randomized Controlled Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20191031003	Intervention ^a
1015	PACTR202007562388257	faculty of medicine mansoura university. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: preemptive ketamine in abdominal hystrectomy surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202007562388257	Intervention ^a
1016	TCTR20150313003	Faculty of Medicine PoSU. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: low-dose ketamine to prevent post anesthetic shivering in orthopedic surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20150313003	Intervention ^a
1017	NCT03017248	Faculty of Medicine S. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Low-dose Ketamine for Acute Pain in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03017248	Population
1018	TCTR20140828001	Faculty of Medicine SHMU. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparison between low dose ketamine VS fentanyl combined with propofol in patients scheduled to have fractional curettage; A randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20140828001	Intervention ^a
1019	PACTR201201000348300	Faculty of Medicine TU. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: The value of ketamine when added to bupivacine in cervical plexus block in thyroid	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201201000348300	
1020	EUCTR2007-00043-10-CZ	Fakultät für NKI. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Combination of alpha2-adrenoreceptor agonists, opioids and ketamine for improving of perioperative course. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000043-10-CZ	Intervention ^a
1021	JPRN-UMIN000038347	Federal University of Bahia. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: Effects of single intravenous arketamine dose as an adjunctive therapy for treatment-resistant unipolar depression: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038347	Intervention ^a
1022	JPRN-UMIN000042201	Federal University of Bahia. 2020 Nov 4. WHO ICTRP: Effects of single intravenous arketamine dose as adjunctive therapy for bipolar depression: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042201	Intervention ^a
1023	NCT02953210	Federal University of São Paulo. 2016 Nov 14. WHO ICTRP: Laparoscopic Cholecystectomy: General Anesthesia With Opioid Versus General Opioid Free Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953210	Intervention ^a
1024	NCT01301079	Federal University of São Paulo. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Evaluation of the Effect of Ketamine on Remifentanyl-induced Hyperalgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301079	Intervention ^a
1025	NCT02305394	First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of Subanesthetic Dose of Ketamine Combined With Propofol on Cognitive Function in Depressive Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02305394	Intervention ^a
1026	NCT02782429	Flavia o. 2016 Jun 13. WHO ICTRP: The Role of Ketamine in Preventing Cognitive Dysfunctions in Postoperative Period of Cardiac Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782429	Population
1027	ACTRN12607000501448	Flinders University. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A Randomised, double-blind placebo controlled study of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000501448	Intervention ^a
1028	ACTRN1261000283077	Flinders University- Department of Clinical Pharmacology. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A study to evaluate whether increased codeine levels are seen when both codeine and ketamine are given in small doses to well volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000283077	Intervention ^a
1029	EUCTR2014-004235-39-SE	Folktaendværdiorden LD. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: Pain management in wisdomtooth surgery. Changes in blood sampel due to. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004235-39-SE	Population
1030	NCT03525821	Fondation L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine and Fracture Reduction in Pediatric Emergencies	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		(KETAPED). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525821	
1031	EUCTR2017-003643-38-FR	Fondation Lenal - H -pitaux P -diatriques de Nice CHU-LENVAL. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: INTRANASAL KETAMINE IN THE REDUCTION OF THE ISOLATED FRACTURES OF THE HIGHER MEMBER OF THE CHILD TO PEDIATRIC EMERGENCIES. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003643-38-FR	Intervention ^a
1032	NCT01594047	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori M. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Perioperative Opioid-induced Hyperalgesia and Its Prevention With Ketamine and Methadone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594047	Intervention ^a
1033	NCT02908945	Fraser H. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine on the WAVCNS Index During General Anesthesia: A Feasibility Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02908945	Population
1034	NCT04360070	Fraser H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Application of Ketamine for Sedation in Patients With Cardiac Arrest. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04360070	Population
1035	ACTRN12609000750280	fremantle hospital (bequest - deceased estate ex-surgeon). 2020 Jan 13. WHO ICTRP: How does the addition of Ketamine to propofol for sedation for Transoesophageal Echocardiography followed by cardioversion influence haemodynamics, anaesthesia and patient satisfaction? A randomised controlled trial versus propofol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000750280	Intervention ^a
1036	NCT03756961	G -teborg University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of an Opioid Free/Sparing Care Pathway for Patients Undergoing Obesity Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03756961	Population
1037	CTRI/2014/06/004708	Ganga H. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Pain relief comparing combination of Dexmedetomidine Plus Bupivacaine And Ketamine Plus Bupivacaine for hip fracture patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/06/004708	Intervention ^a
1038	NCT00471445	Gary M. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Topical Amitriptyline and Ketamine Cream in Treating Peripheral Neuropathy Caused by Chemotherapy in Cancer Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00471445	Population
1039	NCT04413799	George Washington University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: PVB vs Ketamine/Lidocaine in Rib Fracture Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04413799	Intervention ^a
1040	NCT02801292	Georgia Regents University. 2016 Jun 20. WHO ICTRP: Ketamine as an Adjuvant Therapy for Acute Vaso Occlusive Crisis in Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02801292	Population
1041	NCT04486690	ghada f. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Neuroprotection During Open Heart	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486690	
1042	EUCTR2011-003786-14-BE	Ghent University Hospital. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Heeft het toedienen van ketamine of sevoflurane bij kinderen van 0 tot 14 jaar een meerwaarde tijdens het verwijderen van chirurgische thoraxdrains?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003786-14-BE	Intervention ^a
1043	EUCTR2019-000515-84-BE	Ghent University Hospital. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: Multimodal vs Opioid Analgesia in Cardiac Surgery: MONDAY-study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000515-84-BE	Intervention ^a
1044	IRCT20161205031252N11	Ghoul University of Medical Sciences. 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: KetamineÖ 'dexmedetomidine for sedation during colonoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20161205031252N11	Intervention ^a
1045	IRCT20161205031252N12	Ghoul University of Medical Sciences. 2020 Feb 24. WHO ICTRP: Comparative study on the sedative effect of ketamine, magnesium sulfate and propofol in endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20161205031252N12	Intervention ^a
1046	NCT03096444	Gil Y. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Antipruritic Effect of Topical Ketamine, Amitriptyline, and Lidocaine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03096444	Population
1047	CTRI/2018/03/012341	Girish KS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of two injectable anesthetic drugs for the benefits of patients in modified electroconvulsive therapy(ECT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012341	Intervention ^a
1048	NCT00236223	Glostrup University Hospital C. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effect of Gabapentin, Ketamine and Dexamethasone on Pain and Opioid Requirements After Hip Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236223	Intervention ^a
1049	ACTRN12619000612112	Gold Coast Hospital and Health Service. 2020 Jun 1. WHO ICTRP: One-Needle Approach to Paediatric Procedural Sedation using Ketamine: A Randomised Control Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000612112	Intervention ^a
1050	TCTR20140703003	Golden Jubilee Medical Center MU. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Subdissociative-Dose Ketamine versus Fentanyl for Adjunctive Analgesic during Propofol-Based Sedation for Esophagogastroduodenoscopy (EGD) and Colonoscopy in Elderly Patients: A Prospective Randomized Control Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20140703003	Intervention ^a
1051	IRCT2016051410340N10	Golestan University of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Pain of Propofol Intravenous Injection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016051410340N10	Intervention ^a
1052	ChiCTR-IOR-16008007	Gongli Hospital S. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Effect of a single sub-anesthetic dose of ketamine on emotion of patients with colorectal cancer during early period of	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		postoperation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-16008007	
1053	IRCT20171004036561N3	Gorgan University of Medical Sciences. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: Compare the effect of subcutaneous injection of ketamine and lidocaine in reducing postoperative pain in patients undergoing elective inguinal hernia surgery under general anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171004036561N3	Intervention ^a
1054	IRCT20170413033408N2	Gorgan University of Medical Sciences. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: The effect of ketamine on pain relief after laparoscopic cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170413033408N2	Intervention ^a
1055	IRCT20200620047853N1	Gorgan University of Medical Sciences. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: Investigation and comparison of sedative effects of ketofol and midazolam-ketamine combination in endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200620047853N1	Intervention ^a
1056	CTRI/2020/06/025990	Government Mohan Kumaramangalam Medical College and Hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A study to compare two different dose-combinations of Propofol(Induction agent)and Ketamine(Induction agent)(Ketofol) as induction agent for patients undergoing surgery under general anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025990	Intervention ^a
1057	CTRI/2018/01/011630	Government of gujarat. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparision of two intravenous induction drugs on quality of intraoral device insertion, pulse, BP chnges and recovery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011630	Intervention ^a
1058	CTRI/2018/04/013124	Govt mc. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Postoperative pain management in breast cancer surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013124	Intervention ^a
1059	CTRI/2018/10/016240	Govt Medical CK. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing the effects of opioid free general anaestheticdrugs with opioid based general anaesthesia in terms of intraoperative vital parameters, postop recovery and duration of pain relief in breast cancer surgery patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016240	Intervention ^a
1060	CTRI/2013/09/004000	Govt Medical college hospital Chandigarh. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of two drugs, Ketamine and aminophylline for treatment of acute exacerbation of asthma in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/09/004000	Intervention ^a
1061	NCT04037085	Grace Lim MD. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Ketamine to Improve Recovery After Cesarean Delivery - Part 1. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04037085	Population
1062	NCT04436250	Grand H pital dC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ESKETamine for FIBromyalgia Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04436250	Population
1063	CTRI/2020/07/026290	Grant government medical college and sir JJ group of hospitals. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of two drugs, propofol and dexmedetomidine in patients undergoing surgeries lasting	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		less than three hours. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026290	
1064	ISRCTN49116945	Greater Glasgow and Clyde Health Board/Glasgow University (UK). 2019 Mrz 18. WHO ICTRP: A randomised double-blind controlled trial of s-ketamine versus placebo in conjunction with best pain management in neuropathic pain in cancer patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN49116945	Population
1065	EUCTR2015-000202-20-FR	Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL). 2017 Okt 23. WHO ICTRP: Observe the analgesia effect and tolerance of IV injected ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000202-20-FR	Intervention ^a
1066	ChiCTR-POC-15006641	Guangzhou Brain Hospital (Guangzhou Huiai Hospital TABHoGMU). 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The mechanism and application of reduced cognitive side effects in MECT with ketafol anathesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-POC-15006641	Intervention ^a
1067	ChiCTR-TRC-13002993	Guangzhou Women and Childrens Medical Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Effect of caudal levobupivacaine mixed with ketamine andfentanyl on MAC-BAR of sevoflurane andpostoperative analgesia in Chinese neonates. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13002993	Intervention ^a
1068	NCT03434366	Guangzhou Women and Children's Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine With Dexmedetomidine for the Treatment of Children With Autism Spectrum Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434366	Intervention ^a
1069	ChiCTR-TRC-13003492	Guangzhou Women andChildrens Medical Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Effect of different doses of caudal ketamine on the EC50 andEC95 of ropivacaine for caudal block in young children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003492	Intervention ^a
1070	ChiCTR-TRC-13003491	Guangzhou Women andChildrens Medical Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Effect of intravenous andcaudal ketamine on the EC50 andEC95 of ropivacaine for caudal block in young children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003491	Intervention ^a
1071	ChiCTR2000038125	Guiyang First PH. 2020 Nov 24. WHO ICTRP: Effects of esmamine on EC50 of propofol TCI loss of consciousness and stress in elderly patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038125	Intervention ^a
1072	ChiCTR2000038262	Guiyang Second PH. 2020 Dez 7. WHO ICTRP: The effects on circRNAs' expression in the plasma exosomes of patients with Perioperative Neurocognitive Disorders after noncardiac surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038262	Population
1073	ChiCTR1900023687	Guo pY. 2019 Jun 11. WHO ICTRP: Pharmacokinetics study of esketamine hydrochloride injection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023687	Sprache

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1074	NCT03896230	Hackensack MH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Pain in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896230	Intervention ^a
1075	NCT04021433	Hadassah Medical Organization. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Treatment Resistant MDD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04021433	Intervention ^a
1076	NCT02493231	Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Effect of Intraoperative Nefopam on Acute Pain After Remifentanil Based Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493231	Intervention ^a
1077	KCT0000717	Hallym University Medical Center-Kangnam. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Comparison of effects of intraoperative esmolol and ketamine on remifentanil-induced hyperalgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000717	Intervention ^a
1078	KCT0003029	Hallym University Medical Center-Kangnam. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Effect of monitored anesthesia care on closed reduction of nasal bone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003029	Intervention ^a
1079	KCT0002871	Hallym University Medical Center-Kangnam. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Effect of monitored anesthesia care on excision and biopsy of benign tumor on face. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002871	Intervention ^a
1080	IRCT2013031710841N4	Hamadan University Of Medical Science Vcfr. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Ketamin on reducing postoperative pain in cesarean section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013031710841N4	Intervention ^a
1081	IRCT2016073110841N6	Hamadan University of Medical Sciences vcfr. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Prevention of post spinal shivering by drugs. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016073110841N6	Intervention ^a
1082	IRCT20100518003954N9	Hamedan University of Medical Sciences. 2020 Feb 24. WHO ICTRP: The effect of ketamine and dexmedetomidine on preoperative sedation and intraoperative bleeding and analgesia during recovery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20100518003954N9	Intervention ^a
1083	NCT03249025	Hamilton Health Sciences Corporation. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Lidocaine-Ketamine for Management of Chronic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249025	Population
1084	NCT03676114	Han Y. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Perioperative Low Dose Ketamine on Postoperative Recovery in Patients Undergoing Breast Cancer Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03676114	Intervention ^a
1085	EUCTR2015-004982-10-FI	Harry S. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: The Neural Mechanisms of Anesthesia and Human Consciousness (Part 6). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004982-10-FI	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1086	EUCTR2012-001175-36-NO	Haukeland University Hospital. 2013 Jan 21. WHO ICTRP: LOW-DOSE KETAMINE AS ADJUVANT TREATMENT TO MORPHINE IN NEUROPATHIC CANCER PAIN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001175-36-NO	Intervention ^a
1087	NCT01951911	Haukeland University Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effectiveness of Ketamine in Malignant Neuropathic Pain Relief. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951911	Population
1088	CTRI/2020/02/023296	HCG Cancer Centre. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To check effectiveness of oral Ketamine as an analgesic adjuvant to oral Morphine, Amitriptyline and Pregabalin on cancer pain relief, opioid analgesic consumption and functional improvement in cancer patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023296	Intervention ^a
1089	CTRI/2017/12/011048	head of the department. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Better drug to deal with Sevoflurane Emergence delirium Fentanyl Vs Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/011048	Intervention ^a
1090	NCT01951963	HealthPartners Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sub-dissociative Ketamine for the Management of Acute Pediatric Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951963	Intervention ^a
1091	NCT02967640	Helse M Hørre og Romsdal HF. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Does Subacromial Injection With Glutamate Receptor Antagonist, Ketamine, Attenuate Pain in Rotator Cuff Tendinopathy?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02967640	Population
1092	EUCTR2012-000747-26-FI	Helsinki Univ. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Ketamine to reduce postoperative pain in back surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000747-26-FI	Population
1093	NCT03380442	Helsinki University. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Psilocybin and Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03380442	Population
1094	ISRCTN44502774	Helsinki University Central Hospital (Finland). 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: Ketamine to reduce postoperative pain in back surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44502774	Population
1095	ISRCTN90985804	Helsinki University Central Hospital (Finland). 2020 Mai 18. WHO ICTRP: S-ketamine to reduce negative pressure wound therapy dressing change associated pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90985804	Population
1096	NCT01823328	Hennepin Healthcare Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Etomidate for Rapid Sequence Intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01823328	Population
1097	NCT03554915	Hennepin Healthcare Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Midazolam for Prehospital Agitation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03554915	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1098	JPRN-UMIN000034922	Hirosaki University Hospital. 2019 Dez 3. WHO ICTRP: Approach to elucidate effect of ketamine on treatment resistant depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034922	Intervention ^a
1099	JPRN-UMIN000035531	Hirosaki University Hospital. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: Assessment of ketamine effect on cancer pain and depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035531	Intervention ^a
1100	ACTRN12616000921482	Hoda Alsaid AE. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Effect of intranasal dexmedetomidine versus intranasal ketamine on emergence agitation after sevoflurane anesthesia in myringotomy patients: a randomized clinical trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000921482	Intervention ^a
1101	PACTR201906664920036	Hoda s. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Dexmedetomidine-ketamine sedation versus ketamine-midazolam sedation in pediatrics with surgically uncorrected TOF undergoing cardiac multi-slice spiral CT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201906664920036	Intervention ^a
1102	EUCTR2009-011219-20-FR	Hopital F. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Comparison between two methods of post-operative analgesia after thoracotomy: epidural administration of sufentanil and levobupivacaine and epidural administration of levobupivacaine associated with intravenous infusion of ketamine (Monocentric, prospective, randomized, double-blind study) - Sufentanil vs Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011219-20-FR	Intervention ^a
1103	NCT01320475	Hopital F. 2016 Okt 3. WHO ICTRP: Epidural Levobupivacaine-sufentanil Versus Epidural Levobupivacaine and Intravenous Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01320475	Intervention ^a
1104	NCT02011347	Hopital F. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine and Closed-Loop Anesthesia System. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02011347	Intervention ^a
1105	IRCT2015071318091N3	Hormozgan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: comparing the effects of fluid therapy and ketamin drug administration on pain after adeniod and tonsillar. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015071318091N3	Intervention ^a
1106	IRCT2016010518091N7	Hormozgan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Does applying different time intervals between administering midazolam and ketamine affect the the delirium effect of ketamine in minor gynecologic surgeries after the patient has awakened from anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016010518091N7	Intervention ^a
1107	NCT00146926	Hospices Civils dL. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparison of Three Different Strategies to Prevent Propofol Induced Pain During Infusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00146926	Intervention ^a
1108	NCT04650074	Hospices Civils dL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effectiveness of Ketamine Administered by Mesotherapy in Complex Regional Pain Syndrome Type 1 (CRPS1). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04650074	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1109	NCT00492388	Hospira I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of PMI-150 (Intranasal Ketamine) for the Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00492388	Intervention ^a
1110	NCT00709436	Hospira I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Repeated Doses of PMI-150 (Intranasal Ketamine) in Acute Post-operative Pain Following Orthopedic Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00709436	Intervention ^a
1111	NCT02241278	Hospital AM. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Preoperative Ketamine Has no Preemptive Analgesic Effect in Patients Undergoing Colon Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02241278	Intervention ^a
1112	RBR-8ttw3f	Hospital AR. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: Association between Midazolam and Ketamine compared to Midazolam as sedative in Autistic patients that will be submitted to odontological treatment under general anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-8ttw3f	Intervention ^a
1113	NCT01243801	Hospital Clinic of Barcelona. 2015 Mrz 30. WHO ICTRP: Prevention of Persistent Postsurgical Pain After Thoracotomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01243801	Intervention ^a
1114	RBR-9ztf3b	Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: The use of intranasal ketamine before puncturing a vein in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9ztf3b	Intervention ^a
1115	NCT02012335	Hospital de Clinicas de Porto Alegre. 2015 Mrz 30. WHO ICTRP: Ketamine Use in Electroconvulsive Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012335	Intervention ^a
1116	NCT02929524	Hospital de Clinicas de Porto Alegre. 2016 Okt 17. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine as a Sedative for Venipuncture. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02929524	Intervention ^a
1117	NCT03915938	Hospital de Clinicas de Porto Alegre. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine's Effect Changes the Cortical Electrophysiological Activity Related to Semantic Affective Dimension of Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915938	Population
1118	ISRCTN11684890	Hospital for Special Surgery. 2017 Feb 6. WHO ICTRP: Effects of intravenous lidocaine on somatosensory and motor evoked potentials during spine surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11684890	Intervention ^a
1119	NCT02094352	Hospital for Special Surgery NY. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Randomized Controlled Trial of Ketamine Infusion With Continuous Epidural Infusion for Treatment of Complex Regional Pain Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094352	Intervention ^a
1120	NCT02996591	Hospital for Special Surgery NY. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Spinal Versus General Anesthesia With Popliteal and Adductor Canal Blocks for Ambulatory Foot and Ankle	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02996591	
1121	NCT00978757	Hospital Italiano de Buenos Aires. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine on Interleukin-6 Synthesis in Hepatic Resections Requiring Temporary Porto-arterial Occlusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978757	Intervention ^a
1122	NCT03000413	Hospital Nossa Senhora da Conceicao. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Ketamine Efficacy for Acute Severe Bronchospasm in ICU: MACANUDO Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000413	Intervention ^a
1123	RBR-44bjjf	Hospital S -úo Jos -® do Ava - . 2020 Dez 10. WHO ICTRP: Does Ketamine in anesthesia produces superior, inferior or similar analgesia compared to Morphine in uterus removal surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-44bjjf	Intervention ^a
1124	RBR-6tzs5k	Hospital SoJ. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: Evaluation of the use of ketamine medication in the treatment of depressed or bipolar people: a study with a control group. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6tzs5k	Intervention ^a
1125	RBR-472gf3	Hospital SoJ. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: Evaluation of the use of ketamine medication in the treatment of depressed or bipolar persons. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-472gf3	Intervention ^a
1126	EUCTR2010-024265-40-ES	HOSPITAL UNIV. 2012 Apr 3. WHO ICTRP: Administration of Ketamine, an anaesthetic drug, in the perineural space vs intravenous, to reverse the peripheral and central pain sensitization in phantom limb pain, a phenomena thought to be linked with the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors which are activated both in the peripheral and central nervous system and are related to the maintenance of pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024265-40-ES	Intervention ^a
1127	EUCTR2012-002518-38-ES	HOSPITAL UNIV. 2013 Okt 28. WHO ICTRP: Study of ketamine and dexamethasone to treat pain from back surgery (lumbar fusion). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002518-38-ES	Intervention ^a
1128	RBR-5gwknk	Hospital Universitario da Univ. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: Analgesia and sedation to guarantee painful venous access in children not intubated. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5gwknk	Intervention ^a
1129	CTRI/2020/08/027327	HospitalVadodara SSG. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effect of giving ketamine nebulization before surgery to reduce occurrence of throat pain due to tracheal intubation after surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027327	Intervention ^a
1130	EUCTR2014-000839-16-DK	HovedOrtoCentret R. 2015 Dez 7. WHO ICTRP: The effect of ketamine of morphine consumption and pain after spine surgery in patients with a daily morphine use. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000839-16-DK	Intervention ^a
1131	ChiCTR2000037747	Hu'nan Provincial People's Hospital. 2020 Nov 2. WHO ICTRP: Application of sub-anaesthetic dose of s-ketamine in controlled low central venous pressure	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		hepatectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037747	
1132	JPRN-UMIN000032355	HUPES - Hospital Univ. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: COMPARATIVE STUDY OF ESKETAMINE AND RACEMIC KETAMINE IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, NON-INFERIORITY TRIAL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032355	Vergleichstherapie
1133	NCT02515422	Huseyin A. 2015 Aug 17. WHO ICTRP: Subcutaneous Wound Infiltration of Ketamine or Bupivacaine Pain Perception After Cesarean Section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02515422	Population
1134	NCT00209872	Hvidovre University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Optimal Multimodal Analgesia in Abdominal Hysterectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T00209872	Population
1135	NCT00209885	Hvidovre University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Optimal Multimodal Analgesia in Laparoscopic Cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID= NCT00209885	Population
1136	ACTRN12616001570471	Ian F. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: Fentanyl or placebo with Ketamine and rocuronium for rapid sequence intubation in the emergency department, a multicentre randomised controlled trial: the FAKT study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001570471	Intervention ^a
1137	NCT01501786	Ibaraki CH. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Does Ketamine Attenuate Depression of Respiratory and Cardiac Functions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01501786	Intervention ^a
1138	NCT00947791	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Treatment Study of Bipolar Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947791	Intervention ^a
1139	NCT04173962	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Ketamine on Laboratory-induced Stress in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173962	Intervention ^a
1140	NCT03102736	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine and Nitroprusside for Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03102736	Intervention ^a
1141	NCT02643979	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine and Propofol Combination Versus Propofol for Upper Gastrointestinal Endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643979	Population
1142	NCT02397889	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine as a Treatment for Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397889	Intervention ^a
1143	NCT01880593	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Plus Lithium in Treatment-Resistant	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01880593	
1144	CTRI/2016/11/007463	ILBS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: The comparison of propofol alone versus propofol in combination with other medication for sedation in Endoscopic Ultrasonograph. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/11/007463	Intervention ^a
1145	EUCTR2009-010883-40-ES	IMAS. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Efecto de la administraci n endovenosa combinada de metadona y ketamina en PCA sobre la analgesia postoperatoria de pacientes intervenidos de artrodesis lumbar. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010883-40-ES	Intervention ^a
1146	ACTRN12613001097730	Impax Pharmaceuticals ADol. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Evaluation of the Pharmacokinetics of IPX237 Formulations in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001097730	Population
1147	ACTRN12614000444684	Impax Pharmaceuticals ADol. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Evaluation of the Pharmacokinetics of Sublingual IPX237 in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000444684	Population
1148	EUCTR2011-000506-21-GB	Imperial College Healthcare NHS Trust. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: A double-blind, randomised placebo-controlled trial to determine whether low-dose intravenous ketamine peri-operatively can prevent chronic post-surgical pain, in patients undergoing thoracotomy or video assisted thoracic surgery (VATS). - RCT of ketamine versus placebo after thoracotomy or VATS surgery (1). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000506-21-GB	Intervention ^a
1149	NCT01296347	Imperial College Healthcare NHS Trust. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low Dose Peri-operative IV Ketamine for Chronic Post-surgery Pain Prevention. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296347	Population
1150	CTRI/2019/08/020658	IMS BHU. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of efficiency of Ketamine and Dexmedetomidine on their addition to Bupivacaine to provide pain relief during upper limb surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020658	Intervention ^a
1151	CTRI/2020/10/028242	INDIRA GANDHI INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: comparative study of two drugs for ease of laryngeal mask airway insertion in paediatric patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028242	Intervention ^a
1152	CTRI/2017/09/009902	INDIRA GANDHI INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: COMPARISON OF A LOCAL ANAESTHETIC ALONE AND IN COMBINATION WITH AN ANALGESIC AND AN ANTIHYPERTENSIVE DRUG FOR POSTOPERATIVE PAIN RELIEF IN CHILDREN VIA CAUDAL ROUTE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009902	Intervention ^a
1153	CTRI/2018/10/015915	INDIRA GANDHI INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To prevent discomfort and swelling in neck region after operation under general anaesthesia, inhalation of drug ketamine and ketamine combined with clonidine is given before giving	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015915	
1154	CTRI/2019/12/022555	INDIRA GANDHI INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES PATNA. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effectiveness of Ketamine gargle and Tramadol gargle in decreasing sore throat after intubation during surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/12/022555	Intervention ^a
1155	NCT03196479	Indonesia University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Comparison Between Efficacy of Ketamine and Propofol Mixture With 1:6 Ratio and 1:4 Ratio for Endoscopic Retrograde Procedure Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196479	Intervention ^a
1156	NCT04029831	Indonesia University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Different Ratio of Ketofol (6:1 vs. 4:1) for Sedation in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04029831	Intervention ^a
1157	CTRI/2017/06/008840	Indraprastha AH. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Procedural sedation in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008840	Intervention ^a
1158	NCT02430272	Inje University. 2015 Mai 11. WHO ICTRP: Anticholinergic Premedication Induced Fever in Pediatric Ambulatory Anesthesia With Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430272	Intervention ^a
1159	NCT02256358	Inje University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Comparison of Effects of Intravenous Midazolam and Ketamine on Emergence Agitation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256358	Population
1160	NCT02150759	Inje University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dexmedetomidine-ketamine in Femur Proximal Fracture Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02150759	Population
1161	NCT02916407	Inje University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Preoperative Ketamine on the Emergence Characteristics in Children Undergoing Entropion Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02916407	Intervention ^a
1162	NCT01827020	Inonu University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of Ketamine Addition to Lidocaine in Rhinoplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827020	Population
1163	NCT02267980	Inonu University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of the Addition of Ketamine to Sevoflurane Anesthesia in Electroconvulsive Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267980	Population
1164	NCT01870219	Inonu University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effects of Sevoflurane and Ketamine on QT in Electroconvulsive Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01870219	Intervention
1165	NCT02819375	Inonu University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Propofol, Propofol-remifentanyl and Propofol-ketamine Anesthesia During Electroconvulsive	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819375	
1166	NCT00210210	Institut B. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Administration of Ketamine to Prevent the Post-operative Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210210	Intervention ^a
1167	CTRI/2014/08/004905	Institute. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of insertion conditions of a laryngeal mask airway under propofol-ketamine or propofol-fentanyl anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004905	Intervention ^a
1168	CTRI/2019/03/018028	Institute of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Benefit OF using two different type of drugs during operation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018028	Intervention ^a
1169	CTRI/2020/09/028145	Institutional fg. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to study the two different methods of pain management in patients undergoing posterior spine fusion surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028145	Intervention ^a
1170	CTRI/2019/08/020573	Institutional Review Board. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare the pain relieving efficacy of two pain relieving medicines in postsurgery in pain patients coming for lower spine surgeries - due to spinal cord compression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020573	Intervention ^a
1171	CTRI/2019/12/022513	Institutional Review Board. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare two variety modes of pain decreasing methods on well being in patients undergoing backbone operation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/12/022513	Intervention ^a
1172	NCT02049411	Instituto Mexicano del Seguro Social. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine and Changes of the Short Portable Mental Status Questionnaire. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02049411	Population
1173	NCT03473431	Instituto Mexicano del Seguro Social. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Ketamine in Depressive Symptoms of Elderly Patients With Visual Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473431	Intervention ^a
1174	NCT04471818	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine or Placebo in Patients With Major Depression and Advanced Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04471818	Intervention ^a
1175	DRKS00013208	Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin der Univ. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: The influence of esketamine analgesia on emotional distress of palliative inpatients. A retrospective analysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013208	Population
1176	ChiCTR2000036189	International Peace Maternal and Child Health Care Institute affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: The application of low-dose esketamine in cesarean section with Preeclampsia: a randomized controlled	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036189	
1177	CTRI/2018/05/013798	intramural funds JIPM. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effects on airway configuration of 2 different types of drugs used for sedation in children undergoing MRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013798	Intervention ^a
1178	IRCT2015082522734N2	Investigator. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison effect of ketamine-propofol versus fentanyl-propofol for. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015082522734N2	Intervention ^a
1179	IRCT2014111019037N4	Investigator. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of the Effect of Lidocaine-Morphine and Lidocaine-Ketamine Spray on Post-Tonsillectomy Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201411019037N4	Intervention ^a
1180	NL7706	Investigator i. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: A pilot study on oral S-ketamine for depression and demoralisation in patients with advanced cancer receiving palliative care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7706	Population
1181	ISRCTN69274618	IPS Univ. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Ketamine plus morphine versus morphine alone for analgesic titration in the postoperative care unit. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN69274618	Intervention ^a
1182	IRCT20120613010017N7	Iran University of Medical Sciences. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Effect of ketamine intranasal in ease of access to peripheral veins. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120613010017N7	Intervention ^a
1183	IRCT20151003024317N5	Iran University of Medical Sciences. 2019 Feb 25. WHO ICTRP: Shoulder dislocation treatment under the anesthetic with sedation for performing the procedure and supracapacular nerve block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20151003024317N5	Intervention ^a
1184	IRCT20190430043430N1	Iran University of Medical Sciences. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: ' Comparison of Apotel and Ketamine for Pain Control '. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190430043430N1	Intervention ^a
1185	IRCT20180723040570N2	Iran University of Medical Sciences. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Comparison of the Effect of Ketamine Infusion with Dexmedetomidine Infusion during Postoperative Fusion of Lumbar Vertigo in Acute Post-Operative Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180723040570N2	Intervention ^a
1186	IRCT20151003024317N8	Iran University of Medical Sciences. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: Controlling of pain and stress associated with peripheral venous thrombosis in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20151003024317N8	Intervention ^a
1187	IRCT20200728048242N1	Iran University of Medical Sciences. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Comparison of intranasal midazolam and ketamine in peripheral IV access in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200728048242N1	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1188	NCT00661063	Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Sao Paulo. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Diabetic Neuropathy Topical Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00661063	Intervention ^a
1189	IRCT2013091414661N1	Isfahan University of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Ketamine and post operative pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013091414661N1	Intervention ^a
1190	NCT01807429	Isfahan University of Medical Sciences. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Is Analgesic Effect of Low Dose Ketamine-midazolam the Same as Morphine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807429	Population
1191	NCT00478907	Isfahan University of Medical Sciences. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Prevention of Complications of Eye Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00478907	Intervention ^a
1192	IRCT201210255362N4	Isfahan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: A comparison of effect of pretreatment with intravenous dexamethasone, intravenous ketamine and their combination for suppression of remifentanyl induced cough. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201210255362N4	Intervention ^a
1193	IRCT201011164819N2	Isfahan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of efficacy of ketamine and tramadol in preventing post-operative shivering. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201011164819N2	Intervention ^a
1194	IRCT201011054819N1	Isfahan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of metoclopramide on postoperative nausea and vomiting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201011054819N1	Intervention ^a
1195	IRCT201403255362N18	Isfahan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Propofol, Ketamin and their combination on post operative coughing. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201403255362N18	Intervention ^a
1196	IRCT201104092266N2	Isfahan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: ketamine role in depression treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104092266N2	Intervention ^a
1197	IRCT2015042812072N3	Isfahan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Ketamine with Morphine in Pain Relief. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015042812072N3	Intervention ^a
1198	IRCT2015043012072N4	Isfahan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Rectal Thiopental Effects in Pediatric Procedural Sedation and Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015043012072N4	Intervention ^a
1199	IRCT2017080935601N1	Isfahan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of propofol_ketamine and propofol_remifentanyl for deep sedation and analgesia during painful procedures in 6 month to 14 year old children with acute lymphoblastic leukemia in sayedoshohada Medical Center in Isfahan in 2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017080935601N1	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1200	IRCT2015102912072N9	Isfahan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The Ketamine Effect in Acute Asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015102912072N9	Intervention ^a
1201	NCT04414800	Isfahan University of Medical Sciences. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine Versus Intranasal Fentanyl. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04414800	Intervention ^a
1202	NCT03499886	Isfahan University of Medical Sciences. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low-Dose Intravenous Ketamine Bolus Versus Conventional Technique. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499886	Population
1203	IRCT2014052317651N1	Isfahan university of medical sciences fom. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: effects of ketamine-fentanyl combination and propofol-remifentanyl combination for sedation during Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014052317651N1	Intervention ^a
1204	IRCT20200921048789N1	Islamic Azad University. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Comparison of oral ketamine and promethazine effect as anesthetic premedication on preoperative anxiety of children ages 3 to 8 years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200921048789N1	Intervention ^a
1205	NCT02368782	Istanbul University. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: Effects of Ketamine and Propofol in Otoacoustic Emissions (OAE) in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02368782	Intervention ^a
1206	NCT02931786	Istanbul University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Propofol and Ketofol on Core Body Temperature in MRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02931786	Intervention ^a
1207	EUCTR2008-001493-32-IT	ISTITUTO PER L'INFANZIA BURLO GAROFOLO. 2012 Apr 3. WHO ICTRP: Comparison between two different sedation strategies (propofol versus propofol plus ketamine) in deep sedation managed by non anesthesiologists. - Propofol versus propofol plus ketamine in non anesthesiologists managed deep sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001493-32-IT	Population
1208	NCT01377831	iX Biopharma Ltd.. 2015 Mrz 16. WHO ICTRP: Study of Ketamine Administered Intravenously and by Sublingual Wafer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01377831	Intervention ^a
1209	NCT02356965	iX Biopharma Ltd.. 2015 Apr 7. WHO ICTRP: Study Testing Ketamine Sublingual Wafer After Wisdom Tooth Extraction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356965	Intervention ^a
1210	NCT02857361	iX Biopharma Ltd.. 2016 Aug 29. WHO ICTRP: Crossover Study to Evaluate the PK Effects of Two Different Wafer Administration Protocols. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857361	Intervention ^a
1211	ACTRN1261700140358	iX Biopharma Ltd.. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: A study to compare a two novel ketamine wafer formulations to intravenous ketamine in healthy adult volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261700140358	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1212	NCT03246971	iX Biopharma Ltd.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of WafermineÓó for Post-bunionectomy or Abdominoplasty Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246971	Intervention ^a
1213	ACTRN12614000543684	Ix Biopharma Pty Ltd. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: The analgesic efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a sublingual wafer formulation of ketamine in burns patients undergoing painful dressing changes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000543684	Intervention ^a
1214	NCT00858624	Jacky S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Neurophysiology and Pharmacology of Cough Reflex Hypersensitivity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00858624	Intervention ^a
1215	NCT04220489	Jacques E.Chelly. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Perioperative Ketamine in Opioid-Tolerant Patients Undergoing Lumbar Spine Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220489	Population
1216	NCT00548964	James M. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Continuation Ketamine in Major Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00548964	Population
1217	NCT01304147	James M. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine in Treatment-Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01304147	Intervention ^a
1218	NCT01507181	James M. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Ketamine For Suicidal Ideation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01507181	Intervention ^a
1219	NCT01309581	James M. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Use of Ketamine to Enhance Electroconvulsive Therapy (ECT) in Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01309581	Intervention ^a
1220	JPRN-JapicCTI-163408	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Japanese Participants With Treatment Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163408	Population
1221	NCT02918318	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Japanese Participants With Treatment Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918318	Population
1222	NCT02129088	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Esketamine in Healthy Elderly and Adult Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129088	Population
1223	NCT01980303	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Assess the Pharmacokinetics of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Japanese and Caucasian	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980303	
1224	NCT01780259	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780259	Population
1225	NCT02094378	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Intranasal Esketamine on Cognitive Functioning in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094378	Population
1226	NCT02060929	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Intranasal Esketamine Administered With and Without a Nasal Guide on the Intranasal Device. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060929	Population
1227	NCT02228239	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study to Assess the Effects of Esketamine on Safety of On-road Driving in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228239	Population
1228	NCT01809340	Janssen R;Development LLC. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: The Effect of Minocycline on Relapse After Successful Intravenous Ketamine/Minocycline-induced Symptoms Response in Subjects With Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01809340	Intervention ^a
1229	NCT02343289	Janssen R;Development LLC. 2015 Okt 6. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Absolute Bioavailability of Intranasal and Oral Esketamine and the Effects of Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Intranasal Esketamine in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343289	Population
1230	NCT02154334	Janssen R;Development LLC. 2016 Jan 4. WHO ICTRP: Study to Assess the Effects of Allergic Rhinitis and Co-administration of Mometasone or Oxymetazoline on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154334	Population
1231	NCT02674295	Janssen R;Development LLC. 2016 Sep 12. WHO ICTRP: A Mass Balance Study With a Microtracer Dose of 14C-esketamine in Healthy Male Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02674295	Population
1232	NCT01957410	Janssen R;Development LLC. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study to Investigate Evoked Potentials as Markers of Ketamine-induced Cortical Plasticity in Patients With Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01957410	Intervention ^a
1233	NCT02611505	Janssen R;Development LLC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611505	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1234	NCT02682225	Janssen R;Development LLC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Crossover Study to Evaluate the Abuse Potential of Intranasal Esketamine Compared to Racemic Intravenous Ketamine in Nondependent, Recreational Drug Users. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02682225	Population
1235	NCT02568176	Janssen R;Development LLC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Study of Intranasal Esketamine and Its Effects on the Pharmacokinetics of Orally-Administered Midazolam and Bupropion in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568176	Population
1236	NCT02345148	Janssen R;Development LLC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Elderly and and Healthy Younger Adult Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345148	Population
1237	NCT02857777	Janssen R;Development LLC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Elderly Japanese, and Healthy Younger Adult Japanese Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857777	Population
1238	NCT03298906	Janssen R;Development LLC. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Ticlopidine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03298906	Population
1239	NCT02497287	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02497287	Population
1240	NCT04300621	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Different Oral Thin Film (S)-Ketamine Formulations for Sublingual Administration in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04300621	Population
1241	NCT02493868	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493868	Population
1242	NCT01627782	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Ketamine in Patients With Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01627782	Population
1243	NCT04282746	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Sublingually Administered (S)-Ketamine Oral Solution in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04282746	Population
1244	NCT01640080	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of the Efficacy of Intravenous Esketamine in Adult Patients With Treatment-Resistant	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01640080	
1245	NCT02606084	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606084	Population
1246	NCT02919579	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of a Single-Dose and Repeat-Administration of Intranasal Esketamine on On-Road Driving in Participants With Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919579	Population
1247	NCT02737605	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of Esketamine on Cardiac Repolarization in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737605	Population
1248	NCT02417064	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417064	Population
1249	NCT02418585	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418585	Population
1250	NCT02422186	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Participants With Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422186	Population
1251	NCT01998958	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998958	Population
1252	NCT03808259	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Different Modes of (S) Ketamine Administration in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808259	Population
1253	NCT02846519	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Han Chinese, Korean, Japanese, and Caucasian Participants and the Effects of Rifampin on the Pharmacokinetics of Intranasally Administered Esketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846519	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1254	NCT03829579	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pre-Approval Access to Esketamine Nasal Spray for the Treatment of Treatment-Resistant Depression (TRD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829579	Population
1255	NCT03185819	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Pediatric Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03185819	Population
1256	NCT02782104	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: A Long-term Safety Study of Esketamine Nasal Spray in Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782104	Population
1257	NCT04599855	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: A Study of Esketamine Nasal Spray, Administered as Monotherapy, in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599855	Population
1258	NCT03434041	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434041	Population
1259	EUCTR2011-005992-17-DE	Janssen-Cilag International NV. 2014 Jun 2. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Esketamine in the Treatment of Patients With Treatment Resistant Major Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005992-17-DE	Intervention
1260	EUCTR2013-004005-11-BE	Janssen-Cilag International NV. 2016 Jun 27. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004005-11-BE	Population
1261	EUCTR2014-004587-38-SE	Janssen-Cilag International NV. 2020 Apr 14. WHO ICTRP: A Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004587-38-SE	Population
1262	EUCTR2015-003578-34-DE	Janssen-Cilag International NV. 2020 Nov 3. WHO ICTRP: A Long-term Safety Study of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003578-34-DE	Population
1263	NCT03852160	Janssen-Cilag International NV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Esketamine Nasal Spray Plus a New Standard-of-care Oral Antidepressant or Placebo Nasal Spray Plus a New Standard-of-care Oral Antidepressant in Adult and Elderly Participants With Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03852160	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1264	NCT04338321	Janssen-Cilag International NV. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338321	Population
1265	NCT04476446	Janssen-Cilag SA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Expanded Access Protocol for Esketamine Treatment in Participants With Treatment Resistant Depression (TRD) Who do Not Have Other Treatment Alternatives. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04476446	Population
1266	EUCTR2006-001798-95-FI	Jari T. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Ketamiini hoitoresistentin depression hoidossa. Satunnaistettu, placebokontrolloitu. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001798-95-FI	Intervention ^a
1267	NCT02866071	Jason M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine as an Adjunct to Fentanyl for the Prehospital Treatment of Acute Traumatic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02866071	Population
1268	NCT00520169	Javelin P. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Absolute Bioavailability and Nasopharyngeal Absorption of Intranasal Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520169	Intervention ^a
1269	NCT00662883	Javelin P. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Assessing the Effects of a Nasal Corticosteroid on PMI-150 (Intranasal Ketamine). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00662883	Population
1270	NCT00520104	Javelin P. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Determination of Drug Interactions of Certain Nasal Medications With Intranasal Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520104	Population
1271	NCT00519987	Javelin P. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Multiple Dose Pharmacokinetics of Intranasal Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00519987	Intervention ^a
1272	NCT00488787	Javelin P. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Intranasal Ketamine for the Treatment of Postoperative Dental Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00488787	Population
1273	CTRI/2020/10/028483	Jawaharlal Nehru hospital and research centre. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of 2 group of anaesthetic drugs, propofol-ketamine and propofol- dexmedetomidine to provide general anaesthesia and observe & compare change in vitals like blood pressure , heart rate and recovery profile like emergence, orientation time in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028483	Intervention ^a
1274	ACTRN12612000700831	Jawaharlal Nehru institute of Medical education and research. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Role of oral ketamine and dexmedetomidine in adults burns dressing. A double blind randomised cross over study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000700831	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1275	NCT04606264	Jennifer H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Recommendations of Enhanced Recovery Interventions for Patient's Clinical Team and Collection of Associated Data. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04606264	Intervention ^a
1276	ACTRN12618001767291	Jennifer P. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: A trial to look at whether certain anaesthetic medications can affect post operative pain for women who have surgery for endometriosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001767291	Intervention ^a
1277	NCT04418674	Jenny B. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Analgesic Effectiveness of Intravenous Ketamine and Fentanyl for Spinal Anesthesia in Sitting Position in Patients With Proximal Femur Fracture. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04418674	Intervention ^a
1278	NCT02925858	Jewish General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Ketamine on Analgesia Post-Cardiac Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925858	Population
1279	NCT04108234	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of HR071603(Ketamine Nasal Spray) in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04108234	Intervention ^a
1280	NCT02117401	Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co. L. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Prospective, Multi-center, Randomized Controlled Study of Muscle Relaxation Effect and Safety of Mivacurium Chloride in Pediatric Surgery Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117401	Population
1281	ChiCTR1800019274	Jian-ping Z. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: Lidocaine as an effective intravenous adjuvant to ketamine in children requiring procedural sedation and analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019274	Intervention ^a
1282	CTRI/2011/07/001895	JIPMER. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial comparing two ventilation methods, automated jet ventilation and assisted spontaneous ventilation during rigid bronchoscopy procedure for removing tracheobronchial foreign body in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001895	Intervention ^a
1283	CTRI/2013/03/003472	JIPMER. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing the two drug combinations namely propofol-ketamine with propofol-fentanyl for sedating the child during the procedure of inserting endoscope in the food pipe and small intestine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/03/003472	Intervention ^a
1284	CTRI/2016/01/006538	JIPMER. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of two methods of anaesthesia with and without airway device in cath lab procedures in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006538	Intervention ^a
1285	CTRI/2020/08/027485	JLN Medical CA. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Preoperative ketamine nebulization on attenuation of incidence and severity of post-operative sore throat, hoarseness of voice and cough. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027485	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1286	ACTRN12617001481369	John RW. 2020 Feb 10. WHO ICTRP: Effects of an overnight low-dose ketamine infusion on the breathing pattern in patients diagnosed with severe sleep apnoea. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001481369	Intervention ^a
1287	NCT03088306	Johns Hopkins University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Improving Pain and Reducing Opioid Use (IPaRO) in Lumbar Spine Surgery Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088306	Intervention ^a
1288	NCT03500289	Johns Hopkins University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Treatment of MS Fatigue. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500289	Intervention ^a
1289	NCT03305055	Johns Hopkins University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: RCT: Fentanyl Plus Ketamine Versus Fentanyl Alone for Acute Burn Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03305055	Intervention ^a
1290	NCT01101659	Johnson & Johnson PR;Development LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Challenge Study With JNJ-40411813. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC01101659	Population
1291	NCT01165294	Johnson & Johnson PR;Development LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine on Attention. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC01165294	Population
1292	NCT01325493	Julia F. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine Study on Opioid Tolerance and Hyperalgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01325493	Population
1293	IRCT2012090610762N1	Jundishapur University of Medical Sciences VCfRaT. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of Ketamine on post open heart surgery patients agitation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012090610762N1	Intervention ^a
1294	NCT01504659	Juvenile Bipolar Research Foundation. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine In the Treatment of Pediatric Bipolar Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01504659	Population
1295	CTRI/2019/06/019790	Kalinga institute of medical sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparative evaluation of two drug combinations of propofol-ketamine and propofol-fentanyl for total intravenous anaesthesia in short surgical procedures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019790	Intervention ^a
1296	KCT0001247	Kangbuk Samsung Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Intraoperative ketamine infusion and postoperative pain after thyroidectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001247	Intervention ^a
1297	NCT02732132	Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital. 2016 Apr 18. WHO ICTRP: A Comparison of the Sedation During Endoscopy in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02732132	Population
1298	CTRI/2019/07/020158	Kanyakumari Government medical college hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Sore throat reduction in the postoperative period by	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		using drugs. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020158	
1299	NCT02839928	Kaplan Medical Center. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: Nasal Ketamine for Minor Procedures in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02839928	Population
1300	NCT04628559	Karadeniz Technical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of the Perioperative Effects of Dexmedetomidine and Ketamine Sedation in Septorhinoplasty Operations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04628559	Population
1301	EUCTR2017-000057-40-SE	Karolinska University Hospital. 2017 Jul 3. WHO ICTRP: Comparison of intranasally given drug dexmedetomidine with. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000057-40-SE	Population
1302	EUCTR2007-005201-21-SE	Karolinska University Hospital Huddinge DoAaIC. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Effects of the combination ketamine-dexmedetomidine in experimental pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005201-21-SE	Intervention ^a
1303	IRCT2014070618375N1	Kashan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparing the effects of Ketamine-Fentanyl and Propofol-Fentanyl on Anesthesia Process. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014070618375N1	Intervention ^a
1304	CTRI/2018/01/011430	Kasturba MC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of 3 commonly used anaesthetic drugs - Ketamine, Midazolam and Pethidine, given in 3 different combinations, administered via intravenous route to prevent post spinal shivering. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011430	Intervention ^a
1305	JPRN-UMIN000010469	Keio University SoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The effect of intravenous infusion of ketamine on postoperative pain after idiopathic scoliosis surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010469	Intervention ^a
1306	IRCT20180108038276N2	Kermanshah University of Medical Sciences. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Ketamine and Morphine role in control of pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180108038276N2	Intervention ^a
1307	IRCT20180108038276N3	Kermanshah University of Medical Sciences. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: Comparison of intranasal ketamine and intravenous ketorolac in reducing non-traumatic acute headache. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180108038276N3	Intervention ^a
1308	NCT04075006	King Faisal SH;Research Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Analgosedative adjunct keTAMine Infusion iN Mechanically vENTilated ICU Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075006	Intervention ^a
1309	CTRI/2020/11/029241	King Georges Medical University. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare between nebulisation with dexmedetomidine and nebulisation with Ketamine as an accessory to nebulisation with lignocaine for	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		awake fiberoptic intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029241	
1310	NCT02543385	KK Women's and Children's Hospital. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: S Ketamine Use in Total Abdominal Hysterectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02543385	Population
1311	NCT03231683	KK Women's and Children's Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Use of S+Ketamine During Target-Controlled Intravenous Anaesthesia After Abdominal Hysterectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03231683	Population
1312	NCT03088384	Klarisana Physician Services. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusion Therapy for PTSD in Combat Veterans. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088384	Intervention ^a
1313	NCT03947099	Klarisana Physician Services. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusion Therapy for the Treatment of PTSD in Paramedics. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03947099	Population
1314	DRKS00022836	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie U. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Treatment of Major Depressive Disorder with Ketamine - retrospective data analysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022836	Intervention
1315	DRKS00013121	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin Univ. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Pediatric emergence delirium and early postoperative negative behavior within two weeks after adenotomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013121	Intervention ^a
1316	NCT03450499	Koirala Institute of Health Sciences. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Analgesia Effects of Intravenous Ketamine After Spinal Anesthesia for Non-elective Cesarean Section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450499	Population
1317	TCTR20200409010	Kokha Hospital L. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A Single Low-Dose Intravenous Ketamine or Ultrasound-Guided Ilioinguinal - Iliohypogastric Nerve Block for Reduction of Post-Operative Pain in Inguinal Hernia Repair Surgery: A Randomized Controlled Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200409010	Intervention ^a
1318	KCT0000475	Konkuk University. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Efficacy and safety of magnesium in complex regional pain syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000475	Intervention ^a
1319	ACTRN12617000859381	konya training and education hospital. 2017 Jun 12. WHO ICTRP: Comparison of effects of anesthetic selection in circumcision operations performed with different anesthetics. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000859381	Intervention ^a
1320	CTRI/2020/07/026690	Kopparapu Sai CS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Clinical study of two drugs, Ketamine and pentazocine, both pain killers mixed with bupivacaine, a local anesthetic to numb the operative site by spinal	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		injection and compares changes in blood pressure, heart rate during, pain free time after surgery in patients advised for lower leg surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/20/07/026690	
1321	KCT0000335	Korea Institute of Radiological;Medical S. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: The effect of intraoperative remifentanyl and perioperative infusion of ketamine on the hemodynamics and postoperative pain with sevoflurane based anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000335	Intervention ^a
1322	NCT02109510	Korea University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparative Study of Nonintubated Anesthesia Versus Intubated General Anesthesia in Single Port Thoracoscopic Bullectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109510	Population
1323	JPRN-jRCTs021190007	Kudo T. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: AKD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021190007	Intervention ^a
1324	IRCT2012080710471N2	Kurdistan University of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Efficacy of Ketamin on efficiency of anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012080710471N2	Intervention ^a
1325	IRCT138811022935N2	Kurdistan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Combined Ketamine and Propofol in electroconvulsive therapy of depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138811022935N2	Intervention ^a
1326	IRCT138904221766N4	Kurdistan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluating the effectiveness of ketamine on muscle pain (myalgia), headache and restlessness (agitation) after electroconvulsive therapy in patients with major depression disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138904221766N4	Intervention ^a
1327	IRCT20171106037280N2	Kurdistan University of Medical Sciences. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: The effect of ketamine and midazolam combination in comparison to ketamine and morphine for pain treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171106037280N2	Intervention ^a
1328	JPRN-UMIN000017529	Kurume University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The study for adjunctive lithium for extended effect on antidepressant action of ketamine and its neural correlates. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017529	Intervention ^a
1329	JPRN-UMIN000021597	Kyushu Dental University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effect of low dose ketamine for hypoesthesia of inferior alveolar nerve after sagittal split ramus osteotomy under general anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021597	Intervention ^a
1330	EUCTR2006-002692-41-DE	Laboratoires Auris SAS. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Safety of AM-101 in Patients with Acute Inner Ear Tinnitus from Noise Trauma: a Dose-Finding Phase I/II Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002692-41-DE	Population
1331	CTRI/2011/06/01850	lady hardinge medical college and. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To study and comparatively evaluate the ketamine-propofol with fentanyl-	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		propofol combination for procedural sedation and analgesia in patients undergoing laparoscopic tubal ligation and to study which drug combination leads to an earlier recovery and discharge. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001850	
1332	PACTR201910617459894	Lamees MD. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Anti-inflammatory effect of ketamine versus dexmedetomidine in laparoscopic hysterectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201910617459894	Intervention ^a
1333	EUCTR2013-002012-27-SE	LANDSTINGET I -. 2018 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine dose finding study in pediatric burn wound care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002012-27-SE	Intervention ^a
1334	NCT01385904	Lawson Health Research Institute. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Blood Levels of Ketamine in Patients Using Topical Application of 10% Ketamine Gel for Neuropathic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01385904	Intervention ^a
1335	NCT02016664	Lawson Health Research Institute. 2016 Mrz 14. WHO ICTRP: Plasma Concentration of Ketamine and Norketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02016664	Intervention ^a
1336	NCT02828566	Lawson Health Research Institute. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine for Procedural Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02828566	Population
1337	NCT00490997	Lawson Health Research Institute. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine/Propofol vs Ketamine Alone for Pediatric Fracture Reduction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00490997	Intervention ^a
1338	NCT04195256	Lawson Health Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Dexmedetomidine Plus Ketamine for Procedural Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04195256	Intervention ^a
1339	NCT02402868	Lawson Health Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Versus Intravenous Ketamine for Procedural Sedation in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402868	Population
1340	NCT03391427	Lawson Health Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine, Lidocaine and Combination for Postoperative Analgesia in Open Liver Resection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391427	Intervention ^a
1341	NCT04096768	Lebanese American University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Use of Ketamine and Dexmedetomidine in Intensive Care Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04096768	Intervention ^a
1342	EUCTR2018-002637-37-NL	Leiden University. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Manipulating learning mechanisms to alter nocebo effects: A pharmacological neuroimaging study on pain and itch. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002637-37-NL	Population
1343	EUCTR2009-012586-55-NL	Leiden University Medical Center. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Influence of S(+)-ketamine on Diffuse Noxious Inhibitory Control	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		(DNIC) and offset analgesia (OA) in chronic pain patients (neuropathic pain, complex regional pain syndrome type 1, fibromyalgia) and healthy volunteers - DNIC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012586-55-NL	
1344	EUCTR2009-012658-19-NL	Leiden University Medical Center. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: N/A. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012658-19-NL	Population
1345	EUCTR2008-003693-17-NL	Leiden University Medical Center. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Treatment of Complex Regional Pain Syndrome type I: A randomised, double-blind, placebo-controlled study with multiple rounds of S(+)-ketamine infusions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003693-17-NL	Population
1346	NTR4852	Leiden University Medical Center. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Effect of perioperative ketamine on postoperative cognition Ö_' a randomized placebo-controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4852	Population
1347	NTR2717	Leiden University Medical Center. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Influence of ketamine on the brain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2717	Population
1348	NTR3140	Leiden University Medical Center. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: PK STUDY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3140	Intervention ^a
1349	NTR2465	Leiden University Medical Center (LUMC). 2020 Dez 14. WHO ICTRP: The F-KET study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2465	Population
1350	NTR1328	Leiden University Medical Center (LUMC). 2020 Dez 14. WHO ICTRP: The NorKet Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1328	Population
1351	NTR1550	Leiden University Medical Center (LUMC). 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Treatment of Complex Regional Pain Syndrome type I; A randomised, single-blind, placebo-controlled study with multiple rounds of S(+)-ketamine infusions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1550	Population
1352	NTR507	Leiden University Medical Center dA. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: a randomised, double-blind, placebo-controlled study with S(+)-ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR507	Population
1353	NTR7471	Leiden University Medical Center LTN. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Effects of S-ketamine on brain activation in healthy women, healthy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7471	Population
1354	ISRCTN20522161	Leiden University Medical Centre (LUMC). 2019 Mai 27. WHO ICTRP: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-KETamine in healthy volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN20522161	Population
1355	NTR2039	Leiden University Medical Centre (LUMC). 2020 Dez 14. WHO ICTRP: The effect of ketamine and methadon on healthy volunteers with special. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2039	Intervention ^a
1356	NCT03257800	Leila ms. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Laryngeal Mask Insertion Conditions And Hemodynamic	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Effects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257800	
1357	EUCTR2016-001715-21-BE	Leuven UZ. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Ketamine for depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001715-21-BE	Intervention ^a
1358	ChiCTR-IPR-17013411	Liaocheng PH. 2017 Nov 20. WHO ICTRP: Intravenous ketamine during repeat cesarean section with the puerpera who occurred chronic pain after the first cesarean section: A prospective randomized controlled study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013411	Intervention ^a
1359	ChiCTR-IPR-17013412	Liaocheng PH. 2017 Nov 20. WHO ICTRP: Intravenous low dose ketamine compound low dose butorphanol during repeat caesarean section: A prospective randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013412	Intervention ^a
1360	CTRI/2019/02/017804	Lilavati Hospital and Research Centre. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Preoperative pharmacological intervention for prevention of post operative sore throat and hoarseness. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017804	Intervention ^a
1361	NCT02587130	Lille Catholic University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine and Refractory Painful Care in a Palliative Unit. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02587130	Intervention ^a
1362	NCT01686009	Lions GH. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Intra-nasal Ketamine for Analgesia in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01686009	Intervention ^a
1363	NCT01211158	Lions GH. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketofol vs Propofol for Emergency Department Procedural Sedation and Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01211158	Intervention ^a
1364	NCT03389022	Lithuanian University of Health Sciences. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Postoperative Pain in Bariatric Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389022	Population
1365	EUCTR2006-006244-58-AT	LKH-Universitätsspital Graz U. 2015 Jul 10. WHO ICTRP: Verabreichung von Ketamin als Koanalgetikum tumorbedingter Schmerzen - Phase II-Studie. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006244-58-AT	Population
1366	CTRI/2019/09/021111	LLRM Medical CM. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To evaluate the efficacy of Dexmedetomidine with Ketamine for awake fiberoptic intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021111	Intervention ^a
1367	CTRI/2016/08/007176	Lokmanya Tilak Municipal Medical College and General Hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparative study of different doses of ketamine for prevention of shivering during spinal anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007176	Intervention ^a
1368	CTRI/2017/03/008008	Lokmanya Tilak Municipal Medical College and General Hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Anaesthesia for MRI in	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008008	
1369	CTRI/2013/09/004011	LOKMANYA TILAK MUNICIPAL MEDICAL COLLEGE AND GENERAL HOSPITAL SION. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: COMPARISON OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ONE ANAESTHETIC DRUG, PROPOFOL ALONE VERSUS PROPOFOL IN COMBINATION WITH ANOTHER ANAESTHETIC AGENT KETAMINE, FOR SEDATION IN CHILDREN FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPIC PROCEDURES. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/09/004011	Intervention ^a
1370	NCT04283058	Loma Linda University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine Infusion for the Treatment of Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04283058	Population
1371	NCT02199678	Lotus Clinical Research LLC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Assess the Analgesic Properties of a Sublingual Wafer Formulation of Ketamine Following Third Molar Extraction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199678	Intervention ^a
1372	NCT03223220	Lower Merion Neurology Research Foundation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Quelling of Excitotoxicity in Acute Stroke With Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223220	Intervention ^a
1373	NCT03049930	Loyola University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intraoperative Low-dose Ketamine Infusion as the Main Analgesic in Burn Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049930	Population
1374	NCT03714620	Loyola University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sub-dissociative Dose Ketamine Dosing Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03714620	Intervention ^a
1375	EUCTR2008-002638-31-NL	LUMC. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Contribution of norketamine to ketamine-induced antinociception,. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002638-31-NL	Population
1376	EUCTR2006-002979-40-NL	LUMC. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-ketamine in healthy volunteers - KET STUDY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002979-40-NL	Population
1377	EUCTR2015-000550-37-NL	LUMC. 2015 Jul 10. WHO ICTRP: Treatment of ketamine side effects using nitroprusside. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000550-37-NL	Population
1378	EUCTR2016-002148-17-NL	LUMC. 2018 Mrz 5. WHO ICTRP: Reversal of opioid-induced respiratory depression by ketamine in healthy volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002148-17-NL	Population
1379	NTR6248	LUMC. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Reversal of opioid-induced respiratory depression (OIRD) by ketamine in healthy volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6248	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1380	NTR5359	LUMC anesthesiology department. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Effect of Sodium Nitroprusside (SNP) on R,S- τ_1 and τ_2 -Ketamine-induced psychotropic side effects, hemodynamic changes and pain relief in healthy volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5359	Population
1381	NTR1343	LUMC doa. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Fibromyalgia ketstudy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1343	Population
1382	NCT01506921	Lund University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Racemic Ketamine Versus S-ketamine With Arterial Spin Labeling (ASL)-MRI in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01506921	Population
1383	NCT02920528	Lundquist Institute for Biomedical Innovation at Harbor-UCLA Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Subdissociative Dose Ketamine for Treatment of Acute Pain in Subjects With Chronic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920528	Population
1384	NTR6480	Maastricht Univ. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: S-ketamine for acute and chronic headache after brainsurgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6480	Population
1385	ISRCTN17811636	Maastricht University Medical Centre (Netherlands). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Does S(+)-ketamine or the combination of S(+)-ketamine and magnesium reduce post-operative opioid requirements after abdominal surgery?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17811636	Population
1386	CTRI/2018/05/013895	Maharana Bhupal GH. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effect of kitamine gargle on sore throat after surgery due to endotracheal intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013895	Intervention ^a
1387	CTRI/2015/06/005888	Mahatma Gandhi medical college and research institute. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to study two drugs dexmedetomidine and ketamine in small doses in removing procedural discomfort during spinal anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005888	Intervention ^a
1388	NCT02570230	Mahidol University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine Combination With Spinal Morphine for Post Thoracic Surgery Pain : A Randomized Control Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02570230	Intervention ^a
1389	NCT04524130	Mahidol University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intraoperative Lidocaine and Combined With Ketamine on Opioid After Bariatric Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04524130	Intervention ^a
1390	NCT03280017	Mahidol University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine With Multilevel Paravertebral Block for Post Video-assisted Thoracic Surgery Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280017	Intervention ^a
1391	NCT03879564	Mahidol University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine-fentanyl VS Fentanyl for Analgosedation in	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		SICU. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03879564	
1392	NCT01339065	Makerere University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine on Production of Inflammatory Markers in Post Operative Patients in Mulago Hospital. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01339065	Population
1393	NCT02434939	Makerere University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Low-dose Ketamine vs Morphine for Vaso-occlusive Crisis in Sicklers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02434939	Population
1394	NCT03407404	Makerere University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparing Clinical Outcomes Between Ketamine-midazolam and Morphine-midazolam for Continous Sedation in ICU Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407404	Intervention ^a
1395	PACTR201410000854305	Makerere University Department of Anaesthesia. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: EFFECTS OF INTRAOPERATIVE LOW DOSE KETAMINE ON COST OF POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT AFTER MAJOR SURGERY: A RANDOMIZED CONTROL TRIAL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201410000854305	Intervention ^a
1396	EUCTR2008-008597-31-SE	Malmoe University Hospital. 2012 Sep 3. WHO ICTRP: Comparative study to evaluate the effects of racemic ketamin versus s-ketamine on cerebral blood flow, blood volume and metabolism - S-ketaminv1,2008-12-16. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008597-31-SE	Population
1397	CTRI/2018/05/014307	Malvika G. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of different drug combinations with respect to changes in pulse rate and blood pressure during induction of anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014307	Intervention ^a
1398	EUCTR2011-005476-41-GB	Manchester Mental Health and Social Care Trust. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Ketamine augmentation of (meaning addition to) ECT to improve outcomes in depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005476-41-GB	Intervention ^a
1399	DRKS00005268	Mannheim ZI. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: A pharmacological provocation of the glutamatergic and the cholinergic system. A fMRI study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005268	Intervention ^a
1400	NCT03586154	Mansoura University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combined Intra-articular Shoulder Injection and Stellate Ganglion Block in Chronic Post-mastectomy Shoulder Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586154	Intervention ^a
1401	NCT04223219	Mansoura University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Different Modalities of Analgesia in Open Heart Surgeries in Mansoura University. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04223219	Intervention ^a
1402	NCT03649334	Mansoura University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine-ketorolac Versus Fentanyl- Ketorolac I.M in Children During Bone Marrow	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Biopsy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03649334	
1403	NCT03747094	Mansoura University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sedation of Morbidly Obese for Balloon Insertion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747094	Intervention ^a
1404	PACTR202003519479017	Mansoura university children hospital. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: The effect of low dose ketamine infusion on perioperative opioid requirements in pediatric on pump cardiac surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202003519479017	Intervention ^a
1405	JPRN-UMIN000025386	Mansoura University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Dexamethazone versus ketamine in interscalene block in patients undergoing arthroscopic shoulder surgery. A randomized double-blinded study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025386	Intervention ^a
1406	NCT03793075	Mansoura University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Propofol Effect on the Immune-mediatory Response for Abdominal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793075	Population
1407	ACTRN12610001090000	Margarida Castanheira Rodrigues Bretas Bastos M. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Effect of intra-operative sedation with low-doses of S-Ketamine on depression in the elderly: randomized double-blind controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001090000	Population
1408	NCT03436121	Maria P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Single-dose Ketamine for the Reduction of Pain and Depression in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436121	Intervention ^a
1409	NCT02122562	Mark N. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Alcohol (in Treatment-Resistant Depression). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122562	Intervention ^a
1410	NCT04480918	Mark N. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: University of Iowa Interventional Psychiatry Service Patient Registry. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04480918	Population
1411	NCT01135758	Markus KOSE. 2015 Dez 14. WHO ICTRP: Study of Depression-Ketamine-Brain Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135758	Intervention ^a
1412	IRCT201112128384N1	Mashhad University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluation of the effect of adding ketamine in dose reduction of morphine with patient-controlled analgesia pump in postoperative analgesia after major abdominal surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201112128384N1	Intervention ^a
1413	IRCT201610247892N5	Mashhad University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Pain relief and sedation effect of midazolam/ketamine and propofol during needle biopsy of kidney in	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		childhood. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201610247892N5	
1414	IRCT20171123037599N2	Mashhad University of Medical Sciences. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: The concurrent effects of inhalation aromatherapy with Damask Rose and Lavender essential oils on the amount of anesthetic drugs consumption in patients undergoing donor place dressing change. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171123037599N2	Intervention ^a
1415	IRCT20170429033680N11	Mashhad University of Medical Sciences. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Comparison of the effects of intravenous ketamine before skin incision with acetaminophen before anesthesia on pain after PCNL surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170429033680N11	Intervention ^a
1416	IRCT20170429033680N10	Mashhad University of Medical Sciences. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: The effect of injection of ketamine before surgery to reduce pain after renal surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170429033680N10	Intervention ^a
1417	NCT02295787	Massachusetts General Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine for Late-Life Depression and Suicidal Ideation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02295787	Intervention ^a
1418	NCT01582945	Massachusetts General Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine Infusion for Treatment-resistant Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582945	Intervention ^a
1419	NCT01667926	Massachusetts General Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine Versus Placebo for Treatment Resistant Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01667926	Intervention ^a
1420	NCT01260649	Massachusetts General Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: N-methyl-D-aspartate Antagonist (Ketamine) Augmentation of Electroconvulsive Treatment for Severe Major Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260649	Intervention
1421	NCT02532153	Massachusetts General Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: The Impact of Ketamine on the Reward Circuitry of Suicidal Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02532153	Intervention
1422	NCT03149991	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Brexpiprazole Plus Ketamine in Treatment-Resistant Depression (TRD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149991	Population
1423	NCT01920555	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ketamine Therapy in Treatment-Resistant Depression (TRD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920555	Population
1424	NCT03553758	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: EEG Studies of Ketamine General Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03553758	Intervention ^a
1425	NCT03503578	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: EEG Studies of Sevoflurane-Induced General	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03503578	
1426	NCT00833755	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Ketamine on Opioid-Induced Hyperalgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833755	Population
1427	NCT01613820	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine and Scopolamine Infusions for Treatment-resistant Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01613820	Intervention ^a
1428	NCT02544607	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Depression: An MRI Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544607	Population
1429	NCT02669043	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Physiological and Cognitive Biomarkers for Ketamine's Antidepressant Effects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02669043	Intervention
1430	NCT01969227	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effects of Ketamine on Respiratory Stimulation and Transpulmonary Pressures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969227	Intervention ^a
1431	NCT04656470	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Neuroimaging Studies of Dexmedetomidine- and Ketamine-Induced Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04656470	Intervention ^a
1432	ACTRN1261100197932	Mathew M. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Effects of acute ketamine administration on mental representations of the body in healthy participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261100197932	Intervention ^a
1433	CTRI/2017/06/008871	Maulana Azad MC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Gargles to reduce sore throat after anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008871	Intervention ^a
1434	NCT01065350	Mayo C. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Comparison of Ketofol (Ketamine and Propofol Admixture) Versus Propofol as Induction Agents on Hemodynamic Parameters. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01065350	Population
1435	NCT01367119	Mayo C. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Ketamine Anesthesia in Electroconvulsive Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01367119	Intervention
1436	NCT01680172	Mayo C. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Oral Ketamine in the Treatment of Depression and Anxiety in Patients With Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01680172	Population
1437	NCT02094898	Mayo C. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine for Depression and Suicide Risk. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094898	Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1438	NCT00587665	Mayo C. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine as an Adjunct to Fentanyl in Outpatient Tonsillectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T00587665	Intervention ^a
1439	NCT02105415	Mayo C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine / Propofol Admixture 'Ketofol' at Induction in the Critically Ill Against Etomidate: KEEP PACE Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105415	Intervention ^a
1440	NCT03573349	Mayo C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Associated ACC GABA and Glutamate Change and Depression Remission:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03573349	Intervention ^a
1441	NCT03448068	Mayo C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Perioperative Ketamine for Pain With Gastric Bypass. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03448068	Intervention ^a
1442	NCT03156504	Mayo C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The BIO-K Study: A Single-Arm, Open-Label, Biomarker Development Clinical Trial of Ketamine for Non-Psychotic Unipolar Major Depression and Bipolar I or II Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03156504	Population
1443	NCT02554253	Mayo C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Impact of Ketamine on Postoperative Cognitive Dysfunction, Delirium, and Renal Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554253	Population
1444	IRCT2015080523517N1	Mazandaran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effects of intravenous morphine sulfate with ketamine in renal pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015080523517N1	Intervention ^a
1445	NCT02234011	McLean H. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Trial of Intranasal Ketamine for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02234011	Population
1446	NCT04239963	McLean H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Behavioral and Electrophysiological Effects of Ketamine in Treatment-Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04239963	Intervention ^a
1447	NCT02785003	Medical College of Wisconsin. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine in Colorectal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02785003	Intervention ^a
1448	NCT04274361	Medical College of Wisconsin. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine in Severe Traumatic Injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274361	Intervention ^a
1449	NCT02432456	Medical College of Wisconsin. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusion Therapy for the Management of Acute Pain in Adult Rib Fracture Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432456	Intervention ^a
1450	NCT04226963	Medical University of Gdansk. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Naturalistic Study of Ketamine for Treatment Resistant Mood	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Disorders. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04226963	
1451	NCT01022840	Medical University of Graz. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Preemptive Analgetic Potency of Low Dose S-Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01022840	Population
1452	ACTRN12616000900415	Medical University of Lublin. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Pain treatment after open-chest operations with three possibilities of pain-relief therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000900415	Intervention ^a
1453	NCT01755169	Medical University of South Carolina. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Ketamine in Chronic Kid's (KiCK) Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01755169	Population
1454	NCT04177706	Medical University of South Carolina. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for the Treatment of Opioid Use Disorder and Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04177706	Population
1455	EUCTR2016-002068-14-AT	Medical University of Vienna. 2017 Jan 16. WHO ICTRP: Investigation of antidepressant efficacy of oral ketamine treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002068-14-AT	Intervention ^a
1456	EUCTR2014-003280-38-AT	Medical University of Vienna. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: The Serotonin Transporter's Role in Ketamine's Antidepressant Effects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003280-38-AT	Population
1457	NCT04587778	Medical University of Vienna. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Imaging Neural Correlates of Ketamine Using PET/MR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04587778	Population
1458	NCT02992496	Medical University of Vienna. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Investigation of Antidepressant Efficacy of Oral Ketamine Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992496	Intervention ^a
1459	NCT02717052	Medical University of Vienna. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Positron Emission Tomography Assessment of Ketamine Binding of the Serotonin Transporter. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717052	Population
1460	NCT04260659	Medical University of Warsaw. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Opioid Free vs Opioid Based Anesthesia for Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04260659	Population
1461	NCT04409665	Medical University of Warsaw. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Use of Sedation Drugs in the Procedure of Administering Surfactant Without Intubation (LISA/MIST). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC04409665	Intervention ^a
1462	EUCTR2011-004733-14-AT	Medizinische Univ. 2014 Nov 10. WHO ICTRP: Intravenous S-Ketamine as an Analgesic Adjunct to General Anesthesia in chronic opioid-tolerant patient. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004733-14-AT	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1463	EUCTR2012-001908-38-AT	Medizinische Universität Wien U. 2014 Okt 7. WHO ICTRP: The interaction of intravenous s-ketamine on sevoflurane anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001908-38-AT	Population
1464	EUCTR2010-022772-31-AT	Medizinische Universität Wien U. 2015 Jul 10. WHO ICTRP: Brain Network Dysfunction as a Model for Schizophrenia: Connectivity Alterations using Ketamine and pharmacological Magnetic Resonance Imaging - Network Dysfunction, Schizophrenia and phMRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022772-31-AT	Population
1465	ACTRN12612000162819	Mehmet Ayhan KUZU. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Using ketamine (an anesthetic agent) with Propofol (a hypnotic agent commonly used during sedation) during visual examination of large intestine reduces propofol dosage improves the quality of sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000162819	Intervention ^a
1466	NCT04485702	Melt P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 1 Bioavailability Study of MELT-100 (Midazolam and Ketamine Sublingual) and IV Midazolam or Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04485702	Intervention ^a
1467	NCT02410460	Mercy Facial Plastic Surgery Center. 2015 Apr 20. WHO ICTRP: Anesthetics in Rhytidoplasty - A Comparison Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02410460	Intervention ^a
1468	NCT03959852	Mercy HO. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sub-Dissociative Ketamine and Fentanyl to Treat Moderate to Severe Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03959852	Population
1469	NCT04266288	MercyOne Des Moines Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effectiveness of Ketamine for Depression and Suicidal Ideation in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04266288	Intervention
1470	NCT02431663	Meyer CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine in Refractory Convulsive Status Epilepticus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431663	Population
1471	NCT04646694	Michael D. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Ketamine for Acute Postoperative Analgesia (KAPA) Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04646694	Intervention ^a
1472	NCT02726867	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center L. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Levetiracetam, Lacosamide and Ketamine as Adjunctive Treatment of Refractory Status Epilepticus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726867	Population
1473	CTRI/2020/01/022983	Midnapore MC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical based study to find out the exact lowest possible dose of ketamine, a drug which takes care of the pain and also helps in maintaining the state of anaesthesia during surgery, in keeping the patient pain free in the period after Laparoscopic Cholecystectomy surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/022983	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1474	NCT02735343	Mike O'Callaghan MH. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: The CHECK Trial: A Comparison of Headache Treatment in the Emergency Department: Compazine Versus Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735343	Intervention ^a
1475	NCT03792672	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Central Nervous System (CNS) Pharmacodynamic Activity of TAK-653 in Healthy Participants Using Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03792672	Intervention ^a
1476	NCT02334059	Milton S.Hershey Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Single Dose Ketamine and Magnesium on Postoperative Pain in Patients Undergoing Bariatric Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02334059	Population
1477	NCT02940509	Milton S.Hershey Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine and Magnesium in Post-operative Pain Control in Patients Treated With Opioids. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940509	Population
1478	NCT03290495	Minia University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine Effect on Isoflurane Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290495	Population
1479	NCT04508894	Minia University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Dexmedetomidine in Supraclavicular Brachial Plexus Block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04508894	Population
1480	JPRN-UMIN000016985	Ministry of Science and Technology. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Fast Antidepressant Efficacy and Central Mechanisms of Single Low-Dose Ketamine Injection in. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016985	Intervention ^a
1481	JPRN-UMIN000023581	Ministry of Science and Technology. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Maintaining the antidepressant effect with D-cycloserine, a NMDA receptor partial agonist, following acute ketamine infusion for treatment resistant depression: A randomized double-blind placebo-controlled study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023581	Intervention ^a
1482	NCT00997321	Minneapolis Medical Research Foundation. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Propofol Versus Ketamine for Moderate Procedural Sedation in the Emergency Department (ED). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00997321	Intervention ^a
1483	NCT01260662	Minneapolis Medical Research Foundation. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Randomized Clinical Trial of Propofol, 1:1 and 4:1 Combination of Propofol and Ketamine for Procedural Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260662	Intervention ^a
1484	NCT02103881	Minneapolis Medical Research Foundation. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine Versus Haloperidol for Severe Agitation Outside the Hospital. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02103881	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1485	NCT03960658	Minneapolis Veterans Affairs Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine and Prolonged Exposure in PTSD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960658	Intervention ^a
1486	NCT02577250	Minneapolis Veterans Affairs Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusions for PTSD and Treatment-Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02577250	Population
1487	PACTR201604001351168	mohamed a.mahran. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Efficacy of pre- incisional peritonsillar infiltration of ketamine vs magnesium for post-tonsillectomy analgesia in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201604001351168	Intervention ^a
1488	ACTRN12619000108112	Monash H. 2019 Jan 28. WHO ICTRP: Prospective, double-blind, randomised study of the efficacy of ketamine for oropharyngeal mucositis pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000108112	Population
1489	ACTRN12617000787381	Monash Medical Centre. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: The effect of Ketamine in combination with Dexmedetomidine or Fentanyl on measures of cognition, sedation and behaviour in healthy adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000787381	Intervention ^a
1490	ACTRN12616001485426	Monash Medical Centre. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Ketamine, cognition and driving performance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001485426	Intervention ^a
1491	ACTRN12620000117910	Monash Medical Centre. 2020 Nov 24. WHO ICTRP: Nasal spray ketamine/dexmedetomidine for pain relief. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000117910	Intervention ^a
1492	ISRCTN83088383	Monash Medical Centre (. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Investigation of the Potentiation of the Analgesic Effects of Fentanyl by Ketamine in Humans: a Double-blinded, Randomised, Placebo Controlled, Crossover Study of Experimental Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN83088383	Intervention ^a
1493	ACTRN12613000022763	Monash University. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Prospective Evaluation of the Clinical Utility of Ketamine in Pain Desensitisation in Chronic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000022763	Intervention ^a
1494	NCT04545801	Mongi SH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Analgesia After Cesarean Section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545801	Intervention ^a
1495	CTRI/2019/04/018657	MSRAMAIAH MEDICAL COLLEGE AND HOSPITALS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: EFFECTS OF INTRA OPERATIVE KETAMINE AND FENTAYL USE ON POST SURGERY PAIN RELIEF IN PATIENTS UNDERGOING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY UNDER GENERAL ANAESTHESIA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018657	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1496	CTRI/2019/12/022301	Muljibhai Patel Urological Hospital Nadiad. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of ketamine-dexmedetomidine versus ketamine-propofol combination for sedation during short duration urological procedure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/12/022301	Intervention ^a
1497	EUCTR2018-001601-82-NL	Mundipharma Pharmaceuticals BV. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Study comparing pain relief between low-dose methoxyflurane and the usual treatment in patients with pain due to accidents in the emergency medical services in the Netherlands. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001601-82-NL	Population
1498	NCT04085588	Mustafa Kemal University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine Infusion for Postoperative Analgesia After Total Knee Arthroplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04085588	Intervention ^a
1499	EUCTR2018-001539-39-CZ	Národný ústav dez. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: A study searching for the factors predicting ketamine's antidepressant effect. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001539-39-CZ	Intervention ^a
1500	CTRI/2018/09/015644	NA. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: prevention of shivering in spinal anesthesia with intravenous tramadol, ketamine and clonidine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015644	Intervention ^a
1501	JPRN-UMIN000038127	Nagasaki University. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Development of a new sleep apnea diagnostic method using intravenous sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038127	Intervention ^a
1502	ChiCTR2000038599	Nanchong CH. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparison of anesthesia effects of different doses of esketamine combined with propofol in painless electronic gastroscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038599	Population
1503	NCT00200564	Nantes University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine and Postoperative Analgesia in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00200564	Intervention ^a
1504	NCT03236805	Nantes University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intravenous Subdissociative-dose Ketamine Versus Morphine for Prehospital Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236805	Intervention ^a
1505	CTRI/2010/091/006091	Naprod Life Science Pvt.Ltd.. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to study of two drugs, ketamine and s-ketamine in surgeries for lower abdomen or other lower extremities. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006091	Population
1506	NCT04597268	National Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dexmedetomidine Versus Ketamine Versus Midazolam in Endoscopic Procedures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04597268	Intervention ^a
1507	NCT04111848	National Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Magnesium and Ketamine in Postoperative Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04111848	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1508	NCT03580980	National Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Multimodal Analgesia in Major Abdominal Pediatric Cancer Surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580980	Intervention ^a
1509	NCT04095455	National Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect Of Ultrasound-guided Modified Pectoral Nerves Block Versus Ketamine Plus Magnesium Infusion On Analgesic Profile In Breast Cancer Surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04095455	Population
1510	NCT01889537	National Institute of General Medical Sciences (NIGMS). 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine VR Analgesia During Burn Care Procedure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889537	Intervention ^a
1511	NCT02543983	National Institute of Mental Health (NIMH). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Neurobiology of Suicide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543983	Intervention ^a
1512	NCT00088699	National Institute of Mental Health (NIMH). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Rapid Antidepressant Effects of Ketamine in Major Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00088699	Intervention ^a
1513	NCT03973268	National Institute of Mental Health (NIMH). 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Mechanism of Action Underlying Ketamine's Antidepressant Effects: The AMPA Throughput Theory in Patients With Treatment-Resistant Major Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03973268	Population
1514	NCT03065335	National Institute of Mental Health (NIMH). 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Neuropharmacologic Imaging and Biomarker Assessments of Response to Acute and Repeated-Dosed Ketamine Infusions in Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065335	Intervention ^a
1515	CTRI/2019/09/021184	National Institute of Mental Health and Neurosciences Bengaluru. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Ketamine for severe depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021184	Intervention ^a
1516	NCT02610712	National Institute of Neurology and Neurosurgery M. 2016 Okt 3. WHO ICTRP: Clinical Trial of the Use of Ketamine in Treatment Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02610712	Intervention ^a
1517	NCT03742557	National Institute of Neurology and Neurosurgery M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of Schemes of Administration of Intravenous Ketamine in Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03742557	Population
1518	NCT02317341	National Institute of Nursing Research (NINR). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Ketamine on Fatigue Following Cancer Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02317341	Intervention ^a
1519	NCT04141696	National Institute of Nursing Research (NINR). 2020 Dez 14. WHO ICTRP: A Proof-of-Concept Trial on the Effect of Ketamine on	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Fatigue. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04141696	
1520	PACTR201512001367808	National Liver Institute. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Subanaesthetic dose of Ketamine in attenuating ischemia reperfusion injury in adult living donor liver transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201512001367808	Intervention ^a
1521	NCT03644719	National Taiwan University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effectiveness of a Brief Cognitive and Behavioral Skills Program on Stage Transitions for Chronic Ketamine Abusers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644719	Intervention ^a
1522	NCT03679390	National Taiwan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Electroencephalogram and Clinical Effect of Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679390	Intervention ^a
1523	ACTRN12615000566538	National University of Singapore. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Studying the antidepressant effects of intravenous ketamine in patients with major depressive disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000566538	Intervention ^a
1524	NCT02048423	Nationwide CH. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: An Open Prospective Trial of IV Ketamine in Suicidal Adolescents. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048423	Population
1525	NCT01955070	Nationwide CH. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Use of a Multimedia Presentation for Informed Consent. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955070	Intervention ^a
1526	NCT01645098	Nationwide CH. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Sedation During Muscle Biopsy in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01645098	Intervention ^a
1527	NCT03799900	Naurex IaaAp. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Assessment of Abuse Potential of Rapastinel in Humans. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799900	Intervention ^a
1528	NCT03814733	Naurex IaaAp. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Assessment of Effect of Rapastinel on Driving Performance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03814733	Intervention ^a
1529	NCT04260607	Naval Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Initiating Ketamine in Acutely Suicidal Patients in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04260607	Intervention
1530	NCT03507426	Nazmy ES. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Retrobulbar Block Versus Ketamine Infusion for Post-enucleation Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03507426	Intervention ^a
1531	ACTRN1261600227493	Necmettin Erbakan University Meram School of Medicine. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Effect of Low Dose Ketamine on Postoperative Cognitive Dysfunction in Geriatric Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261600227493	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1532	PACTR201603000964133	NECTAR. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparison of Haemodynamic Effects of Propofol and Two Different Concentrations of Propofol-Ketamine Admixture: A Randomised Control Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201603000964133	Intervention ^a
1533	CTRI/2019/03/018131	Nehru HOSP. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of blood pressure and heart rate with Propofol versus Ketofol in patients of head trauma undergoing surgery in General anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018131	Intervention ^a
1534	NCT04205890	Neurological Associates of West Los Angeles. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intravenous Ketamine Effects on Functional Neuroanatomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205890	Intervention ^a
1535	NCT03396601	NeuroRx I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: NRX100 vs. Placebo for Rapid Stabilization of Acute Suicidal Ideation and Behavior in Bipolar Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396601	Intervention
1536	NCT02974010	NeuroRx I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sequential Therapy for the Treatment of Severe Bipolar Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02974010	Intervention ^a
1537	NCT03009409	NeuroWave Systems Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Low Dose Intra-operative Ketamine on Closed-loop Controlled General Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03009409	Intervention ^a
1538	NCT02062658	New York State Psychiatric Institute. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Extending Ketamine's Effects in OCD With Exposure and Response Prevention (EX/RP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02062658	Population
1539	NCT01833897	New York State Psychiatric Institute. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: NMDA Antagonists in Bipolar Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833897	Population
1540	NCT00956085	New York State Psychiatric Institute. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Memantine Augmentation in Treatment-Resistant Adults With Obsessive-Compulsive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00956085	Intervention ^a
1541	NCT01100255	New York State Psychiatric Institute. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Pilot Study of Ketamine in Adults With Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100255	Population
1542	NCT02206776	New York State Psychiatric Institute. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine vs. Intranasal Midazolam in Individuals With OCD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02206776	Population
1543	NCT02134951	New York State Psychiatric Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Biomarker Assessment of Glutamatergic Target	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Engagement. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134951	
1544	NCT04589208	New York State Psychiatric Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Glutamatergic Mechanisms of Psychosis and Target Engagement (SA1). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04589208	Population
1545	NCT01790490	New York State Psychiatric Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Glutamatergic Modulation of Cocaine-related Deficits. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01790490	Intervention ^a
1546	NCT04640636	New York State Psychiatric Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: IM Ketamine vs Midazolam for Suicidal ER Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04640636	Intervention
1547	NCT03336398	New York State Psychiatric Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Investigation of the NMDA Antagonist Ketamine as a Treatment for Tinnitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336398	Population
1548	NCT01944293	New York State Psychiatric Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Suicidality in Bipolar Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01944293	Population
1549	NCT01700829	New York State Psychiatric Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine in the Treatment of Suicidal Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01700829	Intervention
1550	NCT04091971	New York State Psychiatric Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Treatment Effects on Synaptic Plasticity in Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04091971	Intervention ^a
1551	NCT02422290	New York State Psychiatric Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Treatment for Pediatric-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422290	Population
1552	NCT01535937	New York State Psychiatric Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Brief Potent Glutamatergic Modulation on Cocaine Dependence. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535937	Intervention ^a
1553	NCT02424591	New York University School of Medicine. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Comparison of Intra-op Ketamine vs Placebo in Patients Having Spinal Fusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02424591	Population
1554	ISRCTN22361928	NHS Dumfries and Galloway (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Does a bolus of ketamine and magnesium at induction improve postoperative analgesia following elective total abdominal hysterectomy?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22361928	Intervention ^a
1555	JPRN-UMIN000022349	Niigata University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: The effect of bolus administration of ketamine on electrical transcranial motor-evoked potential. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022349	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1556	CTRI/2019/12/022270	NIL. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of two drugs as premedication in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/12/022270	Intervention ^a
1557	CTRI/2018/10/016078	NIL. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effect of two different drug on airway visualization and intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016078	Intervention ^a
1558	CTRI/2018/11/016366	NIL. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Midazolam, dexmedetomidine or ketamine: which of these used intranasally as premedication has better outcomes in childer undergoing brain MRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/11/016366	Intervention ^a
1559	CTRI/2018/09/015856	NIL. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare hemodynamic changes in electro convulsive therapy using propofol , ketofol and thiopentone sodium as induction agent. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015856	Intervention ^a
1560	CTRI/2008/09/000264	NIL. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To find out whether low dose of Ketamine can provide effective and safe analgesia during labour. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2008/09/000264	Intervention ^a
1561	CTRI/2020/06/025793	Nithin B. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing between Ketamine and Fentanyl while providing Anaesthesia in minor surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025793	Intervention ^a
1562	CTRI/2020/06/025654	NIZAMS INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of dexmedetomidine nebulization and ketamine nebulization for children taking MRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025654	Intervention ^a
1563	IRCT201102235889N1	no s. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: analgesic effect of ketamine in painful ophthalmic surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201102235889N1	Intervention ^a
1564	CTRI/2020/10/028305	no s. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing two new methods of providing anesthesia for patients undergoing operation without use of opioid medication. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028305	Intervention ^a
1565	NTR2761	no s. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Effect of Pregabalin and S-Ketamine on knee function after total knee arthroplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2761	Population
1566	NTR2693	no s. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Patient Controlled Intravenous Analgesia (PCiA) with the combination of morphine and S-ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2693	Population
1567	JPRN-UMIN000010623	no sponsoro for this study. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: evaluation of the sedation effect of intranasal ketamine and midazolam to perform gastric aspirates in children: a randomized, pilot study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010623	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1568	EUCTR2008-001700-23-NL	None. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Finding best practice: use of s-ketamine peroperatively and in patient controlled analgesia in the treatment of pain after major abdominal surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001700-23-NL	Population
1569	TCTR20200324003	None. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparison postoperative delirium within 24 hours between ketamine and propofol as a main anesthetic agent during cardiopulmonary bypass machine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200324003	Intervention ^a
1570	TCTR20190729001	None. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: EFFECT OF KETAMINE ON EMERGENCE AGITATION FOLLOWING SEPTOPLASTY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190729001	Intervention ^a
1571	CTRI/2014/08/004919	None. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial to find out whether nasal administration of Ketamine is as good as intravenous route for sedation prior to minor procedures in children presenting to the Emergency department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004919	Intervention ^a
1572	CTRI/2019/06/019540	None. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of effect of pre-operative nebulisation with two different medicines in reducing post-operative sore throat. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019540	Intervention ^a
1573	IRCT201302177093N4	North Khorasan University Of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of ketamine in prevention of pain from propofol injection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201302177093N4	Intervention ^a
1574	NCT02827526	NorthShore University HealthSystem. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Methadone and Ketamine for Spinal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827526	Population
1575	NCT00680433	Northside Clinic A. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine as an Anaesthetic Agent in Electroconvulsive Therapy (ECT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00680433	Intervention ^a
1576	NCT01881763	Northwell H. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine as an Augmentation Strategy for Electroconvulsive Therapy (ECT) in Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01881763	Population
1577	NCT01825083	Northwestern University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine in the Prevention of Hypoventilation in Patients Undergoing Deep Sedation Using Propofol and Fentanyl. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01825083	Intervention ^a
1578	NCT02378740	Northwestern University. 2016 Jun 27. WHO ICTRP: Ketamine in Patients Undergoing Anterior Cervical Discectomy and Fusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378740	Intervention ^a
1579	NCT01106846	Northwestern University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Analgesic Effect of Ketamine in Patients Undergoing Hysteroscopic Endometrial Thermal Ablation	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106846	
1580	NCT00486902	Northwestern University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Does a Single Intravenous Dose of Ketamine Reduce the Need for Supplemental Opioids in Post-Cesarean Section Patients?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00486902	Intervention ^a
1581	NCT01535976	Northwestern University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Ketamine Infusion and Hypoventilation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535976	Intervention ^a
1582	NCT01250418	Northwestern University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: SNAP VS BIS(OAA/S) Scale During a Sedation Regimen With and Without Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250418	Population
1583	NCT01997515	Northwestern University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Effect After Laparoscopic Gastric Reduction: A Randomized, Double-Blinded, Placebo Controlled Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01997515	Population
1584	NCT03470675	Northwestern University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Postpartum Perineal Pain After Obstetric Anal Sphincter Injuries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470675	Intervention ^a
1585	NCT04220125	Northwestern University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Preoperative Ketamine and Perioperative Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04220125	Intervention ^a
1586	ISRCTN13624724	Nova Scotia Health Authority Research Ethics Board. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: Does the sedative drug ketamine play a role in pain relief following wisdom teeth extractions?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13624724	Intervention ^a
1587	EUCTR2018-003002-12-ES	Novartis Farmac -utica SA. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003002-12-ES	Intervention ^a
1588	NCT03756129	Novartis P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Proof of Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of MIJ821 in Patients With Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03756129	Population
1589	NCT03274453	NYU LH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Comparison of Ketamine Infusion Versus Placebo in Opioid Tolerant and Opioid Naive Patients After Spinal Fusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03274453	Intervention ^a
1590	NCT02106325	NYU LH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine as a Rapidly-Acting Antidepressant in Depressed Emergency Department Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02106325	Intervention
1591	NCT02452060	NYU LH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study on the Use of Low Dose Ketamine After Gastric Bypass and Gastrectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452060	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1592	TCTR20200807001	Office of Research and Development PHaCoM. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Efficacy of Fentanyl and Midazolam versus Ketamine and Midazolam before invasive procedures in children with cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200807001	Intervention ^a
1593	ACTRN12619000683134	Orygen tNCoEiYMH. 2020 Nov 24. WHO ICTRP: Study of Ketamine for Youth Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000683134	Intervention ^a
1594	JPRN-UMIN000017924	Osaka MC. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Effects of anesthetics on depression after modified electroconvulsive treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017924	Intervention ^a
1595	JPRN-UMIN000018308	Osaka MC. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: efficacy of low-dose ketamine intravenous injection under nerve root block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018308	Intervention ^a
1596	DRKS00003527	Otto-von-Guericke University Magdeburg. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Ketamine in treatment resistant major depression (TRD) - . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003527	Intervention ^a
1597	ISRCTN89575054	Oxford Health NHS foundation. 2016 Okt 17. WHO ICTRP: Resistant Depression - Ketamine Infusion Trial Evaluation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89575054	Intervention ^a
1598	IRCT138903114084N1	Paramedical faculty QUoMs. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Efficacy of Ketamine in reduction of shivering during spinal anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138903114084N1	Intervention ^a
1599	PACTR201707002421448	Patience A. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: EFFICACY OF KETAMINE VERSUS MORPHINE IN PAIN MANAGEMENT FOR PEADIATRIC BURNS DRESSING AT MULAGO HOSPITAL: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201707002421448	Intervention ^a
1600	NCT01868802	Paul JL. 2015 Mrz 23. WHO ICTRP: Ketamine for Treatment-resistant Depression: A Multicentric Clinical Trial in Mexican Population. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868802	Population
1601	CTRI/2018/06/014622	Pediatric ICU PGIM. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of effect of sedoanalgesia using ketamine and midazolam vs midazolam and fentanyl in management of raised intracranial pressure in children due to brain infections. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014622	Intervention ^a
1602	NCT04597320	Peking University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Esketamine Sedation and Fentanyl Sedation in Pediatric Dental Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04597320	Population
1603	NCT03336541	Peking University First Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low-dose Ketamine and Postpartum Depression in Parturients With Prenatal Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336541	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1604	NCT03927378	Peking University First Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low-dose S-Ketamine and Postpartum Depression in Parturients With Prenatal Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03927378	Population
1605	NCT04414943	Peking University First Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low-dose S-ketamine in Women With Prenatal Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04414943	Population
1606	CTRI/2018/02/011995	Peoples College of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of effect of two drug regimes 1) combination of Ketamine plus Midazolam and 2) Tramadol in prevention of shivering in immediate post operative period after surgery under spinal analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011995	Intervention ^a
1607	CTRI/2018/02/012057	Peoples College of Medical Sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Total Intravenous Anaesthesia: Comparison of two drug combinations Propofol-Ketamine and Propofol-Dexmedetomidine combinations in Total intravenous anaesthesia to evaluate the induction characteristics, maintenance of anaesthesia and recovery characteristics & Side effects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012057	Intervention ^a
1608	ACTRN1262000226909	PERCEPTION NEUROSCIENCE I. 2020 Mrz 3. WHO ICTRP: Study in healthy volunteers of the safety and how the body handles PCN-101. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000226909	Population
1609	ACTRN12607000441415	Peter C. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Morphine versus Ketamine for traumatic pain in the prehospital setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000441415	Intervention ^a
1610	NCT01244880	Pfizer. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effects Of PF-02545920 On Ketamine-Induced Abnormal Prefrontal Brain Response To Associative Learning In Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01244880	Intervention ^a
1611	CTRI/2013/11/004175	PGIMER. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Clinical trial to study the effect of two drugs, dexmedetomidine and ketamine for post surgery pain relief in spine surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/11/004175	Intervention ^a
1612	CTRI/2020/04/024936	Pgimer DEAN. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Effects of opioid and opioid free drugs for intraop hemodynamics and postoperative analgesia in patients undergoing spine surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024936	Intervention ^a
1613	EUCTR2019-001260-29-DK	Pharmaceuticals CCH. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Clinical pilot study for evaluation of the effect of ketamine intranasal spray in treatment of chronic Cluster Headache. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001260-29-DK	Intervention ^a
1614	NCT04179266	Pharmaceuticals CCH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Ketamine Intranasal Spray in Treatment of Chronic Cluster Headache. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179266	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1615	ChiCTR-IIR-17013178	Phase ICSI. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: The study of human pharmacokinetic of ketamine hydrochloride Injection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17013178	Population
1616	EUCTR2020-000784-23-DE	Philipps-Univ. 2020 Nov 23. WHO ICTRP: The effects of esketamine and treatment expectation in acute major depressive disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000784-23-DE	Population
1617	NCT03466242	Phoenix CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: IN Dexmedetomidine for Procedural Sedation in Pediatric Closed Reductions for Distal Forearm Fractures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03466242	Intervention ^a
1618	TCTR20191125001	Phramongkutklao H. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparison of the effects of intravenous propofol and intravenous propofol with low dose of ketamine on preventing post-extubation cough and laryngospasm in patient awakening from general anesthesia: a prospective randomized clinical trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20191125001	Intervention ^a
1619	NCT02232347	Pierre-Julien CUNG. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine and Glutamate After Brain Injury : a Microdialysis Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232347	Intervention ^a
1620	EUCTR2007-003277-19-IT	POLICLINICO UNIV. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: modifications on the pain-threshold in labour and the effects of the epidural analgesia and S-Ketamina on the pai-threshold - ND. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003277-19-IT	Population
1621	EUCTR2006-005635-25-IT	POLICLINICO UNIV. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Postoperative pain after cesarean section :efficacy of S-ketamine at antihyperalgesic doses. - ND. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005635-25-IT	Population
1622	EUCTR2006-003217-40-IT	POLICLINICO UNIV. 2012 Jun 26. WHO ICTRP: Analgo-sedative therapy in neurosurgical pediatric patients Ketamine plus midazolam versus Remifentanyl plus Midazolam - ND. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003217-40-IT	Intervention ^a
1623	EUCTR2007-003276-19-IT	POLICLINICO UNIV. 2014 Feb 10. WHO ICTRP: Efficacy and safety of s- Ketamine and Remifentanil for endovenous analgesy in labour pains - ND. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003276-19-IT	Population
1624	CTRI/2019/10/021607	pondicherry institute of medical sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: comparative study between ketofol and propofol as an induction agent;a hemodynamic study profile in patients undergoing laparoscopic surgery under general anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/10/021607	Intervention ^a
1625	CTRI/2019/11/022120	pondicherry institute of medical sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Low-dose ketamine infusion during laparoscopic surgery for postoperative pain relief. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/022120	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1626	NCT02571153	Pontificia Univ. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Low Doses of Ketamine and Postoperative Quality of Recovery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571153	Intervention ^a
1627	CTRI/2018/02/011815	Post Graduate Institute of Medical Education and Research. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparing Two Techniques to Assess Ease of Introducing a Breathing Tube in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011815	Intervention ^a
1628	CTRI/2019/05/019388	Post Graduate Institute of Medical Education and Research. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: comparison of two methods of putting airway tube in trauma patients who are not able to maintain breathing on their own. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019388	Intervention ^a
1629	CTRI/2015/04/005717	Postgraduate Institute of Medical Education and research. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of combinations of Dexmedetomidine-Ketamine with propofol + ketamine to put the children for Ct scan to sleep. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/04/005717	Intervention ^a
1630	NCT03120234	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Opioid Based and Opioid Free Anaesthesia in Transsphenoidal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03120234	Intervention ^a
1631	NCT02867930	Postgraduate Institute of Medical Education and Research C. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Comparative Effects of Dexmedetomidine and Ketofol for Sedation in Patients Undergoing Trans-esophageal Echocardiography. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867930	Intervention ^a
1632	NCT02659085	Pouya MR. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine as an Alternative Treatment to ECT in Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659085	Intervention ^a
1633	NCT02648412	Pr Isabelle CONS. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Pupillary Dilation After Incremental Tetanic Stimulations Under Ketamine Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02648412	Intervention ^a
1634	EUCTR2009-010625-39-CZ	Prague Psychiatric Center. 2012 Apr 3. WHO ICTRP: QEEG cordance and EEG connectivity changes after administration of subanesthetic ketamine doses in depressive disorder patients - AD-KET-QEEG. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010625-39-CZ	Intervention ^a
1635	EUCTR2013-000952-17-CZ	Prague Psychiatric Centre. 2016 Mrz 14. WHO ICTRP: The Role of mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) Signaling Pathway in the Antidepressive Effect of Ketamine in Patients with Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000952-17-CZ	Intervention ^a
1636	CTRI/2012/11/003146	Prakhar G. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison between intranasal dexmedetomidine and intranasal ketamine as premedication for sedation in children undergoing MRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/11/003146	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1637	ACTRN12605000220662	Professor SS. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Ketamine by intravenous, sublingual and oral route of administration for treatment of pain: pharmacokinetics. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000220662	Intervention ^a
1638	NCT03609190	Psychiatric University Hospital Z. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Multimodal Neuroimaging Study of Brain Activation Patterns Under Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03609190	Population
1639	KCT0000962	Pusan National University Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Effect of ketamine on postoperative pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000962	Intervention ^a
1640	NCT03362073	Pusan National University Yangsan Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Continuous IntraVenous Infusion of Ketamine in Terminally Ill Cancer Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03362073	Intervention ^a
1641	ACTRN12611000729921	Qazvin Medical Science University. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A comparison of pain relief from three different drug regimes for women undergoing cesarean section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000729921	Intervention ^a
1642	ACTRN12610000658011	Qazvin University of Medical Science.. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Comparison of peritonsillar. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000658011	Intervention ^a
1643	ACTRN12611001109998	Qazvin University of Medical Science.. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Evaluation of the analgesic effects of ketamine and fentanyl as an Additive to Intrathecal bupivacaine in patients undergoing cesarean section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001109998	Intervention ^a
1644	ACTRN12610001056088	QE IH. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Propofol or Ketofol for Emergency Medicine Procedural Sedation- A Randomised Controlled Trial utilising eHealth methodology. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001056088	Intervention ^a
1645	ChiCTR2000034136	Qilu Children's Hospital of Shandong University. 2020 Jun 29. WHO ICTRP: The application of S-ketamine during endoscopy in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034136	Population
1646	ChiCTR2000035373	Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao). 2020 Aug 10. WHO ICTRP: Effect of intravenous low-dose ketamine on perioperative pain and chronic pain in patients undergoing thoracoscopic surgery with depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035373	Intervention ^a
1647	NCT00137085	Queen's University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Versus Fentanyl as an Adjunct to Propofol-Assisted Emergency Department Procedural Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00137085	Population
1648	NCT02000206	Rabin Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparison of Propofol/Alfentanil With Propofol/Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000206	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1649	NCT02743104	Rabin Medical Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine vs Propofol for Sedation During Pediatric Bronchoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02743104	Population
1650	CTRI/2020/07/026692	Rajarajeswari Medical college and Hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Assessing post surgery pain relief in patients undergoing spine surgeries with ketamine (drug) intravenous infusion during surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026692	Intervention ^a
1651	NCT03921567	Rajmonda N. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intravenous Lidocaine for Perioperative and Postoperative Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03921567	Intervention ^a
1652	NCT02065947	Ramathibodi H. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Three-level Injection Paravertebral Block vs General Anesthesia in Mastectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065947	Intervention ^a
1653	TCTR20171208002	Ramathibodi H. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Efficacy of Oral Pediatric Patient-Controlled Premedication (Lollipop) of Midazolam and Ketamine vs Midazolam alone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20171208002	Intervention ^a
1654	TCTR20190824001	Ramathibodi H. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Ketamine lubrication for attenuating postoperative sore throat: a randomized, double blind study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190824001	Intervention ^a
1655	NCT00437814	Rambam Health CC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of Ketamine (Ketalar) on Intracranial Pressure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00437814	Population
1656	CTRI/2020/07/026622	Rashi s. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of efficacy of two drug combinations (ketodex vs ketofol) for sedation in colonoscopic procedures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026622	Intervention ^a
1657	IRCT20110425006281N2	Rasht University of Medical Sciences. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Comparison of Ketamine, Tramadol, and Ondansetron in shiver controlling. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110425006281N2	Intervention ^a
1658	NCT03237286	Rebecca P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intravenous Ketamine Plus Neurocognitive Training for Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237286	Intervention ^a
1659	NCT04578938	Rebecca P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine + Cognitive Training for Suicidality in the Medical Setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04578938	Intervention
1660	NCT04154150	Rebecca P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine + Cognitive Training for Suicidality in the Medical Setting: Pilot. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04154150	Intervention ^a
1661	EUCTR2017-003930-10-FR	Recherche et enseignement en douleur ar. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Efficacy of Ketamine, in the treatment of chronic pain with inflammatory component, evaluated in a double-blind, placebo-controlled	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003930-10-FR	
1662	ISRCTN18446134	Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Comparative study of the efficacy and safety of intranasal ketamine and midazolam for the acute treatment of migraine with prolonged aura. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18446134	Intervention ^a
1663	ISRCTN48277388	Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Comparison of epidural versus parental analgesia after colorectal surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN48277388	Intervention ^a
1664	ISRCTN74484781	Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Do bupivacaine and ketamine give superior analgesia compared to bupivacaine alone when used in a caudal epidural in children undergoing umbilical hernia repair?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN74484781	Intervention ^a
1665	ISRCTN32814070	Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Does the route of administration of ketamine influence perioperative and postoperative analgesia?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN32814070	Intervention ^a
1666	ISRCTN89332886	Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Thiopentone and ketamine versus isoflurane and fentanyl to maintain anaesthesia during cardiopulmonary bypass; effect on postoperative neuropsychological function. Neuropsychological Function after Coronary Artery Bypass Graft (CABG). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89332886	Intervention ^a
1667	ISRCTN69774569	Record Provided by the NHSTCT Register -. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Comparison of caudal epidural using 0.25% bupivacaine and 0.5 mg/kg ketamine with penile block using 0.5% bupivacaine for postoperative analgesia following day case circumcision. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN69774569	Intervention ^a
1668	ISRCTN84553798	Record Provided by the NHSTCT Register -. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Effect of Ketamine on post-operative intraocular inflammation following cataract surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN84553798	Intervention ^a
1669	NCT03513822	Redar. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine's Efficiency in the Treatment of Chronic Pain: Kynurenin Pathway. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513822	Intervention ^a
1670	NCT02220400	RenJi H. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Prevent POCD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220400	Population
1671	ChiCTR2000035331	Reproductive Hospital Affiliated to Shandong University. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: Effect of small dose of esketamine on lung	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		compliance and oxygenation function in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035331	
1672	IRCT20161226031577N2	Research Affair Of Mashhad University Of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: The effect of intravenous precedex on pediatric sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20161226031577N2	Intervention ^a
1673	EUCTR2010-024462-21-GB	Research and Development BaTLNT. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: Prospective, double-blinded, randomised, placebo controlled trial of pre-emptive analgesia to prevent pain following sternotomy for cardiac surgery. - Preventing Pain After Heart Surgery. Version 2.0. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024462-21-GB	Intervention ^a
1674	IRCT20190131042569N2	Research Department of Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2020 Feb 24. WHO ICTRP: The effect of Magnesium Sulfate and Ketamine gargle on postoperative sore throat in patient with prone position. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190131042569N2	Intervention ^a
1675	IRCT2012103011319N1	Research Deputy TUoMST. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of paracetamol and ketamine for post-operative pain management in patients undergoing total abdominal hysterectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012103011319N1	Intervention ^a
1676	IRCT2013100214860N1	Research Office of Kurdistan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Davy effects of pethidine and ketamine in preventing postoperative shivering after cesarean section in pregnant women. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013100214860N1	Intervention ^a
1677	IRCT201411203915N13	Research Vice Chancellor for Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of intrapleural bupivacaine versus bupivacaine plus ketamine on post-thoracoscopy pain control. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201411203915N13	Intervention ^a
1678	IRCT201112258104N4	researching center of Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Pain control in trauma patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201112258104N4	Intervention ^a
1679	NCT03633058	Rett Syndrome RT. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Ketamine for the Treatment of Rett Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633058	Population
1680	NCT00451724	Rhode IH. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine for Procedural Sedation in Pediatric Laceration Repair. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00451724	Intervention ^a
1681	NCT01740492	Rhode IH. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine for Management of Acute Severe Pain in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740492	Intervention ^a
1682	NCT04330183	Rhode IH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine and Acute Pain	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Crisis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04330183	
1683	NCT03865550	Rothman Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Post-op Ketamine Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03865550	Intervention ^a
1684	ACTRN12607000208404	Royal MH. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Altered breathing with postoperative pain relief. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000208404	Intervention ^a
1685	CTRI/2020/06/025929	Ruby HC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Study to compare opioid based anaesthesia versus combination of ketamine and magnesium on pain relief and recovery in laparoscopic surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025929	Intervention ^a
1686	NCT02341963	Rush University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Pilot Clinical Trial of Oral Ketamine for Acute Pain Management After Amputation Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341963	Population
1687	IRCT2016041627242N2	Sabzevar University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of low-dose intravenous ketamine on shoulder pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016041627242N2	Intervention ^a
1688	NCT03844906	Sage T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess Electrophysiology, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of SAGE-718 Using Ketamine Challenge in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844906	Intervention ^a
1689	NCT03771586	Sage T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Electrophysiology, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SAGE-718 Using a Ketamine Challenge in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03771586	Intervention ^a
1690	NCT03770780	Sage T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Electrophysiology, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Response Using Magnetic Resonance Imaging of SAGE-718 Using a Ketamine Challenge in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770780	Intervention ^a
1691	EUCTR2017-003830-97-SE	Sahlgrenska University Hospital. 2018 Nov 19. WHO ICTRP: Effects of an Opioid Sparing Care Pathway for Patients undergoing Obesity Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003830-97-SE	Population
1692	ISRCTN15105737	Saint Luc University Clinic (Cliniques Universitaires Saint Luc). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Remifentanyl versus sufentanyl regimen for intensive care unit (ICU) postoperative sedation after coronary artery bypass graft surgery: a prospective, randomised and double-blinded study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15105737	Intervention ^a
1693	JPRN-UMIN000035517	Saitama Cardiovascular and Respiratory Centre. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: The efficacy of continuous administration of low-dose ketamine during elective on-pump cardiac surgery on hospital length of stay. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035517	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1694	NCT03852797	Samuel Lunenfeld Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Spontaneous and Oxytocin-induced Contractility After Exposure to Intravenous Anesthetic Agents: an In-vitro Study in Human Myometrium. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03852797	Population
1695	IRCT20180428039448N1	Sanandaj University of Medical Sciences. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: comparison effect of pregabalin and ketamine in post operating pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180428039448N1	Intervention ^a
1696	IRCT20181127041768N1	Sanandaj University of Medical Sciences. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Evaluating the effect of ketamine and remifentanyl combination with ketamine and propofol on pain and agitation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181127041768N1	Intervention ^a
1697	IRCT20171106037280N3	Sanandaj University of Medical Sciences. 2019 Feb 25. WHO ICTRP: The effects of etomidate and ketamine on outcome of adult patients with multiple trauma requiring tracheal intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171106037280N3	Intervention ^a
1698	IRCT20200422047163N1	Sanandaj University of Medical Sciences. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: Analgesic effects of ketamine-midazolam and apotel-ketorolac in renal colic patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200422047163N1	Intervention ^a
1699	IRCT20141208020249N7	Sanandaj University of Medical Sciences. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: The effect of ketamine on renal colic. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141208020249N7	Intervention ^a
1700	EUCTR2011-000407-41-ES	SANT JOAN DE DEU. 2014 Okt 27. WHO ICTRP: ASSESSMENT OF THE ANALGESIC EFFICACY AND TOLERABILITY OF THE PERIOPERATIVE ASSOCIATION OF KETAMINE WITH OPIATES AFTER POSTERIOR VERTEBRAL FUSION SURGERY IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000407-41-ES	Intervention ^a
1701	NCT03788889	Santa Barbara CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Alcohol Withdrawal Syndrome Treated With Adjunctive Phenobarbital or Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03788889	Population
1702	RBR-9fty	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. 2020 Dez 10. WHO ICTRP: Pain after two different multimodal anesthesia techniques in obesity surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9fty	Intervention ^a
1703	CTRI/2020/07/026885	Sapthagiri Institute of Medical sciences. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparision of drugs Dexmedetomidine, Midazolam & Ketamine for sedation and easy separation for surgery in childrens. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026885	Intervention ^a
1704	IRCT20180717040509N2	Sari University of Medical Sciences. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: Effect of Oral Midazolam and Ketamine in Pediatric Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180717040509N2	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1705	IRCT201009054697N1	School of Dentistry IAUKB. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Ketamine on Postendodontic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201009054697N1	Intervention ^a
1706	NCT02836288	Scott A. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Oral Ketamine Versus Placebo for Treating Depression in Patients Undergoing Treatment for Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836288	Population
1707	NCT04613869	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Esketamine on Patients Undergoing Tumor Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613869	Population
1708	NCT04664530	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: The Study on the Esketamine in the Treatment of Postherpetic Neuralgia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04664530	Population
1709	NCT04553536	Second Hospital of Shanxi Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Cardiovascular Protection Conservative Effects of Esketamine Versus μ -opioid Receptor Agonists in General Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04553536	Population
1710	NCT03607110	Selda KAYA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Efficacy of Anesthesia Administered by Endoscopist or Anesthesiologist on Colonoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03607110	Intervention ^a
1711	PACTR201404000807178	SELF. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: ketamine and postoperative pain management. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201404000807178	Intervention ^a
1712	IRCT2012100611019N1	Semnan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of low dose intravenous ketamine on post operative pain after cesarean section with spinal anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012100611019N1	Intervention ^a
1713	IRCT20151020024625N6	Semnan University of Medical Sciences. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: Effect of Ketamine and lidocaine on Pain following laparoscopic cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20151020024625N6	Intervention ^a
1714	NCT01479751	Seoul National University Bundang Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparison of Methods to Facilitate Rapid Sequence Intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01479751	Intervention ^a
1715	NCT02087202	Seoul National University Bundang Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Hyperalgesia and NMDA Receptor Antagonist. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02087202	Intervention ^a
1716	KCT0001887	Seoul National University Bundang Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: The effect of intravenous ketamine during Endoscopic or Robot assisted Thyroidectomy on postoperative pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001887	Intervention ^a
1717	NCT00834470	Seoul National University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Adjunctive Atropine During Ketamine Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00834470	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1718	NCT00834730	Seoul National University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparison of N2O Inhalation and Ketamine in Pediatric PSA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00834730	Intervention ^a
1719	NCT01997801	Seoul National University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine in Robot-assisted Thyroidectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01997801	Intervention ^a
1720	NCT01017393	Seoul National University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Preemptive Low-dose Epidural Ketamine for Preventing Chronic Post-thoracotomy Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01017393	Intervention ^a
1721	NCT01477242	Seoul National University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effect of Ondansetron During Intramuscular Ketamine Use in Children: A Trial in Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477242	Intervention ^a
1722	NCT02205502	Seoul National University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lidocaine as Local Anesthetics in Children Under Ketamine Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02205502	Intervention ^a
1723	NCT04259476	Services Institute of Medical Sciences P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low Dose Perioperative Ketamine Infusion and its Effect on Postoperative Pain Score, Sedation Score and Narcotic Consumption in Patients Undergoing Spine Surgery: A Prospective Randomized Double Blind Control Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04259476	Population
1724	IRCT2014120220185N1	Shahid Beheshti Medical University. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of combination of dexamethasone and meperidine intravenously in prevention of post-spinal anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014120220185N1	Intervention ^a
1725	IRCT201602291882N8	Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Midazolam and Hydroxyzine premedication on reduction of side effects of Ketamine sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201602291882N8	Intervention ^a
1726	IRCT20181126041760N2	Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2020 Feb 24. WHO ICTRP: Gargling effect of Ketamine and Dexmedetomidine on sore throat. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181126041760N2	Intervention ^a
1727	IRCT20160301026866N11	Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: Comparative study of dexmedetomidine-fentanyl vs. midazolam-ketamine in sedation in children undergoing bone marrow biopsy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160301026866N11	Intervention ^a
1728	IRCT20200518047491N1	Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: The prevalence of respiratory complications in two methods of anesthesia with endotracheal intubation and without endotracheal intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200518047491N1	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1729	IRCT20180724040575N1	Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: Comparison of the effect of propofol and ketamine on brain oximetry results. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180724040575N1	Intervention ^a
1730	IRCT20090506001882N9	Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: Evaluation of the combined effect of nasal midazolam/ketamine on sedation of 3-6 years non-cooperative pediatric dentistry. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20090506001882N9	Intervention ^a
1731	IRCT20140106016106N6	Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparing sedation effect of IV Ketamine with Fentanyl in pediatric dentistry. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140106016106N6	Intervention ^a
1732	IRCT201409132963N20	Shahid Sadoughi University of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of the effects of adding two drugs to an opium for intravenous patient-controlled analgesia on postoperative pain after abdominal surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201409132963N20	Intervention ^a
1733	IRCT2016050615941N4	Shahrad Tajaddini i. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Fentofol vs. Ketofol for painful procedures in the emergency department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016050615941N4	Intervention ^a
1734	IRCT20110514006480N16	Shahre-kord University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Effects of oral duloxetine on reduction of symptoms of peripheral neuropathy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110514006480N16	Intervention ^a
1735	IRCT20171030037093N13	Shahre-kord University of Medical Sciences. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: The effect of amitriptyline, ketamine and Baclofen gel for pain relief after mastectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171030037093N13	Intervention ^a
1736	NCT02644629	Shalvata Mental Health Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intra-nasal vs. Intra-venous Ketamine Administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644629	Population
1737	ChiCTR2000035650	Shandong Provincial ENT Hospital SPWH. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: Study on effective dose and safety comparison of esketamine for tracheal intubation under separate anesthesia: a randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035650	Population
1738	ChiCTR-TRC-12002388	Shanghai Children's Medical Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The clinical research of Dexmedetomidine-Ketamine Anesthesia on children with obstructive sleep apnea after uvulopalatopharyngoplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002388	Intervention ^a
1739	ChiCTR1900023507	Shanghai Children's Medical Center SJUSoMS. 2019 Jun 3. WHO ICTRP: The study of ideal anesthetic regimen for drug-induced sleep endoscopy based on EEG monitoring in children with obstructive sleep	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		apnea. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023507	
1740	ChiCTR-IOR-16008571	Shanghai Children's Medical Center SoMSJTU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Premedication for children with Tetralogy of Fallot. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-16008571	Intervention ^a
1741	NCT04081909	Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Opioid Based Anaesthesia vs Opioid Free Anesthesia in Cleft Lip, Palate ,Alveolus Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04081909	Intervention ^a
1742	ChiCTR1900021185	Shanghai Ninth People's Hospital SJUSoM. 2019 Feb 4. WHO ICTRP: Evaluation of clinical effect of ketamine combined with dexmedetidine on inhibition of somatic motility during awake intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021185	Intervention ^a
1743	ChiCTR-IOR-17013744	Shanghai Ninth People's Hospital SOMSJU. 2017 Dez 11. WHO ICTRP: Comparison of intranasal spray using midazolam, ketamine and dexmedetomidine for preoperative sedation in pediatric anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-17013744	Intervention ^a
1744	ChiCTR1800014686	Shanghai Ninth People's Hospital SOMSJU. 2018 Feb 5. WHO ICTRP: Application of dexmedetomidine combined with ketamine in children's difficult Intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014686	Intervention ^a
1745	NCT03521167	Shanghai ZH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Multimodal Analgesia Versus Traditional Opiate Based Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03521167	Intervention ^a
1746	NCT02219867	Sheba Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Infusions for Major Depression Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219867	Population
1747	NCT02772211	Sheba Medical Center. 2016 Mai 23. WHO ICTRP: D-cycloserine for Relapse Prevention Following Intravenous Ketamine in Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02772211	Intervention ^a
1748	ChiCTR1900022636	Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Effects of low-dose ketamine on postoperative anxiety and depression in patients undergoing laparoscopic total hysterectomy: a randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022636	Intervention ^a
1749	ChiCTR2000030631	Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University. 2020 Mrz 9. WHO ICTRP: The influence of low dose of esketamine on the bad mood after gynecological operation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030631	Population
1750	ChiCTR-IPR-16008271	Shengjing Hospital of China Medical University. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Optimal ketamine dosage for laryngeal mask airway insertion when co-administered with 2mg/kg propofol: a prospective, randomized, double-blinded	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-16008271	
1751	ChiCTR1900022464	Shengjing Hospital of China Medical University. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Ketamine used during cesarean delivery to prevent postpartum depression: a randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022464	Intervention ^a
1752	NCT03721900	Shenox Pharmaceuticals LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03721900	Intervention ^a
1753	ChiCTR1800018434	Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: Cancelled by the investigator Effect of intraoperative intravenous ketamine on depression in infertility and pregnancy loss patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018434	Intervention ^a
1754	ChiCTR-IPR-15007159	Shenzhen Maternity and Child healthcare Hospital. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The effect of low-dose intravenous ketamine on cesarean delivery for preventing postpartum depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15007159	Intervention ^a
1755	NCT01573741	Shi J. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Ketamine as an Antidepressant in Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01573741	Population
1756	IRCT138804092102N1	Shiraz university of medical sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: sedation in dentistry. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138804092102N1	Intervention ^a
1757	IRCT20160105025859N1	Shiraz university of medical sciences. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: evaluation of s-ketamine effects on reducing suicidal thoughts and behaviors in major depressive disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160105025859N1	Intervention
1758	IRCT20141009019470N92	Shiraz university of medical sciences. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Comparison of the effect of midazolam-ketamine with ketamine-propofol on post-tonsillectomy agitation in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141009019470N92	Intervention ^a
1759	IRCT2013081614372N1	Shiraz University of Medical Sciences. Research chancellor. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: comparison of sedative effect of Dexmedetomidine, Midazolam and Ketamine in outpatient pediatric surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013081614372N1	Intervention ^a
1760	CTRI/2018/11/016393	SHIVI. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of two drugs used alone or in combination for post operative pain control. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/11/016393	Intervention ^a
1761	CTRI/2020/09/027976	Shree KH. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare sedative and analgesic effect of intravenous Ketamine-Propofol combination versus intravenous Ketamine-Dexmedetomidine combination in patient under going upper limb surgeries under regional anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027976	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1762	CTRI/2020/10/028411	Shri KH. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparative study of effects of ketamine gargles vs lignocaine gargles in upper gastrointestinal scopes for prevention of post operative sore throat, coughing and change in voice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028411	Intervention ^a
1763	ChiCTR2000032083	Shunde Hospital of Southern Medical University (the First People's Hospital of Shunde). 2020 Apr 20. WHO ICTRP: Clinical observation of propofol / etomidate mixed liquid combined with low-dose esketamine for gastroscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032083	Population
1764	ChiCTR2000038242	Shunde Hospital of Southern Medical University (the First People's Hospital of Shunde). 2020 Dez 7. WHO ICTRP: The effective dose of low-dose esketamine to propofol to inhibit visceral pain during gastroscopy by up-down method. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038242	Population
1765	NCT03052673	Sir Ganga RH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Pain Relief in Bariatric Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03052673	Intervention ^a
1766	ChiCTR1900020627	Sir Run Run Shaw Hospital SoMZU. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: The effect of pregabalin combined with ketamine on chronic pain in thoracoscopic pneumonectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020627	Intervention ^a
1767	EUCTR2011-001520-37-SE	Sk Ńne University Hospital M. 2015 Jul 10. WHO ICTRP: Ketamine as an alternative to electroconvulsive therapy for treatment of major depressive disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001520-37-SE	Intervention ^a
1768	KCT0000546	Soon Chun Hyang University Hospital Seoul. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: The aim of this study was to assess the clinical efficacy of combined treatment with local anesthesia and ketamine procedural sedation for pediatric facial laceration repair in the emergency department (ED). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000546	Intervention ^a
1769	NCT00376831	Soroka University Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Efficacy of Midazolam & Ketamine Versus Midazolam & Fentanyl for Sedation in Ambulatory Colonoscopies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00376831	Intervention ^a
1770	CTRI/2020/06/025756	Sosa SP. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: COMPARISON OF THE EFFECT OF INTRAVENOUS LIGNOCAINE VERSUS KETAMINE IN LAPAROSCOPIC SURGERIES FOR POST OPERATIVE PAIN RELIEF AND HEMODYNAMIC STABILITY DURING SURGERY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025756	Intervention ^a
1771	NCT03545503	South East Area Health Education Center WN. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluating the Hemodynamic Effects of Ketamine Versus Etomidate During Rapid Sequence Intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03545503	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1772	ACTRN12615000367549	South valley university.. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Safety and efficacy of ketamine-dexmedetomidine combination versus dexmedetomidine alone in cirrhotic patients undergoing upper gastrointestinal-intestinal endoscopy: A prospective controlled clinical trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000367549	Intervention ^a
1773	NCT01736020	Southern California Institute for Research and Education. 2016 Okt 24. WHO ICTRP: Developing Anesthesia as Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01736020	Intervention ^a
1774	ACTRN12612000795897	Southern H. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A randomized controlled trial comparing the effectiveness of intranasal ketamine and fentanyl in the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000795897	Intervention ^a
1775	ACTRN12611001102965	Southern H. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A study of the effectiveness of intranasal ketamine in the treatment of moderate to severe pain in the emergency department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001102965	Intervention ^a
1776	ACTRN12612000012875	Southern H. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Intranasal ketamine for moderate to severe pain in children- a dose finding study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000012875	Intervention ^a
1777	CTRI/2018/04/012975	Sri Guru Ram Das Institute of Medical Sciences and Research. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of two different drugs for providing longer postoperative pain relief after upper arm surgery done under supraclavicular brachial plexus block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/012975	Intervention ^a
1778	CTRI/2018/08/015209	Sri Guru Ram Das Institute of Medical Sciences and Research. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of two doses of ketamine along with steroid and local anaesthetic agent for relief of low backpain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015209	Intervention ^a
1779	CTRI/2018/03/012872	Sri Guru Ram Das Institute of Medical Sciences and Research. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To study effect of ketamine and clonidine when used with triamcinolone in chronic low back pain patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012872	Intervention ^a
1780	CTRI/2020/01/022959	SSG hb. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison between Dexmedetomidine alone versus Dexmedetomidine plus Ketamine combination during awake fiberoptic nasotracheal intubation on sedation and patients satisfaction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/022959	Intervention ^a
1781	EUCTR2016-004764-18-IE	St Patrick's Mental Health Services. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Ketamine as an adjunctive therapy for Major Depression - a randomised controlled pilot trial: The KARMA-Dep Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004764-18-IE	Intervention ^a
1782	NCT02414932	St Patrick's Hospital I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine for Depression Relapse Prevention Following	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		ECT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414932	
1783	NCT03256162	St Patrick's Hospital I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine as an Adjunctive Therapy for Major Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256162	Population
1784	NCT02661061	St Patrick's Hospital I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Relapse Prevention in Recurrent Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661061	Population
1785	NCT04082858	St Patrick's Hospital I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Interleaved With Electroconvulsive Therapy for Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04082858	Population
1786	EUCTR2015-002020-37-IE	St Patrick's Mental Health Services. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: Ketamine for relapse prevention in recurrent depressive disorder: a randomised,. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002020-37-IE	Intervention ^a
1787	EUCTR2018-003421-28-IE	St Patrick's Mental Health Services. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: Ketamine interleaved with electroconvulsive therapy for depression, a pragmatic randomised controlled pilot trial (KITE-Dep). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003421-28-IE	Intervention ^a
1788	CTRI/2016/03/006704	St Stephens HD. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Assessing effectiveness and safety of two medications :nasal ketamine and oral promethazine as premedication in pediatric patients undergoing routine operations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/03/006704	Intervention ^a
1789	ACTRN12615001074583	St VH. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Perioperative Ketamine to Reduce Postoperative Delirium and Depression - The RECOGNISED Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001074583	Intervention ^a
1790	NCT00553839	Stanford University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Ketamine in Infants and Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00553839	Population
1791	NCT02911597	Stanford University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Double-Blind Trial of Ketamine Therapy Plus or Minus Naltrexone in Treatment Resistant Depression (TRD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02911597	Intervention ^a
1792	NCT03861988	Stanford University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intraoperative Ketamine Versus Saline in Depressed Patients Undergoing Anesthesia for Non-cardiac Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861988	Population
1793	NCT04116528	Stanford University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Opiate Suicide Study in Patients With Major Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116528	Intervention ^a
1794	NCT03475277	Stanford University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Stanford Reward Circuits of the Brain Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475277	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1795	NCT02624596	Stanford University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Understanding How Ketamine Brings About Rapid Improvement in OCD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624596	Population
1796	NCT00614159	State University of New York - Upstate Medical University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Compared to Propofol for Pediatric GI Endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00614159	Intervention ^a
1797	EUCTR2009-013801-33-DK	Steen WH. 2014 Jan 27. WHO ICTRP: Nasal administration af sufentanil+ketamin til procedure-relaterede smerter hos b 177 m. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013801-33-DK	Intervention ^a
1798	NCT03551067	Suez Canal University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Oral Dexmedetomidine for Parental Separation in Pediatrics Undergoing Adenotonsillectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03551067	Intervention ^a
1799	ChiCTR1900028030	Sun Yat-Sen University Cancer Center. 2020 Nov 2. WHO ICTRP: Comparison of Dexmedetomidine and esketamine in Preventing Cardiovascular Response to Sufentanil-Etomidate-induced Double-lumen Endotracheal Intubation under Cardiac Ultrasound. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028030	Population
1800	NCT02593643	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effect of Ketamine vs. Active Placebo on Suicidal Ideation in Depressed Inpatients With Major Depressive Disorder or Bipolar Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02593643	Intervention
1801	ACTRN12618001412224	Sunshine Coast Mind and Neuroscience - Thompson Institute UotSC. 2019 Sep 16. WHO ICTRP: Oral Ketamine Trial on Suicidality. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001412224	Intervention ^a
1802	ACTRN12618001937202	Sunshine Coast Mind and Neuroscience - Thompson Institute UotSC. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Extended and Maintenance Oral Ketamine Trial on Suicidality. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001937202	Intervention ^a
1803	CTRI/2020/07/026679	SVIMS. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A comparison of two anaesthetic drugs dexmedetomidine-ketamine vs commonly used anaesthetic drug fentanyl in patients undergoing elective open abdominal surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026679	Intervention ^a
1804	IRCT138712291772N2	Tabriz medical university. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Post operative pain management. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138712291772N2	Intervention ^a
1805	IRCT201502064041N10	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: ?Comparison of propofol (4 mg/kg) and ketofol (2mg/kg propofol and 1mg/kg ketamine) for laryngeal mask airway insertion in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201502064041N10	Intervention ^a
1806	IRCT138903034005N1	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of Pethidine with Ketamine in the Treatment of Postoperative	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Shivering. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138903034005N1	
1807	IRCT201305164041N8	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effects of premedication with intravenous drugs on caudal block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201305164041N8	Intervention ^a
1808	IRCT201112224731N10	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: propofol with ketamine or propofol with etomidate, which one influences the hemodynamic stability lesser?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201112224731N10	Intervention ^a
1809	IRCT20170507033848N3	Tabriz University of Medical Sciences. 2018 Okt 11. WHO ICTRP: The effect of ketamine with digital block on intraoperative analgesia in childrens candidated for outpatient digital surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170507033848N3	Intervention ^a
1810	IRCT20121010011067N4	Tabriz University of Medical Sciences. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Intra-nasal Ketamine Vs. intravenous morphine in renal colic pain control in emergency patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20121010011067N4	Intervention ^a
1811	NCT02556060	Taipei CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lamotrigine for Ketamine Dependence Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556060	Intervention ^a
1812	NCT00957333	Taipei Medical University WanFang Hospital. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Effects of Ketamine on Human Bladders and Its Possible Mechanisms. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957333	Intervention ^a
1813	JPRN-UMIN000023588	Taipei Veterans General Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Using blood level measurement to gauge the targeting dose of Ketamine infusion in treatment refractory depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023588	Intervention ^a
1814	NCT03666390	Taipei Veterans General Hospital T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Using a Low Dose of Ketamine vs. Active Placebo in Treating Severe Depression and Suicide. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03666390	Intervention
1815	NCT03141658	Taisho PR;Inc D. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of TS-134 on Ketamine-induced BOLD Signals in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141658	Intervention ^a
1816	NCT01892189	Takeda. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Effects of TAK-063 on Preventing Ketamine-Induced Brain Activity Changes as Well as Psychotic-Like Symptoms in Healthy Male Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892189	Population
1817	ACTRN12615000468527	Tamer HA. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Effect of Ketamine on Proinflammatory and Anti-inflammatory cytokine response in Pediatric cardiac surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000468527	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1818	NCT02397356	Tampere University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Inhaled Nebulised S(+)-Ketamine for Postoperative Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397356	Population
1819	ChiCTR1800018102	Tangshan People's Hospital NCUoSaT. 2018 Sep 3. WHO ICTRP: Effect of sub-anesthetic dose of ketamine on the early cognitive function after thoracoscopic lobectomy in elderly patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018102	Intervention ^a
1820	PACTR201608001710307	Tanta University hospital anaesthesia department and Cardiothoracic surgery department. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Ketamine-Dexmedetomidine versus Ketamine-Propofol Combinations for Sedation in Patients after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201608001710307	Intervention ^a
1821	JPRN-UMIN000026415	Tanta university. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine versus intramuscular Pethidine in labor pain analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026415	Intervention ^a
1822	PACTR201602001406377	Tanta university. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Regional Anesthesia of eye. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201602001406377	Intervention ^a
1823	NCT04048226	Tanta university. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dexmedetomidine-Ketamine Infusion in Breast Surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04048226	Intervention ^a
1824	NCT04048200	Tanta university. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Opioid Free Anesthesia in Bariatric Surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04048200	Intervention ^a
1825	PACTR201704002183964	tanta university hospital. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Combined preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine - Tramal compared with levobupivacaine - ketamine for preempti. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201704002183964	Intervention ^a
1826	PACTR201706002029303	tanta university hospital. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Ketamine versus midazolam with bupivacaine in sonar guided supraclavicular brachial plexus block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201706002029303	Intervention ^a
1827	PACTR201703002081320	Tanta University hospitals. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Transversus Abdominis Plane Block levobupivacaine plus ketamine in abdominoplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201703002081320	Intervention ^a
1828	CTRI/2017/08/009452	Tata Memorial Centre. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Study to evaluate the role of Ketamine infusion in Total Knee Replacement surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009452	Intervention ^a
1829	CTRI/2018/02/012076	TATA MH. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A Clinical trial to compare the efficacy of Propofol-Ketamine combination with Dexmedetomidine for performing Drug Induced Sleep Endoscopy(DISE) in patients of Obstructive Sleep	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Apnoea. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012076	
1830	NCT01955135	TC Erciyes University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Anesthesia for Retinopathy of Prematurity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955135	Population
1831	NCT01948336	TC Erciyes University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effects of Dexmedetomidine on Early Stage Renal Functions in Pediatric Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01948336	Population
1832	NCT02072083	TC Erciyes University. 2015 Apr 20. WHO ICTRP: Intranasal Dexmedetomidine vs Midazolam-ketamine Combination for Premedication of Pediatric Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072083	Population
1833	NCT00534586	Technische Univ. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Anesthetics and Auditory, Visceral, and Heat Evoked Potentials. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00534586	Population
1834	NCT00532662	Tehran University of Medical Sciences. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Postoperative Analgesia by Epidural vs IV Ketamine Concurrent With Caudal Anesthesia in Pediatric Orthopedic Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532662	Population
1835	NCT02909465	Tehran University of Medical Sciences. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Reducing Ketamine-Induced Agitation, by Midazolam or Haloperidol Premedication After Adult Procedural Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909465	Population
1836	IRCT201210209660N3	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: A comparison between general anesthesia versus dissociative conscious sedation in hemodynamic responses to endobronchial intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201210209660N3	Intervention ^a
1837	IRCT201210209660N4	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: A comparison between general anesthesia versus dissociative conscious sedation in hemodynamic responses to tracheal intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201210209660N4	Intervention ^a
1838	IRCT201412208872N8	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: analgesic effect of intranasal ketamine in patients with renal colic. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201412208872N8	Intervention ^a
1839	IRCT2017021932660N1	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Analgesic effect of intravenous ketamine in patients with renal colic. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017021932660N1	Intervention ^a
1840	IRCT201205079660N1	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison between sedation with subcutaneous ketamine and sedation with propofol in patients undergoing colonoscopy procedures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201205079660N1	Intervention ^a
1841	IRCT2012122711909N1	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of effect and probable complications of two groups of mix	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		of propofol and fentanyl with mix of propofol and ketamin in sedation in patients should be undergoing diagnostic colonoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012122711909N1	
1842	IRCT201206029162N2	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of nebulized ketamine on reducing pain of nasogastric tube. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201206029162N2	Intervention ^a
1843	IRCT201201247202N3	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effects of ketamine and thiopental sodium on depression, cognition and duration of seizure in patients undergoing electroconvulsive therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201201247202N3	Intervention ^a
1844	IRCT201111278221N1	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Efficacy of adding Ketamine to Ropivacaine in continues femoral nerve block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20111278221N1	Intervention ^a
1845	IRCT201608071556N93	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Efficacy of oral ketamine in treatment of patients with Major depressive disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201608071556N93	Intervention ^a
1846	IRCT201111128075N1	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: ketamine effect for pain relief after abdominal surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20111128075N1	Intervention ^a
1847	IRCT201009204784N1	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Ketofol versus midazolam/fentanyl for Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department: a Randomized, Prospective, Double-Blind Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201009204784N1	Intervention ^a
1848	IRCT201301189162N7	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: ondansetron for reducing Ketamine related vomiting in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201301189162N7	Intervention ^a
1849	IRCT2015100324306N1	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Sedation for colonoscopy: a double-blind comparison of ketamin and pethidine / midazolam combination. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015100324306N1	Intervention ^a
1850	IRCT201210199660N2	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Subcutaneous Dissociative Conscious Sedation (CDS) an Alternative Method for General Anesthesia in Rigid Bronchoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201210199660N2	Intervention ^a
1851	IRCT201206289162N3	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of intranasal Ketamine on digital nerve block pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201206289162N3	Intervention ^a
1852	IRCT20171012036730N2	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: Effect of ketamine and haloperidol with pethidine and haloperidol for prevention of catheter-related bladder	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		discomfort. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171012036730N2	
1853	IRCT20180130038568N1	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: Evaluation of analgesic effect of Intravenous Ketamine and Intravenous Fentanyl in adult patients with acute pain, in Emergency Department, Sina Hospital. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180130038568N1	Intervention ^a
1854	IRCT20140409017198N2	Tehran University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Comparing effects of chlorpheniramine plus fentanyl IV with chlorpheniramine plus Ketamin IV in terms of patients satisfaction in 18 to 70 years old patients who undergo bronchoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140409017198N2	Intervention ^a
1855	IRCT20170805035510N4	Tehran University of Medical Sciences. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Determination of the effect of sedative of Dexmedetomidine and Fentanyl with Propofol and Fentanyl in participants undergoing colonoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170805035510N4	Intervention ^a
1856	IRCT20170805035510N5	Tehran University of Medical Sciences. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Determination of the effect of sedative of Dexmedetomidine and Fentanyl with Ketamine and Fentanyl in participants undergoing colonoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170805035510N5	Intervention ^a
1857	IRCT20190721044285N1	Tehran University of Medical Sciences. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: Effect of Ephedrine and Ketamine on onset time of Atracurium. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190721044285N1	Intervention ^a
1858	IRCT20190409043219N1	Tehran University of Medical Sciences. 2019 Okt 7. WHO ICTRP: effect of ketamine on postoperative shivering. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190409043219N1	Intervention ^a
1859	IRCT20120130008872N13	Tehran University of Medical Sciences. 2019 Nov 5. WHO ICTRP: Haloperidol midazolam versus ketamine midazolam in agitated patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120130008872N13	Intervention ^a
1860	IRCT20130304012695N2	Tehran University of Medical Sciences. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Analgesic effect of combining Midazolam, Morphine and Diphenhydramine for acute postoperative pain management, A comparative study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130304012695N2	Intervention ^a
1861	IRCT20200608047684N1	Tehran University of Medical Sciences. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: Efficacy of Ketamine on Acute Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200608047684N1	Intervention ^a
1862	IRCT20150213021063N6	Tehran University of Medical Sciences. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: Ketamine versus morphine for acute pain control. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150213021063N6	Intervention ^a
1863	IRCT201109101951N2	Tehran University of Medical Sciences DoR. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effectiveness of ketamine spraying on postoperative throat problems in cesarean section under general	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201109101951N2	
1864	IRCT201501243773N12	Tehran University of Medical Sciences and Health Services. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of combined ketamine and tramadol with solely ketamine and Tramadol on reduction of post-operative pain of pyelolithotomy operation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201501243773N12	Intervention ^a
1865	IRCT201109297667N1	Tehran University of Medical Sciences-Deputy for research affairs. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of ketamine and morphine in pain management of renal colic. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201109297667N1	Intervention ^a
1866	IRCT201012075333N1	Tehran university of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: An alternative method for regional airway blocks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201012075333N1	Intervention ^a
1867	NCT02817477	Tel Aviv Medical Center. 2016 Jul 11. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine for Acute Traumatic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02817477	Population
1868	NCT01070108	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Escalating Ketamine Doses and Pre-emption. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01070108	Intervention ^a
1869	NCT00625911	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine Improves Post-Thoracotomy Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00625911	Population
1870	NCT01207206	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Oral Ketamine as an Adjuvant to Opioids for Pain Treatment in Cancer Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01207206	Intervention ^a
1871	NCT00822419	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Percutaneous Ketamine Versus Lidocaine for Mid-Sternotomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00822419	Intervention ^a
1872	NCT00822133	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Percutaneous Ketamine Versus Lidocaine or Placebo, for Post-Surgery Analgesia, in Patients Undergoing Laparoscopic Partial Lung Resection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00822133	Intervention ^a
1873	NCT00784498	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Procedural Sedation Using Propofol Versus Midazolam/Ketamine in the Adult Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00784498	Intervention ^a
1874	NCT03041506	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Interscalene Nerve Block vs. Sedation for Shoulder Dislocation Reduction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03041506	Population
1875	NCT04013958	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Treatment by IM Ketamine to IV Ketamine in Patients With Renal	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Colic. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04013958	
1876	NCT03511833	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Treatment by IN Ketamine to IV Morphine in Acute Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511833	Intervention ^a
1877	NCT04242914	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Intravenous Ketamine on Non Suicidal Self Injuries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04242914	Intervention ^a
1878	NCT02037503	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine on Mechanisms Underlying Suicidal Ideation and Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02037503	Intervention ^a
1879	ChiCTR2000036075	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Observation on the effect of repeated infusion of sub-anaesthetic dose of esketamine on refractory late life depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036075	Population
1880	ChiCTR2000037607	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University. 2020 Nov 2. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Esketamine in Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037607	Population
1881	ChiCTR-OOC-17012239	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital). 2018 Apr 30. WHO ICTRP: An exploratory study of antidepressant treatment using ketamine for treatment-resistant depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OOC-17012239	Intervention ^a
1882	ChiCTR2000029040	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital). 2020 Jan 13. WHO ICTRP: The role of BDNF-mediated hippocampal neural remodeling in ketamine for depression and pain comorbidities. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029040	Intervention ^a
1883	ChiCTR2000033715	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital). 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Adjunctive modified electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033715	Population
1884	ChiCTR2000037868	The Affiliated Hospital of Panzhihua University. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: Exploring the effect of esketamine in occult penile lengthening surgery in children and its influence on inflammatory stress. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037868	Population
1885	ChiCTR1800015879	The Affiliated Wuxi Mental Health Center of Nanjing Medical University. 2019 Mai 27. WHO ICTRP: Efficacy and safety of ketamine, S-ketamine and R-ketamine in the treatment of resistant depression: a randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015879	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1886	NCT02306759	The Brooklyn Hospital Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine For Acute Treatment of Pain in Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02306759	Intervention ^a
1887	NCT03221569	The Brooklyn Hospital Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine v. Ketorolac for Management of Generalized Tension Type Headache. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221569	Intervention ^a
1888	KCT0005237	The Catholic University of Korea SSM. 2020 Okt 5. WHO ICTRP: The effect of opioid-free anesthesia on quality of recovery in. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005237	Intervention ^a
1889	KCT0001822	The Catholic University of Korea SSM;#39;s Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Preventive effect of ketamine on postsurgical widespread increase of pain sensitivity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001822	Intervention ^a
1890	KCT0001501	The Catholic University of Korea SSMH. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: low dose ketamine for postoperative pain control. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001501	Intervention ^a
1891	KCT0001481	The Catholic University of Korea SSMH. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: The effect of low dose ketamine on postoperative hyperalgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001481	Intervention ^a
1892	KCT0001606	The Catholic University of Korea SSMH. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: The effects of intravenous sedative agents combined therapy for pediatrics. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001606	Intervention ^a
1893	KCT0003721	The Catholic University of Korea SV;#39;s Hospital. 2019 Apr 23. WHO ICTRP: Perioperative care in myringotomy with tympanostomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003721	Intervention ^a
1894	NCT02562820	The CC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: An Exploratory Trial of Ketamine for the Treatment of Rett Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02562820	Intervention ^a
1895	NCT00721110	The CC. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Lidocaine and Ketamine in Abdominal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721110	Intervention ^a
1896	NCT02522377	The CC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Administration of Subanesthetic Dose of Ketamine and Electroconvulsive Treatment for Treatment Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02522377	Population
1897	NCT03113968	The CC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ELEKT-D: Electroconvulsive Therapy (ECT) vs. Ketamine in Patients With Treatment Resistant Depression (TRD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03113968	Intervention ^a
1898	NCT03831854	The CC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lamotrigine in Reducing Psychologic Side-Effect of Perioperative Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03831854	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1899	NCT00720330	The CC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lidocaine and Ketamine Versus Standard Care on Acute and Chronic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00720330	Intervention ^a
1900	NCT04084548	The CC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Perioperative Lidocaine and Ketamine in Abdominal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04084548	Intervention ^a
1901	NCT04238039	The Chaim Sheba Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Long Term Follow Up Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04238039	Intervention ^a
1902	ACTRN12617000398303	The Children's Hospital at Westmead. 2017 Mai 29. WHO ICTRP: Randomised controlled trial of continuous wound infusion of local anaesthetic agent (Bupivacaine) for pain relief in new born babies undergoing major abdominal surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000398303	Intervention ^a
1903	NCT02766192	The Cooper HS. 2016 Mai 17. WHO ICTRP: TIMBER Psychotherapy and Ketamine Single Infusion in Chronic PTSD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02766192	Intervention ^a
1904	IRCT2014111419936N1	The deputy of research of Guilan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of the sedation effect of oral Ketamine and intranasal Midazolam in children undergoing upper endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014111419936N1	Intervention ^a
1905	ChiCTR1800014791	The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: The application of ketamine in the treatment of depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014791	Intervention ^a
1906	ChiCTR1800015082	The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2018 Mrz 12. WHO ICTRP: Effect of ketamine combined with propofol on the efficacy and cognitive function of MECT in elderly patients with depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015082	Intervention ^a
1907	ChiCTR-IOR-16009554	The First Affiliated Hospital of Shihezi University. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Effect of low-dose ketamine on analgesia of sufentanil in anesthesia process. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-16009554	Intervention ^a
1908	ChiCTR2000034069	The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2020 Dez 7. WHO ICTRP: The effect of perioperative administration of esketamine on acute brain stress responsiveness and the mechanism of brain-gut axis regulation in severely burned patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034069	Population
1909	ChiCTR2000031819	The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College. 2020 Apr 13. WHO ICTRP: Study on the Safety and Efficacy of Esmolamine in General Anesthesia After Cesarean Section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031819	Population
1910	ChiCTR1900023867	The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2019 Okt 21. WHO ICTRP: Nerve block by ropivacaine combined with	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		ketamine for the postoperative analgesia in knee ACLR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023867	
1911	ChiCTR2000031960	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: Effect of esketamine on hip replacement patients on postoperative pain, depression and recovery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031960	Population
1912	ChiCTR2000032131	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: A randomized controlled study of Esketamine in patients undergoing transurethral ureteroscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032131	Population
1913	ChiCTR2000032358	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2020 Apr 27. WHO ICTRP: Double-blind randomized controlled study of esketamine general anesthesia combined with TAP in gynecological laparoscopic surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032358	Population
1914	ChiCTR2000032648	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2020 Mai 11. WHO ICTRP: Effects of use esketamine and dexmedetomidine during and after cesarean section on postpartum depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032648	Population
1915	ChiCTR1900025006	The First Hospital of China Medical University. 2019 Aug 27. WHO ICTRP: Study for the mechanism of improving postoperative depression in breast cancer patients with low-dose ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025006	Intervention ^a
1916	ChiCTR2000035353	The First People's Hospital of Longquanyi District C. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: Effect of epidural labor analgesia combined with low-dose s-ketamine on postpartum depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035353	Population
1917	NCT02650154	The Hospital for Sick Children. 2016 Okt 31. WHO ICTRP: The Effects of the Anesthetic Ketamine in Young Children Undergoing Procedural Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02650154	Intervention ^a
1918	NCT02295553	The Hospital for Sick Children. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine and Propofol for Upper Endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02295553	Intervention ^a
1919	NCT04285684	The Ketamine Research Foundation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Pharmacodynamics of Ketamine in the Breast Milk of Lactating Women: . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285684	Intervention ^a
1920	NCT04099771	The MH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Mood Disorders With Suicidal Ideation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099771	Intervention ^a
1921	SLCTR/2012/005	The Ministry of Science EaSoRoC. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Effects of acute postoperative pain management on the body's stress	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		response. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2012/005	
1922	NCT01816958	The Neuroscience Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Neuromodulation to Facilitate the Effect of Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01816958	Intervention ^a
1923	ChiCTR2000037603	the Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University. 2020 Nov 2. WHO ICTRP: Single intravenous dexmedetomidine combined with esketamine undergoing pediatric tonsillectomy and adenoid adenoidectomy: a prospective, randomized, controlled, double-blind, single center clinical trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR200037603	Population
1924	ChiCTR-IOR-17012908	The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2017 Okt 16. WHO ICTRP: Body movement of propofol in children's anesthesia induction and its causes and prevention. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-17012908	Intervention ^a
1925	ChiCTR1900021923	The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2019 Mrz 18. WHO ICTRP: Study for the relationship between propofol spontaneous body movement and injection pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR190021923	Intervention ^a
1926	ChiCTR2000037818	The Second People's Hospital of Guiyang. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: The effects of different doses S-ketamine on postoperative cognitive dysfunction and postoperation pain in orthopedic patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037818	Population
1927	ACTRN12615000978561	The TH. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Supplementing Pain management in the emergency department Ô ' Conventional treatment versus Intravenous Adjunctive Low dose Ketamine: A single blind randomised control trial of ketamine versus opioids for trauma patients with moderate to severe pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000978561	Intervention ^a
1928	ChiCTR2000033118	The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2020 Mai 25. WHO ICTRP: Application of dexketamine in the treatment of deconvulsive electroconvulsive shock. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR200033118	Intervention ^a
1929	ACTRN1261600399493	The Townsville Hospital and Health Service. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: The safety and efficacy of intranasal ketamine delivery for sedation of children in the emergency department. Is a needle-free approach to the care of children in the emergency department, practical and attainable?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261600399493	Intervention ^a
1930	ACTRN1261600281493	The University of Auckland. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: The use of simultaneous electroencephalography (EEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) to monitor the effects of ketamine and midazolam on brain activity. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261600281493	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1931	NCT02165488	The University of Hong Kong. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Frequent Ketamine Use and Gastrointestinal, Liver and Biliary Sequelae. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02165488	Intervention ^a
1932	NCT02729805	The University of Hong Kong. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intraoperative Ketamine on Chronic Pain After Mastectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729805	Intervention ^a
1933	NCT02021240	The University of Hong Kong. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine in Post-operative Dental Pain and Recovery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021240	Intervention ^a
1934	NCT03485339	The University of Hong Kong. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Substance Misuse To Psychosis for Ketamine (SToP-K). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485339	Intervention ^a
1935	ACTRN12617001619336	The University of Melbourne. 2018 Nov 26. WHO ICTRP: Reduction Of Chronic Post-surgical Pain with Ketamine - ROCKet Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001619336	Intervention ^a
1936	NCT01441505	The University of New South Wales. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study of Ketamine as an Antidepressant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441505	Intervention ^a
1937	NCT02401139	The University of New South Wales. 2015 Apr 7. WHO ICTRP: Ketamine Trial for the Treatment of Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401139	Intervention ^a
1938	NCT01942356	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Evaluation of Closed-loop TIVA Propofol, Sufentanil and Ketamine Guided by BIS Monitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942356	Intervention ^a
1939	NCT02422303	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Low Dose Ketamine Given at Induction of Anesthesia on Postoperative Mood in Patients With Depressive Symptoms. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422303	Population
1940	NCT04658420	The University of Texas Health Science Center at Tyler. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: A Single Ketamine Infusion Combined With Music for Suicidal Ideation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04658420	Intervention
1941	NCT04061330	The University of Texas Health Science Center H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Low-dose Ketamine to Opioids in the Management of Acute Pain in Patients Presenting to the Emergency Department With Long Bone Fractures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061330	Intervention ^a
1942	NCT04011592	The University of Texas Health Science Center H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy And Tolerability Of Sub-Anesthetic Ketamine In Postpartum Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04011592	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1943	NCT04129086	The University of Texas Health Science Center H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Acute Pain Management After Trauma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129086	Intervention ^a
1944	NCT02935595	The University of Texas Health Science Center H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low Dose Intravenous Ketamine in Treatment Resistant Depression Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935595	Population
1945	NCT02882711	The University of Texas Health Science Center H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The UTHealth Ketamine Project. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02882711	Intervention ^a
1946	NCT03539887	The University of Texas Health Science Center H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Trial of the Rapid Antisuicidal Effects of Intranasal Ketamine in Comorbid Depression and Alcohol Abuse. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03539887	Intervention ^a
1947	NTR2005	This study is part of TREND (Trauma RElated Neuronal Dysfunction). 2020 Dez 14. WHO ICTRP: The effect of ketamine on inhibitory pain mechanism in the central nervous system in chronic pain patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2005	Population
1948	NCT03896256	Thomas Jefferson University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Refractory Chronic Migraine: a Pilot Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896256	Population
1949	ChiCTR1800017125	Tianjin Central Hospital of Gynecology and Obstetrics. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Application of ketamine, remifentanyl and dexmedetomidine in obstetric anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017125	Intervention ^a
1950	NCT04643132	Tianjin Medical University General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: S-ketamine Prevents Postoperative Pain and Cognitive Dysfunction After Tibial Fracture. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643132	Population
1951	JPRN-UMIN000024629	Tokyo Metropolitan PH. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: The effect of intravenous Ketamine for postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024629	Intervention ^a
1952	JPRN-UMIN000024628	Tokyo Metropolitan PH. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: The effect of intravenous Ketamine for vesical tenesmus after transurethral surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024628	Intervention ^a
1953	EUCTR2008-004002-14-NL	TREND. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-ketamine in fibromyalgia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004002-14-NL	Population
1954	EUCTR2019-003109-92-IE	Trinity CD. 2020 Okt 13. WHO ICTRP: A study to look at Ketamine as an additional treatment for people with depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003109-92-IE	Intervention ^a
1955	CTRI/2020/09/028057	trust TMC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Reduction in total requirement of opioid by using intravenous Ketamine infusion in very low doses	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		for pain control after free flap reconstruction for oral defects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/028057	
1956	NCT02113150	Turkiye Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Comparison of the Effects of Ketamine and Remifentanyl on Serum Cystatin-c Levels in CABG Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02113150	Population
1957	EUCTR2018-00142-18-FI	Turku University Hospital. 2018 Mai 21. WHO ICTRP: Feasibility and effects of subcutaneously given combination of dexmedetomidine and ketamine in ALS patients receiving palliative care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000142-18-FI	Population
1958	NCT02994173	Turku University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dose-response of Ketamine in Patient Controlled Analgesia in Orthopaedic Surgery Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994173	Population
1959	CTRI/2019/11/022129	UCMS and GTB Hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of Intraperitoneal administration (giving drug into the abdominal cavity) of Ropivacaine (local anaesthetic) with Dexmedetomidine (sedative) Versus Ropivacaine with Ketamine (sedative) for Post Operative Pain Relief Following Laparoscopic Cholecystectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/022129	Intervention ^a
1960	NCT04462094	Udayana University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of CRP Levels, Neutrophil Count, and Clinical Outcomes of Low Dose Ketamine Between at Anesthesia Induction and at the End of Surgery in Patients Undergo Elective Laparotomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462094	Intervention ^a
1961	NCT00232492	Ullevaal University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine on Acute Pain in Females and Males. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00232492	Population
1962	NCT00921765	Ullevaal University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Reversal of Ketamine Pharmacodynamic Effects With Naloxone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00921765	Intervention ^a
1963	NTR6161	UMCG. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Orale ketamine als aanvullende behandeling bij patiënten met een therapieresistente depressie. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6161	Population
1964	EUCTR2008-001642-19-SE	Umeå University. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Perioperative pain management in children and adolescents undergoing scoliosis surgery. Intravenous analgesia with S-Ketamine and Morphine versus epidural analgesia with Fentanyl-Bupivacaine-Epinephrine. Pain, nausea and psychological impact. - Scoliosis surgery pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001642-19-SE	Population
1965	NCT02378415	United States Naval Medical Center SD. 2015 Mrz 16. WHO ICTRP: Subanesthetic IV Bolus Ketamine in the Treatment of Acute Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378415	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1966	NCT02418702	United States Naval Medical Center SD. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Decrease Suicidal Thinking Using Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418702	Intervention ^a
1967	NCT03979105	Universidad dA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Cardiovascular Safety After Continuous Ketamine Infusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03979105	Population
1968	NCT03525912	Universidad dA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Neuropsychiatric and Cardiovascular Side Effects in Ketamine Analgesic Infusions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525912	Intervention ^a
1969	NCT01651988	Universidad dC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Efficacy of Ketamine-Propofol for Short Surgical Procedures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01651988	Population
1970	NCT02136641	Universidad dC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Comparison of the Effectiveness of Three Diagrams for Sedation in Spinal Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136641	Population
1971	NCT04134052	Universidad dC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine vs Midazolam on Cognitive Function in Elderly in Elective Surgery Three-Months Postoperatively (ketaminvsMDZ). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134052	Intervention ^a
1972	NCT03216941	Universidad Nacional dR. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Randomised Trial Ketiapine Olanzapine Fast Sedation Agitated Patients Emergency Ward. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03216941	Intervention ^a
1973	NCT03724019	Universidade dP. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Impact of the Use of Ketamine in Laparoscopic Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724019	Population
1974	NCT02233452	Universidade Federal de Santa Maria. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Methadone and Ketamine for Neuropathic Pain Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02233452	Population
1975	NCT00902395	Universidade Federal dG. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Efficacy of Moderate Sedation for Dental Treatment of Young Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00902395	Population
1976	NCT03067103	Universidade Federal dG. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Comparison of Peritonsillar Infiltration of Tramadol Ketamine and Placebo on Pediatric Posttonsillectomy Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067103	Population
1977	NCT02284204	Universidade Federal dG. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Sevoflurane Associated With Oral Midazolam and Ketamine for Dental Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284204	Population
1978	NCT03290625	Universidade Federal dG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Sedation With Dexmedetomidine and Ketamine in Pediatric Dentistry (NASO II). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290625	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1979	NCT02447289	Universidade Federal dG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Midazolam and Ketamine Effect Administered Through the Nose for Sedation of Children for Dental Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447289	Population
1980	NCT04119180	Universidade Federal dG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sedation Versus Protective Stabilization for Pediatric Dental Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119180	Population
1981	NCT01168492	Universit dMa. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Analgesia During Pediatric Digestive Endoscopy: a Comparison of Two Protocols for Procedural Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01168492	Intervention ^a
1982	EUCTR2012-001341-41-AT	Universit f r Psychiatrie und Psychotherapie. 2012 Dez 3. WHO ICTRP: Propofol vs. Ketamin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001341-41-AT	Intervention
1983	DRKS00016527	Universit f r Klinikum M nster KfrAsoluS. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: The impact of opioid-free anesthesia on the incidence of postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00016527	Population
1984	EUCTR2008-001787-36-DE	Universit f r Klinikum Mannheim U. 2012 Jun 26. WHO ICTRP: Verbessert die perioperative Applikation von Esketamin in suban thstetischer Dosierung die postoperative Analgesie? - Periketa. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001787-36-DE	Population
1985	DRKS00004907	Universit f r Medizin G f. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Observational study: influence of ketamine for ambulatory shoulder surgery. Comparison of two anesthetic procedures established in terms of processing time, hemodynamic stability, patient satisfaction and postoperative pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004907	Intervention ^a
1986	NCT02463929	Universitas D. 2015 Jun 29. WHO ICTRP: Dyphenhidramine Effect on Prevention of Sevoflurane Induced Post Anesthesia Agitation in Pediatric. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02463929	Intervention ^a
1987	NCT04490031	Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of Ketamine as Sedative Agent in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04490031	Population
1988	ISRCTN59349598	University Clinical Centre Maribor. 2017 Sep 4. WHO ICTRP: Hemodynamic stability during anesthesia induction with ketofol mixture - identifying optimal ratio. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN59349598	Population
1989	NCT02649231	University College L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Reduction of Alcoholic Relapse. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02649231	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1990	ISRCTN10138262	University College London. 2020 Jan 6. WHO ICTRP: Can unhelpful drinking memories be destabilised and weakened by ketamine in heavy drinkers?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10138262	Intervention ^a
1991	EUCTR2015-000222-11-GB	University College London. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: KARE: Ketamine for reduction of Alcoholic Relapse. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000222-11-GB	Intervention ^a
1992	NCT00221871	University Health Network T. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Proper Dosage of Ketamine in Intravenous Regional Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221871	Intervention ^a
1993	NCT02373449	University Health Network T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine and fMRI for Neuropathic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02373449	Intervention ^a
1994	NCT03410446	University Health Network T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Ketamine for Depression in Cancer Patients Receiving Palliative Care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03410446	Population
1995	NCT04009759	University Hospital A. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Morphine or/and Ketamine in Out-of-hospital Cardiac Arrest. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009759	Population
1996	NCT00304850	University Hospital B. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Polyamine-free Diet to Prevent Post Surgery Hyperalgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00304850	Intervention ^a
1997	NCT00847418	University Hospital BS. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nasally Applied Esketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847418	Population
1998	NCT01275547	University Hospital BS. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Analgesic Effect of Combined Treatment With Intranasal S-ketamine and Intranasal Midazolam. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275547	Population
1999	NCT02433041	University Hospital BS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Baden Prevention and Reduction of Incidence of Postoperative Delirium Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02433041	Population
2000	NCT02591017	University Hospital BS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Oral Morphine Versus Nasal Ketamine Spray With Chitosan in Cancer Pain Outpatients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591017	Intervention ^a
2001	NCT04666623	University Hospital BS. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Compare the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Chronic Opioid Refractory Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666623	Population
2002	NCT00313378	University Hospital C. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effects of Perioperative Systemic Ketamine on Development of Long-term Neuropathic Pain After	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Thoracotomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T00313378	
2003	NCT00329394	University Hospital C. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Systemic Ketamine for the Improvement of Post-Operative Analgesia at the Alcohol-Dependent Patient. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00329394	Intervention ^a
2004	NCT01560390	University Hospital C. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Use of Ketamine Associate With an Opioid for Sedation in ICU. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01560390	Intervention ^a
2005	NCT02258204	University Hospital C. 2016 Mrz 14. WHO ICTRP: Ketamine for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258204	Intervention ^a
2006	NCT02467517	University Hospital C. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: Ketamine and Neuropathic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02467517	Intervention ^a
2007	NCT03319238	University Hospital C. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: OBSERVATIONAL STUDY OF THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PAIN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319238	Intervention ^a
2008	NCT01602185	University Hospital C. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of NMDA Antagonists and Neuropathic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602185	Intervention ^a
2009	NCT03821545	University Hospital Dubrava. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Anti-inflammatory Effect of Anesthetics in Abdominal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03821545	Intervention ^a
2010	NCT00618423	University Hospital G. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effect of Perioperative Ketamine on Acute and Chronic Pain After Major Back Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00618423	Population
2011	NCT01557712	University Hospital G. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Estimate the Efficiency of the Association of an Injection of Ketamine and the Venlafaxine in the Severe Major Depressive Disorder for Six Weeks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557712	Intervention ^a
2012	NCT04028141	University Hospital G. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of a New Protocol for Adult Procedural Sedation With Ketamine-propofol in a 1 on 4 Ratio. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04028141	Population
2013	NCT02783430	University Hospital L. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of the Initial Prescription of Ketamine and Milnacipran for Depression in Palliative Care. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02783430	Intervention ^a
2014	NCT03705468	University Hospital M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Assessment of Ketamine and Propofol Sedation During LISA Method (Less Invasive Surfactant	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Administration). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03705468	
2015	NCT03631875	University Hospital M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Co-induction Ketamine-propofol: Effects on Laryngeal Mask Airway Insertion Conditions in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631875	Intervention ^a
2016	ISRCTN12885779	University Hospital of Northern Sweden (University Hospital of Umeå). 2020 Feb 3. WHO ICTRP: Peri-operative pain management in children and adolescents undergoing scoliosis surgery: pain, nausea and psychological impact. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12885779	Population
2017	NCT04467424	University Hospital of Split. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Recovery After Total Intravenous Anesthesia With Ketofol Versus Mixture of Ketofol and Lidocaine for Short Pediatric Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04467424	Intervention ^a
2018	NCT00961194	University Hospital T. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Oral Ketamine Administration in Patients With Peripheral Neuropathic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961194	Intervention ^a
2019	NTR7414	University Medical Center Amsterdam IA. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Ketamine Trial Amsterdam (KETA), pilot. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7414	Intervention ^a
2020	NTR7415	University Medical Center Groningen. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Afweer beschermende werking van narcose middelen tijdens een operatie voor darmkanker. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7415	Intervention ^a
2021	NL8873	University Medical Center Groningen (UMCG). 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Ketamine Trial for Acute suicidality - pilot. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8873	Intervention ^a
2022	NCT02657031	University Medical Center of Southern Nevada. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: The CHECK Trial: A Comparison of Headache Treatment in the ED: Compazine Versus Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657031	Population
2023	EUCTR2015-003957-16-NL	University Medical Centre Groningen. 2016 Sep 12. WHO ICTRP: Oral ketamine for treating depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003957-16-NL	Population
2024	NCT02494830	University Medicine Greifswald. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: Single Dose Administration of Ketamine 10, 20, 40 and 80 mg and 5 mg Solution for Infusion in 15 Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494830	Intervention ^a
2025	NCT00115102	University of Aarhus. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Sensory Examination and Pharmacological Modulation of Oral Hyperexcitability in Patients With Atypical Odontalgia and Matched Healthy Controls. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00115102	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2026	NCT01306760	University of Aberdeen. 2016 Sep 19. WHO ICTRP: The Use of Ketamine as an Anaesthetic During Electroconvulsive Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306760	Population
2027	EUCTR2011-000396-14-GB	University of Aberdeen. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: The use of Ketamine as an anaesthetic during electroconvulsive therapy (ECT) for depression: does it improve treatment outcome? - The use of Ketamine as an anaesthetic during electroconvulsive therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000396-14-GB	Intervention ^a
2028	NCT01887990	University of Alabama at Birmingham. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Treatment of Suicidal Ideation With Intravenous Ketamine Infusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01887990	Intervention ^a
2029	NCT03115489	University of Alabama at Birmingham. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of Ketamine Infusion Compared With Traditional Anti-epileptic Agents in Refractory Status Epilepticus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115489	Population
2030	NCT03781817	University of Alabama at Birmingham. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Versus Intravenous Ketamine for Procedural Sedation in Children With Non-operative Fractures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781817	Intervention ^a
2031	NCT03109418	University of Alabama at Birmingham. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intraoperative Low-dose Ketamine Infusion for Patients With Obstructive Sleep Apnea. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03109418	Population
2032	NCT02418195	University of Alabama at Birmingham. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: miRNAs, Suicide, and Ketamine - Plasma Exosomal microRNAs as Novel Biomarkers for Suicidality and Treatment Outcome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418195	Intervention
2033	NCT02579642	University of Alberta. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of Low-dose Ketamine as an Adjunct to Propofol-based Anesthesia for Electroconvulsive Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579642	Intervention
2034	NCT01900847	University of Arizona. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine and Morphine Versus Morphine Alone for the Treatment of Acute Pain in the Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01900847	Intervention ^a
2035	NCT03067974	University of Arizona. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine for Pediatric Procedural Sedation: a Feasibility Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067974	Population
2036	NCT00556387	University of Arkansas. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Efficacy of Ketamine in Children With Severe Brain Injury for Brain Cell Protection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00556387	Intervention ^a
2037	NCT03643796	University of Arkansas. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Narcotic Free TIVA (Total Intravenous Anesthesia) and the Incidence of	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Unacceptable Movements Under General Anesthesia During ACDF (Anterior Cervical Discectomy and Fusion) Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03643796	
2038	NCT03813121	University of Arkansas. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effects of Sedatives on Tobacco Use Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03813121	Intervention ^a
2039	ACTRN12615000573550	University of Auckland. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A randomised controlled study of an N-Methyl-D-Aspartate antagonist in major depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000573550	Intervention ^a
2040	NCT02701933	University of Bonn. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Effects of Ketamine on Eye Movements, Perception and Brain Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02701933	Intervention ^a
2041	NCT00474110	University of British Columbia. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine and Hydromorphone for Patient Controlled Pain Relief in Children's Mucositis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00474110	Intervention ^a
2042	NCT02753114	University of British Columbia. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Prehospital Analgesia With Intra-Nasal Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02753114	Population
2043	NCT02033434	University of Calgary. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pre-hospital Care With Intra-Nasal Ketamine for Transport (PRECINKT): A Pilot Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033434	Intervention ^a
2044	NCT03502551	University of California D. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ED Treatment of Suicidal Patients With Ketamine Infusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502551	Intervention
2045	NCT02664922	University of California LA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Anesthetic Techniques in EP Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02664922	Population
2046	NCT02165449	University of California LA. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Biomarkers of Fast Acting Therapies in Major Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02165449	Studientyp
2047	NCT00701909	University of California SF. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Pain Medicine for Wound Care Procedures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701909	Intervention ^a
2048	NCT03933865	University of California SF. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Acute Pain Management in Patients on Opioid Replacement Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03933865	Population
2049	NCT03415191	University of Campania. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Pre-Emptive Administration Of Ketamine for Controlling Post-thoracotomy Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03415191	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2050	NCT02450214	University of Chile. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intraoperative Ketamine and Magnesium Therapy for Control of Postoperative Pain After a Liposuction and Lipoabdominoplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450214	Intervention ^a
2051	NCT02183272	University of Cincinnati. 2016 Aug 15. WHO ICTRP: Emergency Ketamine Treatment of Suicidal Ideation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02183272	Intervention ^a
2052	NCT02062879	University of Cincinnati. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine Patient-Controlled Analgesia for Acute Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02062879	Population
2053	NCT04352621	University of Cincinnati. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Assess the Effects of Intranasal Ketamine Along With rTMS for Patients With Treatment-resistant Major Depressive Disorder (TRD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04352621	Intervention ^a
2054	NCT00387556	University of Colorado D. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ondansetron Reduce Vomiting Associated With Ketamine PSA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00387556	Intervention ^a
2055	NCT02336308	University of Colorado D. 2015 Dez 7. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind Study of Placebo vs. Ketamine For Use During Dressing Changes in Critically Ill Burn Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336308	Intervention ^a
2056	NCT01387139	University of Colorado D. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine Versus Co-administration of Ketamine and Propofol for Procedural Sedation in a Pediatric Emergency Department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01387139	Intervention ^a
2057	NCT02823977	University of Colorado D. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine vs. Placebo as Adjunctive Therapies for Severe Alcohol Withdrawal. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823977	Population
2058	NCT03469089	University of Eastern Finland. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Touchscreen-based Cognitive Tests in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03469089	Population
2059	NCT02815111	University of Florida. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluation of Ketamine and Multi-modal Analgesics. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815111	Population
2060	NCT03001843	University of Florida. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine vs Hydromorphone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03001843	Population
2061	PACTR201609001759210	University of gondar. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparative study of intravenous ketamine and tramadol for the prevention of shivering in parturients undergoing cesarean section under spinal anesthetic. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201609001759210	Intervention ^a
2062	NCT02958566	University of Illinois College of Medicine at Peoria. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Multimodal Narcotic Limited Perioperative Pain	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Control With Colorectal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02958566	
2063	NCT01170247	University of Iowa. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Intranasal Ketamine Versus Intramuscular Ketamine for Procedural Sedation in Pediatric Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01170247	Intervention ^a
2064	NCT04473846	University of Jordan. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Propofol-fentanyl-ketamine (PFK) Combination Versus General Anesthesia Using Propofol and Fentanyl in Patients Undergoing Endoscopic Procedures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04473846	Population
2065	NCT04285528	University of Jordan. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sedation and Analgesia Using PFK Versus General Anesthesia in Urological Procedures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285528	Intervention ^a
2066	NCT03095222	University of Kansas Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Exploring the Safety and Efficacy of Low-dose Ketamine Infusions for Pain Control in Acute Burn Injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03095222	Intervention ^a
2067	NCT01439399	University of Lausanne Hospitals. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Analgesic Efficacy of Intravenous Lidocaine and/or Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01439399	Intervention ^a
2068	NCT02129426	University of Louisville. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparison of Outcomes During MRI Sedation With Midazolam-dexmedetomidine Versus Ketamine-dexmedetomidine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129426	Intervention ^a
2069	NCT01140620	University of Manchester. 2016 Nov 21. WHO ICTRP: Effects of Ketamine and Risperidone on Cognition. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140620	Population
2070	NCT02924090	University of Manitoba. 2016 Okt 31. WHO ICTRP: Hyperventilation Combined With Etomidate or Ketamine Anesthesia in ECT Treatment of Major Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924090	Population
2071	NCT02425202	University of Manitoba. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusion for Pediatric Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) After Tonsillectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02425202	Population
2072	NCT03632915	University of Maryland B. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Antiepileptics in Patients on CRRT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03632915	Intervention ^a
2073	NCT02078817	University of Minnesota. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine in Adolescents With Treatment-Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078817	Population
2074	NCT04032301	University of Minnesota. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Repeated Ketamine Infusions for Comorbid PTSD and MDD in	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Veterans. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032301	
2075	NCT01126957	University of Missouri-Columbia. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Combined Ketamine/Propofol for Emergency Department Procedural Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01126957	Population
2076	NCT03233035	University of Monastir. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Low Dose Ketamine Intra Nasal Traumatology. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03233035	Intervention ^a
2077	NCT01567852	University of New Mexico. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Use of Ketamine vs Methohexital for Electroconvulsive Therapy (ECT) on Patient Recovery and Re-orientation Time. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01567852	Intervention ^a
2078	NCT02501941	University of New Mexico. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Spreading Depolarization and Ketamine Suppression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501941	Intervention ^a
2079	NCT04022226	University of New Mexico. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: EEG Characteristics in ECT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04022226	Intervention ^a
2080	ACTRN12616001096448	University of New South Wales. 2020 Feb 3. WHO ICTRP: Ketamine for Adult Depression Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001096448	Intervention ^a
2081	ACTRN12616000889459	University of Newcastle. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Investigating Ketamine for treating the pain experienced by people bitten by a Red-Back Spider. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000889459	Intervention ^a
2082	NCT01017237	University of North Carolina CH. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Dexmedetomidine Sedation With Third Molar Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01017237	Population
2083	NCT04248205	University of Oklahoma. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Post-operative Analgesia in Hemorrhoidectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04248205	Intervention ^a
2084	ACTRN12617001177347	University of Otago. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: Evaluation of brain glutamatergic mechanisms in patients with treatment resistant anxiety. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001177347	Intervention ^a
2085	ACTRN12617001130358	University of Otago. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: A Study of Ketamine in Elderly Patients with Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001130358	Intervention ^a
2086	ACTRN12619000311156	University of Otago. 2019 Jul 15. WHO ICTRP: Ketamine and Internalizing Disorders. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000311156	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2087	ACTRN12618001393246	University of Otago. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: Ketamine in anorexia nervosa. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001393246	Intervention ^a
2088	ACTRN12619001504101	University of Otago. 2019 Nov 4. WHO ICTRP: Pilot study of ketamine in phobic participants using virtual reality stimuli. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001504101	Intervention ^a
2089	ACTRN12615000617561	University of Otago. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Effects of glutamate modulation on anxiety symptoms. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000617561	Intervention ^a
2090	ACTRN12610000390088	University of Otago. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Pilot study for the rapid alleviation of depression in depressed alcohol dependent persons using ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000390088	Intervention ^a
2091	ACTRN12610001011077	University of Otago. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Rapid depression treatment in cancer patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001011077	Intervention ^a
2092	ACTRN12616001592437	University of Otago. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Single dose ketamine pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in healthy volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001592437	Intervention ^a
2093	ACTRN12620000361909	University of Otago. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: Ketamine and spider phobia replication study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000361909	Intervention ^a
2094	NCT01945047	University of Ottawa. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Action of Ketamine in Treatment-Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01945047	Intervention
2095	NCT03674671	University of Ottawa. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Electroconvulsive Therapy in Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674671	Population
2096	EUCTR2018-002383-38-FI	University of Oulu. 2018 Okt 22. WHO ICTRP: Premedication for less invasive surfactant administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002383-38-FI	Intervention ^a
2097	NCT03735563	University of Oulu. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Premedication for Less Invasive Surfactant Administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735563	Population
2098	NCT01724983	University of Padova. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketamine in Bariatric Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01724983	Intervention ^a
2099	NCT03124082	University of Parma. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: OFA - Opioid Free Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03124082	Intervention ^a
2100	NCT03498391	University of Pennsylvania. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Human Multi-Sensory	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Integration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498391	
2101	NCT01158820	University of Pennsylvania. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Alternative Sedation During Bronchoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01158820	Population
2102	NCT02515890	University of Pittsburgh. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Memory Modulation by Pain During Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02515890	Population
2103	NCT02099006	University of Rochester. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Novel Topical Therapies for the Treatment of Genital Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099006	Population
2104	NCT01369680	University of Rochester. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Oral Ketamine for Control of Chronic Pain in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01369680	Population
2105	NCT04234776	University of Sao Paulo. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intramuscular Ketamine Versus Aripiprazole and Escitalopram in the Treatment of Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234776	Intervention
2106	NCT04621110	University of Sao Paulo General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intranasal Versus Intravenous Drug in Painful Procedure for Outpatient Oncologic Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04621110	Population
2107	NCT02860117	University of Sao Paulo General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Continuous Infusion on Opioid Consumption and Pain Management in Severe Burned Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02860117	Intervention ^a
2108	NCT04360473	University of Sao Paulo General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Magnesium Sulfate in the Time and Awakening Quality of General Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04360473	Intervention ^a
2109	NCT00229567	University of Saskatchewan. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Intra-op Lidocaine and Ketamine Effect on Postoperative Bowel Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00229567	Intervention ^a
2110	NCT01935115	University of Saskatchewan. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Comparing Ketamine and Propofol Anesthesia for Electroconvulsive Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01935115	Population
2111	NCT03272698	University of Saskatchewan. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ECT With Ketamine Anesthesia vs High Intensity Ketamine With ECT Rescue for Treatment-Resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272698	Population
2112	NCT04144933	University of Saskatchewan. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Multimodal Opioid-free Anesthesia on Return of Bowel Function in Laparoscopic Colorectal	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04144933	
2113	NCT02987985	University of Saskatchewan. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of Opioid-free Anesthesia in Reducing Postoperative Respiratory Depression in Children Undergoing Tonsillectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987985	Intervention ^a
2114	NCT03666494	University of Saskatchewan. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Co-induction for Patients With Major Depressive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03666494	Population
2115	NCT02514122	University of Saskatchewan. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Subcutaneous Ketamine for Postoperative Pain Relief in Rwanda. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514122	Intervention ^a
2116	NCT03502421	University of South Florida. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Sickle Cell Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502421	Intervention ^a
2117	NCT04291521	University of Southern California. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Prospective Study of Induction Medications Used in the Trauma RSI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291521	Population
2118	ACTRN12618001586202	University of Technology Sydney. 2020 Sep 21. WHO ICTRP: Low dose individually-tailored subcutaneous ketamine infusion for the treatment of depression in palliative care patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001586202	Intervention ^a
2119	NCT02635282	University of Tennessee Health Science Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: IN Ketamine Vs IN Midazolam and Fentanyl for Abscess I&D. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635282	Intervention ^a
2120	NCT00618397	University of Texas Southwestern Medical Center. 2016 Nov 7. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Low Dose Ketamine Infusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00618397	Population
2121	NCT03621085	University of Texas Southwestern Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Analgesics in the Pre-hospital Setting: Implications on Hemorrhage Tolerance - Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621085	Population
2122	NCT02643381	University of Texas Southwestern Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Etomidate Versus Ketamine for Emergency Endotracheal Intubation: a Prospective Randomized Clinical Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643381	Intervention ^a
2123	NCT04592809	University of Texas Southwestern Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Versus Midazolam for Recurrence of Suicidality in Adolescents. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04592809	Population
2124	NCT02311777	University of Texas Southwestern Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pre-operative Pregabalin and Ketamine to Prevent Phantom	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311777	
2125	NCT04429685	University of Texas Southwestern Medical Center. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: The Effects of Low Dose Ketamine on Cardiovascular Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04429685	Population
2126	ACTRN12618001965291	University of the Sunshine Coast Mind and Neuroscience Thompson Institute. 2020 Feb 10. WHO ICTRP: Oral Ketamine Trial on Post-Traumatic Stress Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001965291	Intervention ^a
2127	NCT01794975	University of Turku. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Changes in Striatal [11C]ORM-13070 Binding Elicited by Changing Levels of Endogenous Noradrenaline. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01794975	Population
2128	NCT01435213	University of Turku. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Competition With Striatal [11C]ORM-13070 Binding by Atipamezole and Endogenous Noradrenaline. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01435213	Population
2129	NCT02624401	University of Turku. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: The Neural Mechanisms of Anesthesia and Human Consciousness (Part 6). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624401	Population
2130	EUCTR2016-002887-14-FI	University of Turku. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Dose-response of ketamine in patient controlled analgesia in orthopaedic surgery patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002887-14-FI	Population
2131	NCT01269307	University of Utah. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Combination Ketamine and Propofol vs Propofol for Emergency Department Sedation: A Prospective Randomized Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269307	Intervention ^a
2132	NCT01169025	University of Utah. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Fentanyl vs. Low-Dose Ketamine for the Relief of Moderate to Severe Pain in Aeromedical Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01169025	Population
2133	NCT03051945	University of Utah. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Endogenous Opioid Modulation by Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051945	Population
2134	NCT02402543	University of Vermont. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pre-Emptive Analgesia in Ano-Rectal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402543	Population
2135	ISRCTN14124474	University of Warwick. 2020 Nov 2. WHO ICTRP: Paramedic-administered pain relief comparing ketamine and morphine in trauma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14124474	Intervention ^a
2136	EUCTR2020-000154-10-GB	University of Warwick. 2020 Nov 23. WHO ICTRP: Paramedic given pain relief comparing the use of ketamine and morphine in trauma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000154-10-GB	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2137	NCT02303847	University of Washington. 2015 Jun 1. WHO ICTRP: Ultra-low Dose Oral Ketamine for Chronic Pain in the Primary Care Setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303847	Intervention ^a
2138	NCT01717521	University of Washington. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effects of IV Administration of Ketamine on the Analgesia Nociception Index (ANI) Measured With the PhysioDoloris. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01717521	Intervention ^a
2139	NCT01868425	University of Wisconsin M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ACL Repair and Multimodal Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868425	Intervention ^a
2140	NCT03284307	University of Wisconsin M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: UNderstanding CONsciousness Connectedness and Intraoperative Unresponsiveness Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284307	Intervention ^a
2141	JPRN-UMIN000012569	University of Yamanashi School of Medicine A. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Examination of blood concentration change of each drug in patient-controlled analgesia with oxycodone ketamine lidocaine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012569	Intervention ^a
2142	NCT02653651	University Tunis El Manar. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: Effects of Perioperative Intravenous Lidocaine and Ketamine on Acute and Chronic Pain After Open Nephrectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02653651	Intervention ^a
2143	IRCT2014052417812N1	Urmia University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: comparison between morphine and ketofol in renal colic patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014052417812N1	Intervention ^a
2144	NCT04322968	VA Ann Arbor Healthcare System. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusion for Comorbid PTSD and Chronic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322968	Intervention ^a
2145	NCT03658330	VA Connecticut HS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Naltrexone Plus Ketamine for the Rapid Treatment of Major Depressive Disorder and Alcohol Use Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03658330	Intervention ^a
2146	NCT03053830	VA Connecticut HS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Open Label Ketamine Treatment for Major Depressive Disorder in Veterans. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053830	Intervention ^a
2147	NCT02655692	VA Office of Research and Development. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: CAP-Ketamine for Antidepressant Resistant PTSD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655692	Intervention ^a
2148	NCT02360280	VA Office of Research and Development. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of Repeated Ketamine Infusions for Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02360280	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2149	NCT02461927	VA Office of Research and Development. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for the Rapid Treatment of Major Depressive Disorder and Alcohol Use Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461927	Intervention ^a
2150	NCT02556606	VA Office of Research and Development. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Treatment Resistant Late-Life Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556606	Intervention ^a
2151	NCT04560660	VA Office of Research and Development. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine-enhanced Prolonged Exposure Therapy in PTSD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04560660	Intervention ^a
2152	NCT02527083	VA Pittsburgh HS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Influence of Anesthetic Technique on Acute and Chronic Neuropathic Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527083	Intervention ^a
2153	NCT02752724	VA Puget Sound Health Care System. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Anesthesia for Improvement of Depression in ECT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752724	Population
2154	NCT02625181	Vanderbilt University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Real-time Decision Support for Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) Prophylaxis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625181	Intervention ^a
2155	NCT04625283	Vanderbilt University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Impact of Perioperative Ketamine Infusion on Surgical Recovery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04625283	Population
2156	CTRI/2015/12/006450	Vanya C. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Sedation for gastrointestinal endoscopies in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/12/006450	Intervention ^a
2157	CTRI/2018/03/012482	Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Evaluation of pretreatment with three different types of drugs in providing relief. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012482	Intervention ^a
2158	CTRI/2018/03/012590	Vardhman Mahavir MC. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: A clinical trial on comparison of Ketamine-Propofol combination with or without Fentanyl for sedation in children undergoing surgeries below the umbilicus under spinal anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012590	Intervention ^a
2159	CTRI/2020/04/024559	Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparative Evaluation Of two different drugs With Peripheral Nerve Blocks For Split Skin Grafting From Lower Limbs In Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024559	Intervention ^a
2160	CTRI/2019/02/017467	Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare injection of drugs (ketamine, levobupivacaine or a combination of both ketamine and levobupivacaine) given under the skin before the surgery for removing	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		uterus in providing pain relief after surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017467	
2161	CTRI/2020/10/028497	Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To know which of the two drugs ketamine or dexamethasone are better in reducing sore throat in patients after undergoing surgery in complete unconsciousness if they are nebulized with either of the drugs before surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/10/028497	Intervention ^a
2162	IRCT2016021826630N1	Vice chancellor for reasearch of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison Between Efficacy and Side Effects of Intravenous and Intramuscular Ketamine for Sedation of 1 to 6 Years Old Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016021826630N1	Intervention ^a
2163	IRCT2017030132837N1	Vice chancellor for research Iuoms. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of the effect of Ketamine and Dexamethasone in combination with Lidocaine on the onset and duration of Axillary block in soft tissue surgery of forearm and hand. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017030132837N1	Intervention ^a
2164	IRCT201608157013N12	Vice chancellor for reaserch TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of intraoperative magnesium and ketamine combination on postoperative pain after abdominal hysterectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201608157013N12	Intervention ^a
2165	IRCT2015112525235N1	Vice Chancellor for Reseach of Shahid Beheshti University of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of anesthetic drugs to create deep sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015112525235N1	Intervention ^a
2166	IRCT201103255764N2	Vice chancellor for research. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effects of peritonsillar injection of ketamine or tramadol on the post tonsillectomy pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201103255764N2	Intervention ^a
2167	IRCT201102055764N1	Vice chancellor for research. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Which drug is better for reducing injection pain and hypotention & bradycardia due to propofol injection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201102055764N1	Intervention ^a
2168	IRCT2012102311225N1	Vice chancellor for research Tuoms. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the effect of preoperative Ketamine gargle with Benzidamine on the rate of sore throat after general anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012102311225N1	Intervention ^a
2169	IRCT2012112811597N1	Vice chancellor for research AJUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Analgesia of Fentanyl and Ketamine during Propofol Injection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012112811597N1	Intervention ^a
2170	IRCT2013022012539N1	Vice chancellor for research AJUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Analgesic effects of subcutaneous of low dose Ketamine before and after cesarean section	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013022012539N1	
2171	IRCT2014031316976N1	Vice chancellor for research AJUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison effect of Propofol-Fentanyl with Propofol-Ketamine for sedation in patients undergoing ERCP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014031316976N1	Intervention ^a
2172	IRCT2013021912531N1	Vice chancellor for research AJUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of analgesic effect of intra-articular and peri-articular injection of morphine and ketamine compound following arthrotomy surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013021912531N1	Intervention ^a
2173	IRCT2016031027007N1	Vice chancellor for research AJUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the effect of intranasal ketamine hydrochloride and intravenous morphine sulfate on pain severity of patients with upper or lower limbs fracture. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016031027007N1	Intervention ^a
2174	IRCT2014111119902N1	Vice chancellor for research AJUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The Analgesic Effects Of Ketamine- Methylprednisolone versus Methyl Prednisolone in Knee Osteoarthritis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014111119902N1	Intervention ^a
2175	IRCT2014030116119N2	Vice chancellor for research AJUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The Effect Of Midazolam, Ketamine, Isoflurane And Remifentanyl On Postoperative Pain After Rhinoplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014030116119N2	Intervention ^a
2176	IRCT20180530039917N1	Vice Chancellor for Research AJUoMSAI. 2018 Jul 16. WHO ICTRP: Comparison of ketamine and dexmedetomidine in a reduction of shoulder dislocation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180530039917N1	Intervention ^a
2177	IRCT20180523039805N1	Vice Chancellor for Research AJUoMSAI. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Compare the efficacy of intranasal ketamine and intravenous fentanyl in patients with kidney pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180523039805N1	Intervention ^a
2178	IRCT2016071328912N1	Vice chancellor for Research and Technology IAUoS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effects of propofol and ketamine-propofol on hemodynamic changes and recovery time in patients under cataract surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016071328912N1	Intervention ^a
2179	IRCT2015013012642N12	Vice Chancellor for Research and Technology of Tehran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of anesthetic drugs on blood pressure and heart rate changes in patients with diagnostic angiography. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015013012642N12	Intervention ^a
2180	IRCT2015090513364N2	Vice Chancellor for Research and Technology SBUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Doing sedation in paediatric. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015090513364N2	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2181	IRCT2015010612642N9	Vice Chancellor for Research and Technology Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Sedative effect of ketamine, midazolam and oral chloral hydrate in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015010612642N9	Intervention ^a
2182	IRCT2015122225660N1	Vice chancellor for research AUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: analgesic effect of intravenous ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015122225660N1	Intervention ^a
2183	IRCT2016032320258N6	Vice Chancellor For Research AUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Compare intravenous anesthetic agents to provide fast-acting in minor orthopedic surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016032320258N6	Intervention ^a
2184	IRCT2017031923559N9	Vice chancellor for research AUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Compare the Ketofol and Sodium thiopental in General anesthesia patients undergoing dilatation and curettage. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017031923559N9	Intervention ^a
2185	IRCT2016122520258N20	Vice chancellor for research AUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison effect of Topical Dexmedetomidine Infiltration with ?Subcutaneous Ketamine on postoperative Pain in surgery general anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016122520258N20	Intervention ^a
2186	IRCT2016091320258N10	Vice Chancellor For Research AUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of Dexamethasone- Ketamine and Dexmedetomidine ?for prevention of postoperative nausea and vomiting during and ?after cesarean section under spinal anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016091320258N10	Intervention ^a
2187	IRCT2014053117927N1	Vice chancellor for research Auoms. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of Ketofol with Ketamine for procedural sedation and analgesia in emergency department. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014053117927N1	Intervention ^a
2188	IRCT2015062222867N1	Vice Chancellor for Research BUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparing the effects of two anesthesia maintenance regime on hemodynamic parameters during anesthesia and postoperative complications. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015062222867N1	Intervention ^a
2189	IRCT2015030921397N1	Vice chancellor for research HUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Assessment of effect of intravenous ketamine in suicidal ideas among patients with major depressive disorder in comparison with control group. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015030921397N1	Intervention ^a
2190	IRCT2017082935979N1	Vice chancellor for research in Qazvin university of medical sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparing the analgesic effect of intrathecal Sufentanil with intravenous Acetaminophen in combination with low-dose Ketamine on labor pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017082935979N1	Intervention ^a
2191	IRCT2015042512848N2	Vice chancellor for research IUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Brain activity during sedation under tow anesthesia regimes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015042512848N2	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2192	IRCT2017071935187N1	Vice chancellor for research IUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of analgesic effects of intravenous infusion of Lidocaine and Ketamine on acute pain after elective laparotomy surgery in patients of two groups of purpose and control. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017071935187N1	Intervention ^a
2193	IRCT2015052922468N1	Vice chancellor for research IUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluation of effectiveness of nebulized Ketamin in treatment of asthma attack. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015052922468N1	Intervention ^a
2194	IRCT2015111825121N1	Vice chancellor for research IUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The Comparison of different dosage of ketamine - propofol (ketofol) for Procedural Sedation and Analgesia for Orthopedic injuries in Rasoul-Akram ,Hafte-Tir and Firouzgar Emergency Department:a Randomized,Prospective,Double-Blind Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015111825121N1	Intervention ^a
2195	IRCT2013020512369N1	Vice chancellor for research IUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of Nitrous Oxide in comparison to Oxygen combined with Fentanyl on the staying time and pain reduction in renal colic patients at Emergency room. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013020512369N1	Intervention ^a
2196	IRCT2015092614779N2	Vice chancellor for research JUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of intravenous ketamine on shivering after tonsillectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015092614779N2	Intervention ^a
2197	IRCT201605171310N10	Vice chancellor for research KUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the effectiveness of burn drugs on controlling pain of burn patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201605171310N10	Intervention ^a
2198	IRCT2014062412789N5	Vice Chancellor for Research KUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Ketamine efficacy on succinylcholine induced myalgia in outpatient surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014062412789N5	Intervention ^a
2199	IRCT2016060528283N1	Vice Chancellor for research Mazandaran University of Medical Sciences.. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of the effects of ketamine, magnesium sulfate and nesdonal on propofol injection pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016060528283N1	Intervention ^a
2200	IRCT2014071218454N1	Vice Chancellor for Research MUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: A comparative clinical study of sedative effects of intravenous and intramuscular Ketamin in pediatric patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014071218454N1	Intervention ^a
2201	IRCT2017041221480N6	Vice chancellor for research MUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparing effects of morphine and ketamine on pain relief. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017041221480N6	Intervention ^a
2202	IRCT201305099229N2	Vice Chancellor for Research MUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of hemodynamic changes following propofol. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201305099229N2	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2203	IRCT201511014780N8	Vice Chancellor for Research MUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Postoperative sore throat (PST) after use of a laryngeal mask airway. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201511014780N8	Intervention ^a
2204	IRCT2017031229801N2	Vice chancellor For Research Of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the analgesic effect of nebulized fentanyl and infusion of ketamine for pain management in patients with long bone fractures in a clinical trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017031229801N2	Intervention ^a
2205	IRCT2016040627258N1	Vice chancellor For Research Of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of ketamine and ondansetron for prevention of shivering after surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016040627258N1	Intervention ^a
2206	IRCT138812223520N2	Vice chancellor for research of Arak University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of ketamine on hemodynamics and recovery time of propofol sedation for cataract surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138812223520N2	Intervention ^a
2207	IRCT138905024440N1	Vice Chancellor for Research of Dental School IUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: A comparison of anesthetic efficacy of combined local anesthetic and ketamine in patients with irreversible pulpitis in the posterior mandibular teeth. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138905024440N1	Intervention ^a
2208	IRCT2017012232100N1	Vice Chancellor for Research of Gonabad University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: A comparison of dexamethasone, pethidine and ketamine in the prevention of postoperative shivering. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017012232100N1	Intervention ^a
2209	IRCT201503266280N6	Vice Chancellor For Research OF Guilan University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The Comparison Between Two Drug Ketamine and Propofol On Cognition After ECT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201503266280N6	Intervention ^a
2210	IRCT2015061514668N4	Vice Chancellor for research of Ilam University of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The Comparison Effect of Propofol and Ketamine On complications after Cesarean Section under Spinal Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015061514668N4	Intervention ^a
2211	IRCT2015111024979N1	Vice Chancellor for research of Iran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison efficacy of morphine with low dose intravenous ketamine in patient with musculoskeletal trauma injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015111024979N1	Intervention ^a
2212	IRCT201008314224N6	Vice chancellor for research of Isfahan faculty of dentistry. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparative evaluation of partial saturation of peripheral blood in two intravenous sedation methods (Midazolam+fentanyl) & (midazolam+ketamine) for implant surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201008314224N6	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2213	IRCT2016030726950N1	Vice Chancellor for Research of Isfahan University Of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of the two drugs(Sodium Thiopental or Ketamine) duration and after ECT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016030726950N1	Intervention ^a
2214	IRCT201103114365N7	Vice chancellor for research of Mazandaran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of the Hemodynamic Changes of two regimens propofol + ketamin and thiopental Na + ketamin with etomidate during anesthesia induction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201103114365N7	Intervention ^a
2215	IRCT201207184365N14	Vice chancellor for research of Mazandaran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of the Hemodynamic parameters of two regimens propofol-ketamin & etomidate during anesthesia induction in low EF CABG patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201207184365N14	Intervention ^a
2216	IRCT2017042333615N1	Vice Chancellor for research of Shahid Beheshti University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Control of shivering after surgery in addicted patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017042333615N1	Intervention ^a
2217	IRCT138904264392N1	Vice Chancellor for research Qazvin University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of insensibility and imobility of lidocaine with ketamine and lidocaine in Intravenous block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138904264392N1	Intervention ^a
2218	IRCT201104236256N1	Vice chancellor for research QUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the effect of topical ketamine,morphine and lidocaine spray on post operative pain in tonsillectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104236256N1	Intervention ^a
2219	IRCT2016122726971N2	Vice Chancellor For Research Rafsanjan University Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect Of Ketamin On Postpartum Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016122726971N2	Intervention ^a
2220	IRCT2016030926983N1	Vice chancellor for research SBUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of oral administration versus intramuscular Ketamine, Midazolam, Atropine combination on sedation in pediatric dentistry. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016030926983N1	Intervention ^a
2221	IRCT2015052015620N5	Vice chancellor for research SBUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Pain management in patients with limb fractures. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015052015620N5	Intervention ^a
2222	IRCT201101293468N4	Vice chancellor for research SSUoMSaHS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The investigation of hemodynamic effects of intravenous Ketamine after spinal anaesthesia for caesarean section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201101293468N4	Intervention ^a
2223	IRCT2014102319640N1	Vice chancellor for research TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: A Comparison of Opioid Ö-Free Anesthesia with Conventional Balanced Anesthesia in Reducing Post-Operative Nausea and Vomiting in patients undergoing transurethral resection of bladder tumor or transurethral resection of prostate surgery: An RCT	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014102319640N1	
2224	IRCT201504251764N3	Vice chancellor for research TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Ketamine for pediatrics pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201504251764N3	Intervention ^a
2225	IRCT2013110415276N1	Vice chancellor for research TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of lamotrigine in relapse prevention following intravenous ketamine in depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013110415276N1	Intervention ^a
2226	IRCT201509143773N14	Vice chancellor for research TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Reduction of post-operative pain using intravenous acetaminophen, ketamine and tramadol in open renal surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201509143773N14	Intervention ^a
2227	IRCT2016062726328N2	Vice chancellor for research TUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of Low \hat{O} 'dose ketamine to prevent hypotension due to positioning after induction of general anesthesia in lumbar discectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016062726328N2	Intervention ^a
2228	IRCT2015111325025N1	Vice chancellor for research TUoMS. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: The Comparison between Propofol-Ketamine with Sodium Thiopental-Fentanyl effectiveness in Adult Procedural Sedation and Analgesia in Shariati, Sina and Imam-Khomeini Emergency Departments. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015111325025N1	Intervention ^a
2229	IRCT2013072911676N2	Vice chancellor for Research TUoMSaHS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of midazolam-fentanyl versus propofol-ketamine sedation for peribulbar nerve block. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013072911676N2	Intervention ^a
2230	IRCT2017041233381N1	Vice chancellor for research ZUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the effect of intravenous analgesia by fentanyl versus ketamine in patients undergo coronary heart surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017041233381N1	Intervention ^a
2231	IRCT2017082829414N3	Vice chancellor for research ZUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effects of Propofol and Ketofol (Ketamine-Propofol mixture) on Emergence Agitation in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017082829414N3	Intervention ^a
2232	IRCT2016112224606N2	Vice chancellor for research MUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of propofol and fentanyl with propofol and ketamine in sedation and analgesia in trauma patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016112224606N2	Intervention ^a
2233	IRCT2014121520320N1	Vice Chancellor of Ahvaz Jondishapour University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of topical injection of tramadol, ketamine and lidocaine on post-tonsillectomy pain, nausea and vomiting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014121520320N1	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2234	IRCT2015013012642N13	Vice Chancellor of Research of Arak University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of anesthetic agents on electroshock In patients with treatment-resistant major depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015013012642N13	Intervention ^a
2235	IRCT2016030626927N1	Vice President of Research IN Iran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Evaluate and compare the analgesic effect of morphine combined with different low dose of ketamine , as compared to morphine in trauma patients admitted to the emergency department with acute , moderate to severe pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016030626927N1	Intervention ^a
2236	IRCT2016101411662N11	Vice-Chancellery of Research and Technology. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the effect of propofol and ketamine on the incidence of emergence cough. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016101411662N11	Intervention ^a
2237	IRCT2016070211662N10	Vice-Chancellery of Research and Technology. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the effect of the intravenous ketamine versus lidocaine in decreasing severity of pain in opioid addicted patients undergoing orthopedic surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016070211662N10	Intervention ^a
2238	IRCT2015111611662N8	Vice-Chancellery of Research and Technology. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of oral mixture of midazolam and ketamin with oral mixture of meperidine and chloral hydrate on calmness and post operative pain in pediatric tonsillectomy surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015111611662N8	Intervention ^a
2239	IRCT201204087695N2	vice-chancellor for research Quoms. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the Effects of Lidocaine Versus Ketamine Wound Infiltration on Postoperative Pain in Inguinal Herniorrhaphy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201204087695N2	Intervention ^a
2240	IRCT201012224923N1	vice-chancellor for Research BUOMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of ketamine, ondansetron and mepredine in preventing post anesthesia shivering. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201012224923N1	Intervention ^a
2241	IRCT201104236254N1	Vice-chancellor for research of Qazvin University of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison the effect of intranasal midazolam versus different doses of intranasal ketamine in reducing preoperative pediatric anxiety. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104236254N1	Intervention ^a
2242	IRCT201410319014N46	Vice-chancellor for Research the Technology HUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of oral ketamine versus placebo on pain relief in patients with renal colic. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201410319014N46	Intervention ^a
2243	IRCT201402179014N25	Vice-chancellor for Research the Technology HUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of intravenous ketamine plus paracetamol versus intravenous paracetamol alone on postoperative pain, nausea and vomiting after pediatric	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		adenotonsilectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201402179014N25	
2244	IRCT2016043012251N3	Vice-chancellor for Research the Technology HUoMS. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of intravenous injection of midazolam ,midazolam- ketamine and ketamine on reduce prevalence of post spainal sheivering. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016043012251N3	Intervention ^a
2245	IRCT201110254923N3	Vice-chancellor Of Research Babol University Of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: comparison of ketamine, Doxapram and mepredine in preventing post anesthesia shivering. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201110254923N3	Intervention ^a
2246	IRCT201605144923N7	Vice-Chancellor of Research Babol University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Ketamine and Ondansetrone in reducing propofol injection pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201605144923N7	Intervention ^a
2247	IRCT201410187752N6	Vice-chancellor of research of Babol University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Comparison of analgesic and sedative effect of combined propofol plus fentanyl and propofol plus ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201410187752N6	Intervention ^a
2248	CTRI/2018/12/016744	Vidisha B. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: To compare the effect of preoperative Ketamine, Aspirin and Normal saline gargles on sore throat after oral endo tracheal intubation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016744	Intervention ^a
2249	EUCTR2006-000767-28-AT	Vienna Medical University. 2016 Nov 14. WHO ICTRP: Standardisierte Verlaufsbeobachtung von Patienten mit intrathekalem S(+)-Ketamin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000767-28-AT	Population
2250	NCT00300794	Vilnius University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effects of Ketamine On Precipitated Opioid Withdrawal Under General Anaesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00300794	Intervention ^a
2251	ACTRN12616001491459	Vinay G. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Ketamine in Acute Behavioural Disturbance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001491459	Intervention ^a
2252	NCT02734940	Virginia Commonwealth University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Multimodal Analgesia in Cardiac Surgery (Pilot Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734940	Intervention ^a
2253	CTRI/2019/07/020133	VMMC and Safdarjung Hospital New Delhi. 2020 Dez 2. WHO ICTRP: Comparison of recovery profile in children using two different intravenous anaesthetic agents in infraumbilical surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020133	Intervention ^a
2254	NCT03054103	Wake Forest University Health Sciences. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Sedation Methods During Cataract Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054103	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2255	NCT00205712	Washington University School of Medicine. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Prevention of N-methyl-D-aspartate (NMDA) Antagonist-induced Psychosis in Kids. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00205712	Population
2256	NCT02761330	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Cognitive Recovery After Electroconvulsive Therapy and General Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761330	Population
2257	NCT02430818	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparing Ketamine and Morphine in the Treatment of Acute Fracture Pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430818	Intervention ^a
2258	NCT01988922	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: CYP2B6 Polymorphisms in Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988922	Intervention ^a
2259	NCT04227704	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine to Prevent PPD After Cesarean. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04227704	Population
2260	NCT01669642	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Find the Dose of Rapidly Administered Ketamine for Brief Painful Procedures in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01669642	Population
2261	NCT01690988	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Prevention of Delirium and Complications Associated With Surgical Treatments Multi Center Clinical Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01690988	Population
2262	NCT01179009	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Treatment Resistant Depression (Pilot). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01179009	Population
2263	NCT04504175	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: Ketamine for Older Adults Pilot. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04504175	Intervention ^a
2264	NCT01371110	Wayne Goodman MD. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intravenous Ketamine in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371110	Population
2265	NCT02294162	Western GH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pain Relief for Submucosal Resection of Nasal Septum in Adults Does Ketamine Have a Pre-Emptive Effect?. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294162	Intervention ^a
2266	EUCTR2014-005656-26-NL	Westfriesgasthuis. 2015 Dez 7. WHO ICTRP: Pilot-study with Amitriptyline 10% and Ketamine 10% creme in neuropatic pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005656-26-NL	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2267	NCT03528512	William BH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: IN Ketamine vs IN Midazolam and Fentanyl for Laceration Repair. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528512	Intervention ^a
2268	NCT04365985	William BH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Immunomodulation Using Naltrexone and Ketamine for COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04365985	Population
2269	NCT03290963	William VB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Lithium Versus Placebo in Adults With Treatment-Resistant Depression Who Are Receiving Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290963	Population
2270	ISRCTN22914223	Wilmer Eye Institute (. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Comparison of the effects of sevoflourane and ketamine on intraocular pressure (IOP) in healthy patients and patients with glaucoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22914223	Intervention ^a
2271	EUCTR2006-000714-20-AT	Wolfgang J. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Klinische Studie zum Einfluss einer postoperativen Verabreichung von (S)-(+)-Ketamin auf das Schmerzempfinden nach gro ßen chirurgischen Eingriffen - Ketanest [®] -S-Schmerz-Studie. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000714-20-AT	Population
2272	NCT04548973	Women's Hospital School Of Medicine Zhejiang University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Esketamine for Analgesia During Cesarean Section. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548973	Population
2273	NCT03194594	Wonkwang University Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Dexamethasone and Ketamine on Change of Postoperative Mood. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194594	Population
2274	EUCTR2006-002495-18-GB	Wrightington WaLNT. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: The use of ketamine in combination with midazolam for the induction of conscious sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). - Alternative sedation in endoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002495-18-GB	Intervention ^a
2275	ChiCTR2000038071	Wuxi Xishan PH. 2020 Nov 24. WHO ICTRP: Esketamine combined with pregabalin prevent chronic pain after thoracoscopy: a randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038071	Population
2276	ChiCTR2000038124	Wuxi Xishan PH. 2020 Nov 24. WHO ICTRP: The effect of esketamine combined with pregabalin on chronic pain after breast cancer surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038124	Population
2277	ChiCTR2000037996	Wuxi Xishan PH. 2020 Dez 7. WHO ICTRP: Prevention of hyperalgesia after laparoscopic total hysterectomy with esketamine and parecoxib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037996	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2278	NCT03152955	Xiangya Hospital of Central South University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Postoperative Analgesia in Patients With Microvascular Decompression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03152955	Intervention ^a
2279	ChiCTR2000034676	Xinxiang Central Hospital of Henan Province. 2020 Jul 20. WHO ICTRP: Comparison of Dexmedetomidine and esketamine in preventing restlessness during awake period in children undergoing tonsillectomy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034676	Population
2280	NCT00690170	Yale University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Nicotinic Modulation of Schizophrenia-like Information Processing Deficits in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00690170	Intervention ^a
2281	NCT02675530	Yale University. 2016 Feb 15. WHO ICTRP: Parallel Effects of Schizophrenia and N-methyl-D-aspartate (NMDA) Antagonism. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02675530	Intervention ^a
2282	NCT02083926	Yale University. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: Ketamine Infusion for Social Anxiety Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083926	Intervention ^a
2283	NCT02282891	Yale University. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Compare the Effect of Propofol vs. 'Ketofol' on Hemodynamic Stability During Induction of General Anesthesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02282891	Intervention ^a
2284	NCT01349231	Yale University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Ketamine Infusion for Obsessive-Compulsive Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01349231	Intervention ^a
2285	NCT00611897	Yale University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: N-acetylcysteine and NMDA Antagonist Interactions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00611897	Intervention ^a
2286	NCT02289248	Yale University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Cognitive Behavioral Therapy in Prolonging the Antidepressant Effects of Intravenous Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289248	Intervention ^a
2287	NCT00588952	Yale University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ketamine/Placebo Family History Positive Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00588952	Intervention ^a
2288	NCT01691092	Yale University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: PET Imaging of mGluR5 With Drug Challenge. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691092	Intervention ^a
2289	NCT01600885	Yale University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: The Effects of Ketamine and Guanfacine on Working Memory in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01600885	Intervention ^a
2290	NCT03367533	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4- Isoxazole Propionic Acid Receptor Components of the Anti-Depressant Ketamine	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Response. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367533	
2291	NCT03842800	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Characterizing Clinical and Pharmacological Neuroimaging Biomarkers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03842800	Intervention ^a
2292	NCT03027362	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Cognitive Therapy to Sustain the Antidepressant Effects of Intravenous Ketamine in Treatment-resistant Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03027362	Intervention ^a
2293	NCT02037035	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Examining The Effect Of Ketamine On Glutamate/Glutamine Cycling. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02037035	Intervention ^a
2294	NCT02487485	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Examining the Impact of Sirolimus on Ketamine's Antidepressant Effects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487485	Intervention ^a
2295	NCT02734602	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Imaging SV2A in Mood Disorders. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734602	Population
2296	NCT02727998	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intensive 7-day Treatment for PTSD Combining Ketamine With Exposure Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02727998	Population
2297	NCT01551329	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Depression and Alcohol Dependence. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01551329	Population
2298	NCT01209845	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Low Mood States in the ER. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209845	Intervention ^a
2299	NCT03889756	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine for Severe Adolescent Depression: Intermediate-term Safety and Efficacy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03889756	Intervention ^a
2300	NCT03395314	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine in Borderline Personality Disorder. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395314	Intervention ^a
2301	NCT02579928	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketamine Infusion for Adolescent Depression and Anxiety. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579928	Population
2302	NCT00700076	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pilot Study of ORG 25935 Modulation of Ketamine-induced Behavioral and Cognitive Effects in Healthy Male Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00700076	Intervention ^a
2303	NCT04613453	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Reducing Adolescent Suicide Risk: Safety, Efficacy, and Connectome Phenotypes of Intravenous	Intervention ^a

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613453	
2304	NCT04199468	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: THC and Ketamine Effects in Humans: Relation to Neural Oscillations and Psychosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04199468	Intervention ^a
2305	NCT02708849	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Sustained Effects of Ketamine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02708849	Intervention ^a
2306	NCT01768767	Yale University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Trial of Ketamine and Lithium Therapy in Bipolar Depression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768767	Intervention ^a
2307	NCT04399070	Yan Q. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of S-ketamine for Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy (ECT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04399070	Population
2308	IRCT201701237745N5	Yasuj University of Medical Science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of ketamine and remifentanyl on stress and level of blood sugar intra-operation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201701237745N5	Intervention ^a
2309	IRCT2017101636822N1	Yazd Shahid Sadoughi University Of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of Ketamine on post operation pain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017101636822N1	Intervention ^a
2310	IRCT20200513047418N1	Yazd University of Medical Sciences. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Evaluation of the effect of ketamine and bupivacaine combination on shoulder pain after gallbladder surgery by laparoscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200513047418N1	Intervention ^a
2311	IRCT20200809048341N1	Yazd University of Medical Sciences. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Comparison of ketamine /propofol Versus ketamine/Thiopental in Procedural Sedational analgesia for Reduction of Anterior Shoulder Dislocation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200809048341N1	Intervention ^a
2312	IRCT20201028049179N1	Yazd University of Medical Sciences. 2020 Nov 30. WHO ICTRP: Compression of intranasal ketamine, intranasal fentanyl adjunct to intravenous ketorolac on renal colic pain relief. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20201028049179N1	Intervention ^a
2313	NCT02022488	Yeditepe University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Sevoflurane Induced Emergence Agitation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02022488	Intervention ^a
2314	NCT01394406	Yonsei University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of Ketamine Added to Intravenous Patient-controlled Analgesia on Postoperative Pain, Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Lumbar Spinal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01394406	Intervention ^a
2315	NCT02154438	Yonsei University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine Infusion on Lumbar Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154438	Intervention ^a

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
2316	NCT01855581	Yonsei University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Incidence and Nature of Adverse Events During Pediatric Sedation for MRI/CT in One Korean University Hospital: Retrospective Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855581	Intervention ^a
2317	NCT03273231	Yonsei University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine on Immune Function and Prognosis in Patients Undergoing Colorectal Cancer Resection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273231	Intervention ^a
2318	NCT03462836	Yonsei University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Effects of Optimizing Post-operative Pain Management With Multi Modal Analgesia on Immune Suppression and Oncologic Outcome in Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462836	Population
2319	ACTRN12613001036707	Yoon LO. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Randomised prospective, double-blinded study comparing the effectiveness of administering morphine patient controlled analgesia (PCA) to morphine and ketamine PCA for patients undergoing a total knee replacement. . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001036707	Intervention ^a
2320	ACTRN12616001522404	Yusheng Y. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Does ketamine improve the quality of sedation of intranasal dexmedetomidine premedication in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001522404	Intervention ^a
2321	NCT04399226	Yuzuncu Yil University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dexmedetomidine-Propofol and Ketamine-Propofol During Upper Gastrointestinal System Sedation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04399226	Intervention ^a
2322	NCT03885427	Zagazig University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Analgo-Sedative Effects Of Oral, Or Nebulized Ketamine In Pre-schoolers Undergoing Elective Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03885427	Population
2323	NCT03729973	Zagazig University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparing Efficacy Preoperative Nebulized: Ketamine , Mgspo4 ,and Lidocaine In Attenuating Endotracheal Sore Throat. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729973	Population
2324	NCT04452383	Zagazig University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: f Adding Ketamine to Propofol For Drug-induced Sleep Endoscopy in Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04452383	Population
2325	NCT04525274	Zagazig University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intraperitoneal Dexmedetomidine Versus Ketamine With Bupivacaine For Postoperative Analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04525274	Intervention ^a
2326	NCT04621526	Zagazig University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Monitored Anesthesia Care: Dexmedetomidine-Ketamine Versus Dexmedetomidine- Propofol For Chronic Subdural	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Hematoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04621526	
2327	NCT04018157	Zagazig University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Single Bolus Dose of Ketodex Versus Ketofol For Prevention Of Emergence Agitation In Adults Undergoing Nasal Surgeries. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04018157	Population
2328	IRCT20171229038132N1	Zahedan University of Medical Sciences. 2018 Mrz 26. WHO ICTRP: Comparison the effect of drugs in patients with renal colic. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171229038132N1	Intervention ^a
2329	IRCT20180507039569N1	Zahedan University of Medical Sciences. 2018 Jun 18. WHO ICTRP: Pediatric procedural sedation and analgesia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180507039569N1	Intervention ^a
2330	IRCT20180708040396N1	Zahedan University of Medical Sciences. 2018 Sep 11. WHO ICTRP: Comparison of the effect of oral Midazolam and Ketamine as a sedative in children requiring radiologic action. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180708040396N1	Intervention ^a
2331	ACTRN12616001351404	Zenith Technology Corp Ltd. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A single and multiple dose safety and tolerability study of oral ketamine in healthy volunteer and patients with a history of depression or anxiety. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001351404	Intervention ^a
2332	ACTRN12618001135202	Zenith Technology Corporation Limited. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Comparative bioavailability assessment between 4 x 60 mg R107 tablets administered orally and 0.5mg/kg ketamine IV infusion over 40 minutes in healthy male and female participants under fasting conditions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001135202	Intervention ^a
2333	ACTRN12618001133224	Zenith Technology Corporation Limited. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Comparative bioavailability assessment between R107 tablet and 60 mg ketamine IV solution administered orally in healthy male and female participants under fasting conditions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001133224	Intervention ^a
<p>a: In einem der Selektion vorgeschalteten Filtervorgang wurden Einträge noch vor der Selektion mit Grund „Intervention“ ausgeschlossen, wenn diese keinerlei Hinweise auf eine Studie mit dem Eutomer [(S) (+) Enantiomer] aufzeigten. (vgl. Abschnitt 4.2.3). Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-259 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-259 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-259 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUI3001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung</p> <p>Primäres Ziel</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin 84 mg im Vergleich zu intranasalem Placebo zusätzlich zum umfassenden Standard of Care (SOC) bei der Reduktion der Symptome einer Major Depressive Disorder (MDD), einschließlich Suizidgedanken, bei Studienteilnehmern, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, gemessen mittels Veränderung des Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)-Gesamtscore gegenüber Baseline 24 Stunden nach der ersten Dosisgabe.</p> <p>Sekundäres Ziel</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Schwere der Suizidalität, gemessen mittels Clinical Global Impression-Severity of Suicidality-Revised (CGI-SS-R) Version 24 Stunden nach der ersten Dosisgabe.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Remission einer MDD (definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12) 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Symptome von MDD, bewertet durch den MADRS-Gesamtscore 4 Stunden nach erster Dosisgabe an Tag 1 und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Schwere der Suizidalität, gemäß CGI-SS-R 4 Stunden nach erster Dosisgabe an Tag 1 und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo zum Ende der Suizidalität, gemessen gemäß einem Score von 0 (normal, gar nicht suizidgefährdet) oder 1 (zweifelhaft suizidgefährdet) des CGI-SS-R 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion des unmittelbaren Suizidrisikos, gemäß Clinical Global Impression-Imminent Suicide Risk (CGI-SR-I) 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • Untersuchung des Einflusses von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo auf die folgenden patientenrelevanten Konzepte bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hoffnungslosigkeit gemessen gemäß Beck Hopelessness Scale (BHS) ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life (EuroQol) Group, 5-Dimension, 5-Level (EQ-5D-5L) Instruments ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Quality of Life in Depression Scale (QLDS) ○ Therapiezufriedenheit gemäß Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) ○ patientenberichtete Suizidalität gemäß Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT) einschließlich Modul 5 Mein Risiko, Frage 3 (patientenberichtete Häufigkeit von Suizidgedanken) • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von intranasalem Esketamin während der doppelblinden Behandlungsphase und Follow-up Phase,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit besonderer Aufmerksamkeit auf folgende Beurteilungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mögliche Auswirkungen auf Suizidgedanken und Verhalten gemäß SIBAT ○ An Tagen der Dosisgabe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auswirkung auf Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung im Blut ▪ Auswirkung auf Aufmerksamkeit und Sedierung gemäß der Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) Scale ▪ Therapiebedingte dissoziative Symptome gemäß Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS) • Untersuchung der Pharmakokinetik von intranasalem Esketamin. <p>Explorative Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Symptome der MDD, gemäß MADRS-Gesamtscore und der Remissionsrate bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90). • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Schwere der Suizidalität, gemäß CGI-SS-R bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90). • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion des unmittelbaren Suizidrisikos, gemäß CGI-SR-I bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90). • Untersuchung des Einflusses von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) auf die folgenden patientenrelevanten Konzepte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hoffnungslosigkeit (BHS) ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L) ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) ○ Therapiezufriedenheit des Studienteilnehmers (TSQM-9) • Untersuchung der Auswirkung von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo auf das SIBAT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Modul 3 Meine Gedanken zurzeit bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo, gemäß Healthcare Resource Use Questionnaire (HRUQ) bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) einschließlich 30-tägiger und 60-tägiger Wiederaufnahme und Besuchen in der Notaufnahme im Zusammenhang mit MDD und Suizidalität. • Untersuchung, ob Konzentrationen vor der Behandlung oder eine Veränderung in MDD-bezogenen Biomarkern nach der Behandlung (z. B. Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Immunsystemaktivierung, Wachstumsfaktoren, metabolische Marker) mit dem klinischen Ansprechen oder Nichtansprechen korrelieren, gemessen gemäß MADRS nach intranasaler Verabreichung von Esketamin. <p>Hypothese</p> <p>Zusätzlich zum umfassenden SOC ist intranasales Esketamin 84 mg, intranasalem Placebo bei der schnellen Reduktion der Symptome der MDD, einschließlich Suizidgedanken, gemessen mittels Veränderung des MADRS-Gesamtscores gegenüber Baseline 24 Stunden nach der ersten Dosisgabe, bei Studienteilnehmern, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, überlegen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomisiert • Zuteilungsverhältnis: 1:1 • Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer • Stratifizierung der Randomisierung: Nach Studienzentrum und nach SOC Antidepressiva (AD) Behandlung (gemäß Beurteilung des Prüfarztes entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers). <p>Verblindung: doppelblind und Verblindung der Endpunkterheber</p> <p>Studienhorizont: 3 Studienphasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (innerhalb von 48 Stunden vor Tag 1 der intranasalen Dosis der Studienmedikation)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • doppelblinde Behandlungsphase (25 Tage) • Follow-up Phase (65 Tage) <p>Design: parallel, zweiarstig, aktivkontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Datum des Ursprungsprotokolls 08.12.2016</p> <p>Amendment 1 (07.04.2017)</p> <p>Allgemeiner Grund des Amendments ist die Überarbeitung basierend auf eingegangenen Kommentaren während einer initialen „Voluntary Harmonisation Procedure“ Beurteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Textes, um die Dauer der Hospitalisierung zu ändern, ohne dass es einer Diskussion mit dem Sponsor bedarf, und um klarzustellen, dass kürzere oder längere Hospitalisierungen lokaler Praxis folgen sollten. • Hinzufügung eines Remote Kontaktes an Tag 35 mit Bewertungen, die gemäß des überarbeiteten Time and Events Schedule durchgeführt werden, um ein Monitoring zweimal wöchentlich für die ersten zwei Wochen (Tage 28, 32, 35 und 39) nach Behandlung mit der Studienmedikation, sicherzustellen. • Revision der Ausschlusskriterien zur expliziten Spezifizierung einer detaillierten Liste wichtiger ausschließender Gesundheitszustände (Revision der Ausschlusskriterien Nr. 6 und 7). • Hinzufügung von Text zur Hervorhebung, dass Studienteilnehmer nur dann an der Studie teilnehmen dürfen, sofern sie die angemessene Fähigkeit haben, ihre Einwilligung zu geben und nachdem sie vollumfänglich die potenziellen Risiken, Vorteile und potenziellen unerwünschten Ereignisse (UE) der Studie verstanden haben. <p>Amendment 2 (20.04.2017)</p> <p>Allgemeiner Grund für das Amendment ist die Aktualisierung und/oder Klarstellung von Protokollinhalt basierend auf den Rückmeldungen, die während der Aktivitäten zur Studieninitiierung erhalten wurden:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Revision des Ausschlusskriteriums Nr. 5 zur Klarstellung, welche potenziellen Studienteilnehmer von der Teilnahme an der Studie aufgrund von Substanz- oder Alkoholmissbrauchsstörung ausgeschlossen werden. • Modifizierung des Textes bezüglich des Abbruchs der Studienbehandlung, um hinzuzufügen, dass, wenn sich der Rechtsstatus eines Studienteilnehmers während der Studie ändert und die Teilnahme des Studienteilnehmers nicht länger als freiwillig betrachtet werden kann, er/sie von der Studienbehandlung abgesetzt wird. • Modifizierung des Textes bezüglich des Abbruchs der Studienbehandlung, um eine Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung als ein Beispiel für einen Sicherheits- oder Verträglichkeitsgrund, der in einem Abbruch der Studienbehandlung resultiert, einzuschließen. • Revision des Ausschlusskriteriums Nr. 8, um klarzustellen, welche Studienteilnehmer aufgrund von positiven Urintestergebnissen ausgeschlossen werden. • Revision des Ausschlusskriteriums Nr. 13, um klarzustellen, dass Studienteilnehmer, die vorher in dieser Studie oder in dieser Population einer anderen Studie des Sponsors (SUI3002 und SUI2001) eingeschlossen waren, von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen werden. • Hinzufügung von Text, um genauer zu beschreiben, wie die Effektgröße von 0,45 des MADRS-Gesamtscores (24 Stunden nach der ersten Dosisgabe) bei der Bestimmung der Stichprobengröße berechnet wurde. • Revision der statistischen Methoden, um hinzuzufügen, dass zusammenfassende Statistiken nach Studienzentrum für den primären Wirksamkeitsendpunkt zur Verfügung gestellt wird. • Revision der statistischen Methoden, um zu bestätigen, dass Behandlungsunterschiede mittels des Hodges-Lehman Schätzers für sekundäre Zielkriterien geschätzt werden. • Hinzufügung von Text, um darzulegen, welche zusammenfassenden (deskriptiven) Statistiken für kontinuierliche Variablen und kategorische Variablen verwendet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Revision der statistischen Methoden, um Beschreibungen der Konfidenzintervalle für Behandlungsunterschiede basierend auf einem Analysis of Covariance (ANCOVA) Modell, Mixed Modell Repeated Measures (MMRM) und einem nichtlinearer Mixed-Effects Modell-Analysen, hinzuzufügen. • Klarstellung des Time and Events Schedule, um anzumerken, dass der Remote Kontakt an Tag 90 für Studienteilnehmer, welche während der doppelblinden Behandlungsphase und solchen, welche während der Follow-up Phase abgebrochen haben, derselbe ist. • Hinzufügung von Text, um darzulegen, dass Studienteilnehmer auf die Einnahme von Alkohol innerhalb von 24 Stunden vor und nach jeder intranasalen Behandlungssitzung verzichten sollen. • Revision des Textes, um das Vorgehen bezüglich der Erhebung des HRUQ klarzustellen. • Korrektur des Textes, der die Bewertung der Pulsoxymetrie und des MOAA/S beschreibt, um akkurat zu beschreiben, wann diese Daten erhoben werden. • Revision zur Klarstellung der Einschränkung des Trinkens vor Verabreichung der intranasalen Studienmedikation. • Revision des Textes, um darauf hinzuweisen, dass Bewertungen von Biomarkern in dieser Studie nicht als optional zu betrachten sind. • Revision zur Klarstellung des Vorgehens zur Erhebung von Informationen zum Menstruationszyklus. • Revision des Textes, um das Vorgehen zur Beurteilung der klinischen Laboruntersuchungen und Elektrokardiogramm (EKG)-Aufzeichnungen klarzustellen. • Revision des Textes zur Klarstellung und Konsistenz. • kleinere Fehler werden vermerkt. <p>Amendment 3 (08.02.2018) Allgemeiner Grund für das Amendment ist:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der Interimsanalyse vom Protokoll der Studie SUI3001, um sicherzustellen, dass die Studie eine ausreichende Anzahl an Studienteilnehmern aus den wichtigen globalen Regionen/Ländern hat, die zur Unterstützung der weltweiten Zulassung bei Gesundheitsbehörden benötigt werden. • Änderung der Bewertung von Modul 3 Meine Gedanken zurzeit des SIBAT von einem sekundären auf ein exploratives Zielkriterium, da Modul 3 nicht speziell als separater klinischer Endpunkt konzipiert wurde. • Modifizierung in Abbildung 1, um mit dem Zeitplan des Screeningverfahrens vor der ersten Dosisgabe im Time and Events Schedule konsistent zu sein. • Modifizierung des Ausschlusskriteriums Nr. 8, um klarzustellen, welche potenziellen Studienteilnehmer nicht von der Teilnahme an der Studie aufgrund von positiven Screeningtests auf verschriebene Psychostimulanzien, die während der Studie erlaubt sind, auszuschließen sind. • Aktualisierung des Textes bezüglich der Darstellung der Daten zur Nasenuntersuchung. • kleinere Fehler werden vermerkt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Jeder potenzielle Studienteilnehmer muss alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der/die Studienteilnehmer/in muss ein Mann oder eine Frau im Alter von 18 bis einschließlich 64 Jahre sein. 2. der/die Studienteilnehmer/in muss die Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5te-Edition) (DSM-5)-Diagnosekriterien für MDD ohne psychotische Symptome erfüllen, basierend auf einer klinischen Bewertung und durch das Mini International Psychiatric Interview (MINI) bestätigt. 3. der/die Studienteilnehmer/in muss gegenwärtige Suizidgedanken mit Handlungsabsicht haben, bestätigt durch die Antwort „Ja“ auf Frage B3 des MINI [(auch nur einen Augenblick) daran gedacht, sich selbst zu schädigen, weh zu tun oder sich selbst zu verletzen: mindestens mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gewissen Absicht oder einem gewissen Bewusstsein, dass Sie daran sterben könnten; oder an Selbstmord gedacht (d. h. daran, sich umzubringen?) und auf Frage B10 des MINI [beabsichtigt, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?].</p> <p>Hinweis: Die Antwort auf B3 muss sich auf die Gegenwart beziehen, wohingegen die Antwort auf B10 die vergangenen 24 Stunden widerspiegeln kann. Sofern der Screening-Zeitraum länger als 24 Stunden ist, muss die Bewertung von B3 und B10 des MINI vor Randomisierung wiederholt werden, um die Eignung zu bestätigen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. nach Meinung des Prüfarztes ist die akute psychiatrische Hospitalisierung aufgrund des unmittelbaren Suizidrisikos des Studienteilnehmers klinisch gerechtfertigt. 5. der/die Studienteilnehmer/in hat einen MADRS-Gesamtscore > 28 vor Dosisgabe an Tag 1 6. als Bestandteil der SOC Behandlung, stimmt der Studienteilnehmer zu für einen empfohlenen Zeitraum von 5 Tagen nach Randomisierung (kann kürzer oder länger sein, sofern nach Meinung des Prüfarztes klinisch gerechtfertigt) freiwillig hospitalisiert zu werden, und verschriebene nicht im Rahmen dieser Studie zu untersuchende AD Therapie(n) mindestens für die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) einzunehmen. 7. der/die Studienteilnehmer/in muss in der Lage sein, den Anweisungen Folge zu leisten sowie die Verabreichung der intranasalen Medikation selbst durchzuführen. 8. der/die Studienteilnehmer/in muss medizinisch stabil sein, basierend auf körperlicher Untersuchung, medizinischer Vorgeschichte, Vitalzeichen und 12-Kanal EKG durchgeführt beim Screening. Sofern es Auffälligkeiten gibt, darf der Studienteilnehmer nur dann eingeschlossen werden, wenn der Prüfarzt die Auffälligkeiten als nicht klinisch signifikant beurteilt. Diese Feststellung muss im Originaldokument des Studienteilnehmers eingetragen und durch den Prüfarzt abgezeichnet werden. <p>Hinweis: Die Studienteilnehmer, die sich von einem kürzlichen Selbstmordversuch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erholen, sind möglicherweise geeignet, sofern sie medizinisch stabil sind.</p> <p>9. der/die Studienteilnehmer/in muss medizinisch stabil sein, basierend auf klinischen Labortests, die durch das lokale Labor beim Screening durchgeführt wurden. Sofern die Ergebnisse der Serumchemie, der Hämatologie oder der Urinanalyse außerhalb der Normbereiche liegen, kann ein Studienteilnehmer nur eingeschlossen werden, wenn der Prüfarzt die Abnormalitäten oder die Abweichungen von der Norm als nicht klinisch signifikant bewertet. Diese Feststellung muss im Originaldokument des Studienteilnehmers eingetragen und durch den Prüfarzt abgezeichnet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ beiläufige ausschließende Laborwerte („beiläufig“ bezieht sich auf duplizierte Ergebnisse von einer getrennt analysierten Blutprobe beim Zentrallabor, welche verfügbar werden, nachdem der Studienteilnehmer die Ein- und Ausschlusskriterien basierend auf den lokalen Laborwerten erfüllt hat) werden in Einzelfallbetrachtung gehandhabt, um zu bestimmen, ob der Studienteilnehmer von der Studie zurückgezogen werden sollte. <p>10. Verhütungsmethoden von Männern und Frauen sollten konsistent mit lokalen Regularien bzgl. der Verhütungsmethoden für Teilnehmer klinischer Studien sein.</p> <p>Vor Randomisierung muss eine Frau entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. nicht gebärfähig sein, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ▪ postmenopausal (> 45 Jahre mit Amenorrhoe für mindestens 12 Monate), dauerhaft sterilisiert (Verfahren des bilateralen Tubenverschlusses/der Tubenligatur, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Ovariektomie); oder anderweitig unfähig sein, schwanger zu werden. b. gebärfähig sein <u>und</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine hochwirksame Verhütungsmethode ausüben (Versagensrate < 1%/Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung) <p>Zu den Beispielen einer hochwirksamen Verhütungsmethode zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benutzer-unabhängige Methode:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gestagenbasierte Verhütungsimplantate zur Ovulationshemmung; Spirale; Hormonspirale; vasktomierter Partner; sexuelle Abstinenz (sexuelle Abstinenz wird nur dann als hochwirksame Methode angesehen, wenn sich vom heterosexuellen Geschlechtsverkehr während der gesamten Risikozeit, die mit der Studienmedikation verbunden ist, enthalten wird. Die Reliabilität sexueller Abstinenz muss in Bezug zur Studiendauer und dem präferierten und gewöhnlichen Lebensstil eines Studienteilnehmers bewertet werden).</p> <p>- Benutzer-abhängige Methode: Kombinierte (Östrogen- und gestagenbasierte) hormonelle Verhütung verbunden mit der Ovulationshemmung: oral, intravaginal und transdermal; gestagenbasierte hormonelle Verhütung verbunden mit der Ovulationshemmung: oral und injizierbar.</p> <p><i>Die Versagensrate in der alltäglichen Anwendung kann abweichend sein von der Versagensrate unter konsequenter und korrekter Anwendung. Die Anwendung sollte im Einklang mit den lokalen Regularien hinsichtlich der Anwendung von Verhütungsmethoden bei Teilnehmern an klinischen Studien sein.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zustimmen, eine hochwirksame Methode über den gesamten Studienverlauf und für mindestens 6 Wochen nach der letzten Dosierung der Studienmedikation anzuwenden. <p>Hinweis: Wenn sich die Gebärfähigkeit oder das Schwangerschaftsrisiko nach Studienbeginn ändert (z. B. wird eine nicht-heterosexuell aktive Frau aktiv), muss eine Frau eine hochwirksame Verhütungsmethode beginnen, wie im Verlauf der Einschlusskriterien beschrieben.</p> <p>11. eine gebärfähige Frau muss beim Screening einen negativen Urinschwangerschaftstest haben.</p> <p>12. während der Studie (d. h. ab Tag 1 der doppelblinden Phase) und für mindestens einen Spermatogenesezyklus (definiert als ca. 90 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, muss ein Mann, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist,</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ eine hochwirksame Verhütungsmethode aus der obigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auflistung (siehe angegebene Beispiele zu hochwirksamen Verhütungsmethoden für weibliche Studienteilnehmer), mit seiner weiblichen Partnerin, ausüben</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ein Kondom verwenden, wenn seine Partnerin schwanger ist ○ einverstanden sein, auf eine Samenspende zu verzichten. <p>Hinweis: Wenn sich die Gebärfähigkeit nach Studienbeginn ändert, muss der weibliche Partner eines männlichen Studienteilnehmers eine hochwirksame Verhütungsmethode, wie oben beschrieben, beginnen.</p> <p>13. die Studienteilnehmer müssen bereit und fähig sein, die Verbote und Restriktionen, die im Protokoll spezifiziert sind, einzuhalten.</p> <p>14. jeder Studienteilnehmer muss eine Informed Consent Form (ICF) unterzeichnen, welche zeigt, dass er oder sie den Zweck der Studie und die Abläufe, die für die Studie erforderlich sind, versteht, und bereit ist, an der Studie teilzunehmen.</p> <p>Hinweis: Die Studienteilnehmer mit akuter Alkoholintoxikation sollten nicht gescreent werden (aber können gescreent werden, wenn sie nüchtern sind).</p> <p>15. jeder Studienteilnehmer muss ein separates ICF unterzeichnen, wenn er oder sie damit einverstanden ist, eine optionale Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Probe für die Forschung (wo lokale Regularien dies erlauben) zur Verfügung zu stellen. Die Ablehnung der Einwilligung für eine optionale DNA-Forschungsprobe führt nicht zum Ausschluss des Studienteilnehmers von der Studienteilnahme.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Jeder potenzielle Studienteilnehmer, der eines der folgenden Kriterien erfüllt, wird von der Studienteilnahme ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der/die Studienteilnehmer/in hat eine aktuelle DSM-5 Diagnose einer bipolaren Störung (oder zugehöriger Erkrankungen), antisoziale Persönlichkeitsstörung oder Zwangsstörung. 2. der/die Studienteilnehmer/in erfüllt gegenwärtig eines der DSM-5 Kriterien für eine Borderline-Persönlichkeitsstörung. <ol style="list-style-type: none"> 2.1. die Studienteilnehmer, die die vollständigen DSM-5 Kriterien für eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Borderline-Persönlichkeitsstörung nicht erfüllen aber wiederkehrende suizidale Gesten, Bedrohungen oder sich selbst-verstümmelndes Verhalten aufweisen, sollten auch ausgeschlossen werden.</p> <p>3. der/die Studienteilnehmer/in hat eine aktuelle klinische Diagnose von Autismus, Demenz oder geistiger Behinderung.</p> <p>4. der/die Studienteilnehmer/in hat eine aktuelle oder vorherige DSM-5 Diagnose einer psychotischen Störung oder MDD mit psychotischen Symptomen.</p> <p>5. Kriterium modifiziert durch Amendment 2</p> <p>5.1. der/die Studienteilnehmer/in erfüllt die DSM-5 Schweregradkriterien für eine mittelgradige oder schwere Substanz- oder Alkoholmissbrauchsstörung (mit Ausnahme von Nikotin oder Koffein) innerhalb von 6 Monaten vor Screening.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ eine Vorgeschichte (Lebenszeit) von Ketamin, Phencyclidin, Lysergsäurediethylamid, oder 3, 4-Methylenedioxy-Methamphetamin Halluzinogen-bezogene Missbrauchsstörung ist ausschließend. <p>6. Kriterium modifiziert durch Amendment 1</p> <p>6.1. der/die Studienteilnehmer/in hat einen der folgenden Zustände:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen und Symptome einer Leber- oder Niereninsuffizienz ○ klinisch signifikante kardiale (einschließlich instabiler koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, Tachyarrhythmie und kürzlichem Myokardinfarkt) oder vaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, endokrine (einschließlich unkontrollierter Schilddrüsenüberfunktion), neurologische (einschließlich aktuelle oder Vorgeschichte von Krampfanfällen mit Ausnahme von unkomplizierten Fieberkrämpfen in der Kindheit ohne Folgeerkrankung), hämatologische, rheumatologische oder metabolische (einschließlich schwerer Dehydratation/Hypovolämie) Erkrankung. <p>7. Kriterium modifiziert durch Amendment 1</p> <p>7.1. der/die Studienteilnehmer/in hat unkontrollierte Hypertonie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(systolischer Blutdruck > 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg) trotz Diät, Bewegung oder einer stabilen Dosis einer blutdrucksenkenden Therapie für mindestens 2 Wochen bei Screening; oder jede hypertensive Krise in der Vorgeschichte.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ die Studienteilnehmer mit Zuständen, in welchen die Erhöhung des Blutdrucks ein ernstes Risiko sein kann (einschließlich instabiler Herzinsuffizienz, schwerer kardiovaskulärer Erkrankung, kürzlicher Hirnverletzung, erhöhtem Hirndruck/intrakranielle Raumforderung, intrakranieller Blutung oder akutem Schlaganfall, unbehandeltem Glaukom oder perforierender Augenverletzung) sind ausschließend. ○ ein abnormaler Blutdruckwert beim Screening kann einmalig, nach 5-minütiger Entspannung, für die Eignung des Studienteilnehmers wiederholt werden. An Tag 1 der doppelblinden Phase vor Randomisierung, ist ein in Rückenlage oder in halb-Rückenlage systolischer Blutdruck > 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg ausschließend. <p>8. Kriterium modifiziert durch Amendment 2</p> <p>8.1. der/die Studienteilnehmer/in hat ein positives Urintestergebnis(se) für Phenyklidin, Kokain oder Amphetamin (einschließlich Amphetamin, Methamphetamin, und 3, 4-Methylendioxy-Methamphetamin) beim Screening.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ die Studienteilnehmer mit positivem Test aufgrund der angemessenen Verwendung von verschriebenen Opiaten, Benzodiazepinen oder Barbituraten können für die Studienteilnahme nach klinischer Beurteilung geeignet sein. Zudem können Studienteilnehmer mit einem positiven Test auf ohne Verschreibung angewendete Opiate, Benzodiazepine oder Barbiturate nach klinischer Beurteilung und in Abstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, als geeignet berücksichtigt werden. Studienteilnehmer mit bekannter Heroineinnahme sollten von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studie ausgeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ die Studienteilnehmer mit positivem Test aufgrund von Opiaten, Benzodiazepinen oder Barbituraten eingenommen bei einem Selbstmordversuch (z. B. Überdosis) können für die Studienteilnahme nach klinischer Beurteilung und in Abstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, geeignet sein. <p>8.2. Kriterium modifiziert durch Amendment 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ die Studienteilnehmer mit einem positiven Testergebnis aufgrund von verschriebenen Psychostimulantien (z. B. Amphetamin, Methylphenidat), die während der Studie in Einklang mit Attachment 1 erlaubt sind, sind für die Studienteilnahme geeignet. <p>9. der/die Studienteilnehmer/in hat eine Vorgeschichte einer malignen Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Screening (Ausnahme sind Plattenepithel- und Basalzellkarzinom der Haut und Karzinom in situ des Gebärmutterhalses oder Tumorerkrankung, die, nach Ansicht des Prüfarztes, in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, als mit geringem Risiko eines Rezidivs, betrachtet wird).</p> <p>10. der/die Studienteilnehmer/in hat eine anatomische oder medizinische Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Abgabe oder Aufnahme der intranasalen Studienmedikation behindern kann.</p> <p>11. der/die Studienteilnehmer/in hat bekannte Allergien, Überempfindlichkeit, Intoleranz oder Kontraindikationen gegenüber Esketamin oder Ketamin oder seiner Hilfsstoffe (Informationen hierzu finden sich in der Investigators Brochure for Esketamin, Summary of Product Characteristics, US prescribing information).</p> <p>12. der/die Studienteilnehmer/in hat eine verbotene Therapie(n) eingenommen wie in Abschnitt 8 (Prestudy and Concomitant Therapy) und Attachment 1 angemerkt.</p> <p>13. Kriterium modifiziert durch Amendment 2</p> <p>13.1. der/die Studienteilnehmer/in hat ein Prüfpräparat (einschließlich Esketamin, Ketamin oder Prüfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives zu untersuchendes Medizinprodukt innerhalb von 60 Tagen vor der geplanten ersten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosisgabe der Studienmedikation angewendet oder ist gegenwärtig in eine Interventionsstudie eingeschlossen oder war vorher in dieser Studie eingeschlossen oder in einer anderen Studie dieser Population des Sponsors (SUI3002 und SUI2001).</p> <p>14. die Studienteilnehmerin ist eine Frau, die schwanger ist, stillend ist oder die plant, schwanger zu werden, während sie in der Studie eingeschlossen ist oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>15. der/die Studienteilnehmer/in mit einer Situation oder einem Zustand, weshalb nach Ansicht des Prüfarztes die Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder, der die im Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, einschränkt oder verzerrt.</p> <p>16. der/die Studienteilnehmer/in ist ein/e Angestellter/e des Prüfarztes oder des Studienzentrums mit direkter Beteiligung an der beabsichtigten Studie oder anderen Studien unter der Leitung des Prüfarztes oder des Studienzentrums sowie Familienangehörige der Angestellten oder des Prüfarztes.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt in 49 Studienzentren in 10 Ländern (Bulgarien, Estland, Deutschland, Ungarn, Malaysia, Südafrika, Republik Korea, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten (US)).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Arm A: Intranasales Esketamin (84 mg) zweimal pro Woche für 4 Wochen in der doppelblinden Behandlungsphase im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) (SOC AD) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.</p> <p>Arm B: Intranasales Placebo zweimal pro Woche für 4 Wochen in der doppelblinden Behandlungsphase im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) (SOC AD) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium und Erhebungsmethode</p> <p>Primäres Zielkriterium ist die Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline (Tag 1, vor Dosisgabe) bis 24 Stunden nach erster Dosisgabe in der doppelblinden Behandlungsphase.</p> <p>Die MADRS wird während der Studie durch einen Endpunkterheber am Studienzentrum erhoben. Sofern möglich wurden sämtliche Maßnahmen unternommen, immer dieselben Endpunkterheber für die MADRS im jeweiligen Studienzentrum zu nutzen, um dieselben Studienteilnehmer über den Verlauf der Studie hinweg zu bewerten. Wenn dies nicht möglich war, wurden – nach Bedarf – die entsprechenden vorherigen Bewertungen überprüft und Rücksprache mit vorherigen Endpunkterhebern gehalten. Die MADRS ist ein arztbewertetes Erhebungsinstrument zur Messung des Schweregrads einer Depression und zur Erkennung von Veränderungen aufgrund einer AD Behandlung.</p> <p>Sekundäres Zielkriterium und Erhebungsmethode</p> <p>Sekundäres Zielkriterium ist die Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R gegenüber Baseline (Tag 1, vor Dosisgabe) 24 Stunden nach erster Dosisgabe in der doppelblinden Behandlungsphase.</p> <p>Andere sekundäre Zielkriterien und Erhebungsmethoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Remissionsrate (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ○ Veränderung des MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline 4 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) • CGI-SS-R: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung gegenüber Baseline 4 Stunden nach erster Dosisgabe und bis

		<p>zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Patienten, zum Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) zu 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ● CGI-SR-I: Veränderung gegenüber Baseline 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ● BHS: Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ● EQ-5D-5L: Veränderung der Dimensionsscores, des Gesundheitsstatusindex, der EQ-Visuellen Analogskala (VAS) und des Summscores gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ● QLDS: Veränderung gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ● TSQM-9: Domänenscores der Wirksamkeit, der Anwenderfreundlichkeit und der Gesamtzufriedenheit bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ● SIBAT Module 5 (Mein Risiko) und Module 7 (Klinischer Gesamteindruck): <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 (patientenberichtete Häufigkeit von Suizidgedanken) gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ○ Veränderung des SIBAT Modul 7 arztbewertete Häufigkeit von Suizidgedanken (FoST) gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ● Pharmakokinetik: Plasma-Esketamin und Noresketamin Konzentrationen werden zusammengefasst; Plasmakonzentrationen von Esketamin (und ggf. Noresketamin Konzentrationen) werden in einer Populationsanalyse einbezogen ● Sicherheitsendpunkte werden über den gesamten Verlauf der Studie untersucht: <ul style="list-style-type: none"> ○ Monitoring der therapiebedingten UE ○ Klinische Labortests, körperliche Untersuchung, Untersuchung der Nase, 12-Kanal EKG und Vitalparameter
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ SIBAT ○ an Dosierungstagen: MOAA/S, CADSS und Pulsoxymetrie <p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) ○ Remissionsrate (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) ○ Ansprechrate (mindestens 50 % Verbesserung gegenüber Baseline) zu 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90) ○ Veränderung der individuellen MADRS-Itemscores gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90) • CGI-SS-R <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) ○ Anteil an Patienten, zum Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • CGI-SR-I: Veränderung gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • BHS: Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • EQ-5D-5L: Veränderung der Dimensionsscores, des Gesundheitsstatusindex, der EQ-VAS und des Summenscores gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • QLDS: Veränderung gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • TSQM-9: Domänenscores bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • SIBAT Modul 2 (Mein Risiko), Modul 3 (Meine Gedanken zurzeit), Modul 7 (Klinischer Gesamteindruck), und Modul 8 (Klinische Beurteilung des optimalen Suizid-managements): <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des SIBAT Modul 2 (Mein Risiko) Gesamtscore gegenüber

		<p>Baseline zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des SIBAT Modul 3 (Meine Gedanken zurzeit) Gesamtscore gegenüber Baseline zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90) ○ Veränderung des SIBAT Modul 7 (Klinischer Gesamteindruck) – arztbewerteter FoST gegenüber Baseline zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) ○ Veränderung des SIBAT Module 7 (Klinischer Gesamteindruck) – Einschätzung des Langzeit-Suizidrisikos (CGI-SR-LT) gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90) ○ Veränderung des SIBAT Modul 8 (Klinische Beurteilung des optimalen Suizid-managements) gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90) <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS <ul style="list-style-type: none"> ○ Erinnerungszeitraum: 7 Tage: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe) ▪ Follow-up Phase: Tag 46, 53, 67, 90/bei frühzeitigem Studienaustritt sowie Remote Kontakt Tag 90 ○ Erinnerungszeitraum seit letzter Erhebung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. beim frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung und Remote Kontakt am Ende der doppelblinden Behandlungsphase ▪ Follow-up Phase: Tag 28 (Remote Kontakt), 32, 35 (Remote Kontakt) und 39 ○ Erinnerungszeitraum: 4 Stunden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (4 Stunden nach Dosisgabe) und 25 (4 Stunden nach Dosisgabe) ○ Erinnerungszeitraum: 24 Stunden): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 2 • SIBAT <ul style="list-style-type: none"> ○ Modul 1 Zu meiner Person
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe) ○ Modul 2 Mein Risiko <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 8, 15 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 90/bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Modul 3 Meine Gedanken zurzeit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Modul 4 Meine Handlungsschritte <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Modul 5 Mein Risiko <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Modul 6 Klinisches teil-strukturiertes Interview <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Modul 7 Klinischer Gesamteindruck (CGI-SS-R, CGI-SR-I, CGI-SR-LT, FoST) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 4, 8, 11, 15, 18,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt <ul style="list-style-type: none"> ○ Modul 8 Klinische Beurteilung des optimalen Suizid-managements <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 2, 8, 15 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 46, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt <ul style="list-style-type: none"> • BHS (Erinnerungszeitraum: 7 Tage) <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 8 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 46 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-5L <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 2, 11 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 46 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt <ul style="list-style-type: none"> • QLDS <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 2, 11 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 46 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt <ul style="list-style-type: none"> • TSQM-9 <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 15, und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 46 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (nach Dosisgabe) und 4 <ul style="list-style-type: none"> • therapiebedingte UE <ul style="list-style-type: none"> ○ zu jeder Zeit <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Labortests, körperliche und nasale Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Follow-up Phase: Tag 90/bei frühzeitigem Studienaustritt (nur körperliche Untersuchung) • 12-Kanal EKG <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (1 Stunde nach Dosisgabe), 8, und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt • Vitalparameter <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 40 Minuten, 1 Stunde und 1,5 Stunden nach Dosisgabe), 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 90/bei frühzeitigem Studienaustritt • MOAA/S und Pulsoxymetrie <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (alle 15 Minuten von vor Dosisgabe bis 1,5 Stunden nach Dosisgabe), 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 • CADSS <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 40 Minuten und 1,5 Stunden nach Dosisgabe), 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 • Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen (HRUQ) <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt und bei Entlassung ○ Follow-up Phase: Tag 53 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt • Biomarker <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 2, und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen von Amendment 3 (siehe Item 3b) fand eine Klarstellung statt, in welcher beschrieben wird, dass das Modul 3 Meine Gedanken zurzeit des SIBAT ein exploratives Zielkriterium ist. Diesbezüglich wurde die Bewertung von Modul 3 des SIBAT als Bestandteil der sekundären Zielkriterien geändert und ist nun Bestandteil der explorativen Zielkriterien. Grund hierfür ist, dass das Modul 3 nicht als alleinstehender Endpunkt entwickelt ist. Alle weiteren Änderungen, die sich nicht auf die Zielkriterien beziehen werden in Item 3b dargestellt.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Zur Bestimmung der Stichprobengröße wird eine Effektgröße von 0,45 im MADRS-Gesamtscore 24 Stunden nach der ersten Dosisgabe (Tag 2), einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Abbruch-Rate zu 24 Stunden von 5% angenommen.</p> <p>Ungefähr 112 Studienteilnehmer werden für die Randomisierung in jede Behandlungsgruppe benötigt, um eine 90%ige Power zu erreichen. Die Effektgröße, die für diese Kalkulation verwendet wird, basiert auf den Ergebnissen der Studie SUI2001, in welcher die Effektgröße für die Veränderung des MADRS-Gesamtscores gegenüber Baseline zu Tag 2 0,65 beträgt (mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen von -7,2 und einer gepoolten Standardabweichung von 11,02). Da die Studie SUI2001 eine Phase II Studie war, die in nur einem Land durchgeführt wurde, wird die Stichprobengröße für die Phase III Studie mittels einer kleineren Effektgröße von 0,45 bestimmt, um eine größere Variabilität zu erlauben, die für eine global durchgeführte Studie erwartet wird.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Interimsanalyse wurde aus den geplanten Analysen im Rahmen des Protokoll Amendment 3 (siehe Item 3b) entfernt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung erfolgt mittels eines Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • zentrale Randomisierung mittels IWRS • Studienteilnehmer werden in einem 1:1 Verhältnis in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. • Block-Randomisierung durch zufällige permutierte Blöcke (Blockgröße=4) • Stratifizierung der Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienzentrum ○ SOC AD Behandlung gemäß Beurteilung des Prüfarztes entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers (d. h. AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie); die SOC AD Behandlung wird vor der Randomisierung an Tag 1 festgelegt • das IWRS wird verwendet,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>um Studienteilnehmer nach dem Zufallsprinzip der Studienbehandlung zuzuordnen, das Studienmedikament zu verteilen und Dosisänderungen des Studienteilnehmers nachzuverfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ das IWRS legt einen eindeutigen Behandlungscode fest, welcher die Behandlungszuordnung und das passende Medikationsset für den Studienteilnehmer vorgibt. ○ außerdem wurde das IWRS verwendet, um den Bestand des Studienwirkstoffs effektiv zu verwalten, gleichzeitig gewährleistet es, dass niemand im Studienzentrum entblindet werden muss.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zentrale Randomisierung • die Randomisierung erfolgt mittels eines IWRS, um für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode festzulegen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet.
10	<p>Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zentrale Randomisierung mittels IWRS • Studienteilnehmer werden in einem 1:1 Verhältnis in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. • die Randomisierung ist ausgeglichen durch die Verwendung von zufällig permutierten Blöcken (Blockgröße = 4) und ist nach Studienzentrum und nach SOC AD Behandlung gemäß Beurteilung des Prüfarztes entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers (d. h. AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) stratifiziert.
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet*</p> <p>*Um das Risiko einer Entblindung der Behandlungszuordnung während der Studie zu minimieren, haben unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt. Kliniker, die die MADRS und den SIBAT durchgeführt haben, unterschieden sich von denen die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater der MADRS- und SIBAT-Bewertung durften</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen, daher haben sie die Studienteilnehmer nicht klinisch versorgt. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die kein MADRS und CGI-SS-R/SIBAT Rater waren. Die Einhaltung dieses Verfahrens wurde während der Studie überwacht und durchgesetzt.</p> <p>Die Randomisierung erfolgt mittels eines IWRS.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der intranasalen Studienmedikation sind die intranasalen Applikatoren von Esketamin und Placebo ununterscheidbar.</p> <p>Esketamin wird als klare, farblose intranasale Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt, welcher zwei Sprühstöße beinhaltet. Die Lösung enthält Esketaminhydrochlorid formuliert in Ethylendiamintetraessigsäure und Zitronensäure.</p> <p>Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose, intranasale Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt, welcher zwei Sprühstöße beinhaltet. Die Lösung enthält Wasser für Injektionszwecke mit einem Bitterstoff (Denatoniumbenzoat; Bitrex[®], 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit dem aktiven Wirkstoff zu simulieren. Zudem wird Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel hinzugefügt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen für die doppelblinde Behandlungsphase werden basierend auf dem Full Efficacy Analysis Set durchgeführt. Das Full Efficacy Analysis Set beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und die sowohl eine Baseline als auch eine post-Baseline Bewertung des MADRS-Gesamtscores oder des CGI-SS-R haben.</p> <p>Sicherheitsanalysen für die doppelblinde Behandlungsphase werden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt. Das Safety Analysis Set beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der doppelblinden Behandlungsphase erhalten haben.</p> <p>Analysen der Follow-up Phase werden sowohl für Wirksamkeits- als auch für Sicherheitsanalysen basierend auf dem Follow-up Analysis Set durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Follow-up Analysis Set ist definiert als alle Studienteilnehmer, die die doppelblinde Behandlungsphase beendet haben und entweder in die Follow-up Phase eingetreten sind oder Daten zu UE nach der doppelblinden Behandlungsphase liefern.</p> <p><u>Statistische Maße und Analysen der primären und sekundären Zielkriterien</u></p> <p><i>Primäres Zielkriterium:</i> <i>Veränderung des MADRS-Gesamtscores</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA-Modell mit Faktoren für Behandlung, Analysezentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline MADRS-Gesamtscore als kontinuierliche Kovariate • Bei MADRS-Gesamtscorewerten die früher als 24 Stunden nach erster Dosisgabe erhoben werden, aber keinen vorhandenen Wert zu 24 Stunden haben, wird der frühere Wert zu 24 Stunden haben, wird der frühere Wert zur Analyse verwendet (d. h. Last Observation Carried Forward (LOCF)) • Least Square Mean (LSM) für Behandlungseffekte • Punktschätzer und 95 %-Konfidenzintervall (KI), sowie p-Wert für Behandlungsdifferenzen • Deskriptive Statistik (N, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum) <p><i>Sekundäres Zielkriterium:</i> <i>Veränderung des CGI-SS-R</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rangabhängiges ANCOVA-Modell (für LOCF Daten) der Veränderung unter Berücksichtigung der Faktoren Behandlung, Analysezentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline CGI-SS-R (ohne Rangfolge) als Kovariate • LSM basierend auf ANCOVA-Modells der aktuellen Veränderung mit Faktoren für Behandlung, Analysezentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline CGI-SS-R (ohne Rangfolge) als Kovariate sowie und Hodges-Lehman Schätzer für Behandlungsdifferenzen • Punktschätzer und 95 %-KI für Behandlungsdifferenzen • Deskriptive Statistik (N, Median, Minimum und Maximum) <p><i>Weitere sekundäre und explorative Zielkriterien:</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Remission der MDD und Zeit bis zum Ende der Suizidalität:</i></p> <p>Schätzer der Behandlungsdifferenz in Anteilen und 95 %-KI Responder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schätzer der Behandlungsdifferenz in Anteilen und 95 %-KI <p><i>MADRS Einzelscore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung für die MADRS-Einzelscores zu jedem Zeitpunkt während der doppelblinden und Follow-up Phase • Deskriptive Statistik (N, Median, Minimum und Maximum) für die MADRS-Einzelscores und Veränderungen zu Baseline • Hodges-Lehmann Schätzer und 95%-KI für Behandlungsdifferenzen <p><i>Veränderung im MADRS-Gesamtscore über die Zeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA-Modell mit Behandlung, Zentrum und SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) als Faktoren und Baselinewert als Kovariate • Zusätzlich für die Veränderung gegenüber Baseline zu Tag 25 und Tag 90: MMRM-Modell mit Baseline MADRS-Gesamtscore als Kovariate und Behandlung, Zentrum, SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie), Tag und Tag*Behandlungs-Interaktion als feste Effekte sowie ein zufälliger Teilnehmereffekt • Zusätzlich für die Veränderung gegenüber Baseline zu Tag 25 und Tag 90: Punktschätzer und 95 %-KI für Behandlungsdifferenzen <p><i>CGI-SR-I</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik (N, Median, Minimum und Maximum) • Hodges-Lehman Schätzer und 95 %-KI für Behandlungsdifferenzen <p><i>Veränderung des CGI-SS-R über die Zeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung für den CGI-SS-R Score und Veränderungen zu Baseline zu jedem Zeitpunkt während der doppelblinden und Follow-up Phase • Deskriptive Statistik für die CGI-SS-R Scores und Veränderungen zu Baseline • Hodges-Lehmann Schätzer und 95%-KI für Behandlungsdifferenzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA-Modell zu Veränderungen zu Baseline (für LOCF-Daten und beobachtete Fälle) <p><i>Zeit bis zum Ende der Suizidalität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung für den CGI-SS-R Score und Veränderungen zu jedem Zeitpunkt während der doppelblinden und Follow-up Phase • Schätzer der Behandlungsunterschiede als Anteil und 95 %-KI <p><i>BHS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber Baseline über die Zeit im BHS-Gesamtscore mittels MMRM • ANCOVA-Modell (für beobachtete Fälle und LOCF-Daten) mit Faktoren für Behandlung, Zentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline MADRS-Gesamtscore als Faktoren und Baselinewert als Kovariate • LSM und 95 %-KI für Behandlungsdifferenzen • Deskriptive Statistik (N, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) <p><i>EQ-5D-5L</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik für Dimensionsscores, gewichteten EQ-5D Gesundheitsstatusindex, VAS und Summenscore • Häufigkeitsverteilung für individuelle Dimensionsantworten nach Behandlungsgruppe für die doppelblinde Behandlungsphase und Follow-up Phase <p><i>QLDS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber Baseline über die Zeit im QLDS-Gesamtscore analysiert basierend auf Daten beobachteter Fälle mittels MMRM • ANCOVA-Modell (für beobachtete Fälle und LOCF-Daten) mit Faktoren für Behandlung, Zentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline MADRS-Gesamtscore als Faktoren und Baselinewert als Kovariate • LSM und 95 %-KI für Behandlungsdifferenzen • Deskriptive Statistik (N, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) <p><i>TSQM-9</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik (N, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) <i>SIBAT (Modul 2, Modul 3, Modul 5 Question 3, Modul 7 FoST, CGI-SR-LT und Modul 8)</i> • Häufigkeitsverteilungen während doppelblinder Behandlungsphase und Follow-up Phase (Modul 5 Frage 3, Modul 7 FoST, CGI-SR-LT und Modul 8) • Deskriptive Statistik der Scores für Modul 5 Frage 3, Modul 7 FoST, CGI-SR-LT und Modul 8, sowie für Gesamtscores von Modul 3 und Modul 2 und die Veränderungen gegenüber Baseline
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen (ANCOVA-basiert)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (Mann, Frau) • ethnische Zugehörigkeit (weiß, schwarz, asiatisch, anders) • Altersgruppe (18-34 Jahre, 35-54 Jahre, 55-64 Jahre) • Region (Nordamerika, Europa, Asien) • Land (Bulgarien, Estland, Deutschland, Ungarn, Malaysia, Republik Korea, Südafrika, Spanien, Taiwan, US) • Baseline MADRS-Gesamtscore (\leq/$>$ Median) • SOC AD Behandlung wie randomisiert (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) • Vorausgegangener Suizidversuch gemäß SIBAT vor Baseline (ja, nein) (Modul 1: „Ich habe einen oder mehr Versuche unternommen, meinem Leben ein Ende zu setzen“) • Suizidversuch innerhalb des letzten Monats vor Baseline (ja, nein) <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Zur Überprüfung der Robustheit der primären Analyse und der MMRM Ergebnisse ist eine Jump to Reference sowie eine delta-adjustierte multiple Imputationsmethode (einschließlich einer Tipping Point Analyse) geplant, falls mehr als 5 % der Daten fehlen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Definition Item 5 (Arm A und B) a) Gesamt: n = 226 A: n = 114 B: n = 112 b) Gesamt: n = 225 A: n = 113 B: n = 112 c) Gesamt: n = 224 A: n = 112 B: n = 112
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Studie abgebrochen – Doppelblinde Behandlungsphase <u>Gesamt:</u> n = 31 A: n = 12 B: n = 19 <i>Gründe für den Studienabbruch</i> <u>UE:</u> A: n = 5 B: n = 5 <u>Abbruch durch Teilnehmer:</u> A: n = 2 B: n = 6 <u>fehlende Wirksamkeit:</u> A: n = 1 B: n = 6 <u>Anderer:</u> A: n = 3 B: n = 1 <u>Änderung von einer freiwilligen in eine unfreiwillige Hospitalisierung:</u> A: n = 1 B: n = 0 <u>Lost to Follow-up:</u> A: n = 0 B: n = 1 Studie abgebrochen – Beim Übergang aus der doppelblinden Behandlungsphase in die Follow-up Phase <u>Gesamt:</u> n = 3 A: n = 1 B: n = 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Gründe für den Studienabbruch</i></p> <p><u>Abbruch durch Teilnehmer:</u> A: n = 0 B: n = 1</p> <p><u>Lost to Follow-up:</u> A: n = 1 B: n = 1</p> <p>Studie abgebrochen – Follow-up Phase</p> <p><u>Gesamt:</u> n = 28 A: n = 17 B: n = 11</p> <p><i>Gründe für den Studienabbruch</i></p> <p><u>UE:</u> A: n = 2 B: n = 0</p> <p><u>Abbruch durch Teilnehmer:</u> A: n = 9 B: n = 5</p> <p><u>Lost to Follow-up:</u> A: n = 3 B: n = 3</p> <p><u>Andere:</u> A: n = 2 B: n = 3</p> <p><u>Tod:</u> A: n = 1 B: n = 0</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 29.06.2017 Studienende: 18.12.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AD: Antidepressiva, ANCOVA: Analysis of Covariance, BHS: Beck Hopelessness Scale, ca.: circa, CADSS: Clinician Administered Dissociative States Scale, CGI-SR-I: Clinical Global Impression-Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Einschätzung des Langzeit-Suizidrisikos, CGI-SS-R: Clinical Global Impression-Severity of Suicidality-Revised, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, d. h.: das heißt, DNA: Desoxyribonukleinsäure, DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, etc.: etcetera, EKG: Elektrokardiogramm, EQ-5D-5L: European Quality of Life-5-Dimension 5-Level, EuroQol: European Quality of Life, FoST: Häufigkeit von Suizidgedanken, ggf: gegebenenfalls, HRUQ: Healthcare Resource Use Questionnaire, ICF: Informed Consent Form, IWRS: Interactive Web Response System, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LSM: Least Square Mean, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder (Major Depression), mg: Milligramm, MINI: Mini International Psychiatric Interview, ml: Milliliter, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, MOAA/S: Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation, n: Anzahl Studienteilnehmer, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SOC: Standard of Care, TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, UE: unerwünschte(s) Ereignis(s), US: United States, VAS: visuelle Analogskala, z. B.: zum Beispiel</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

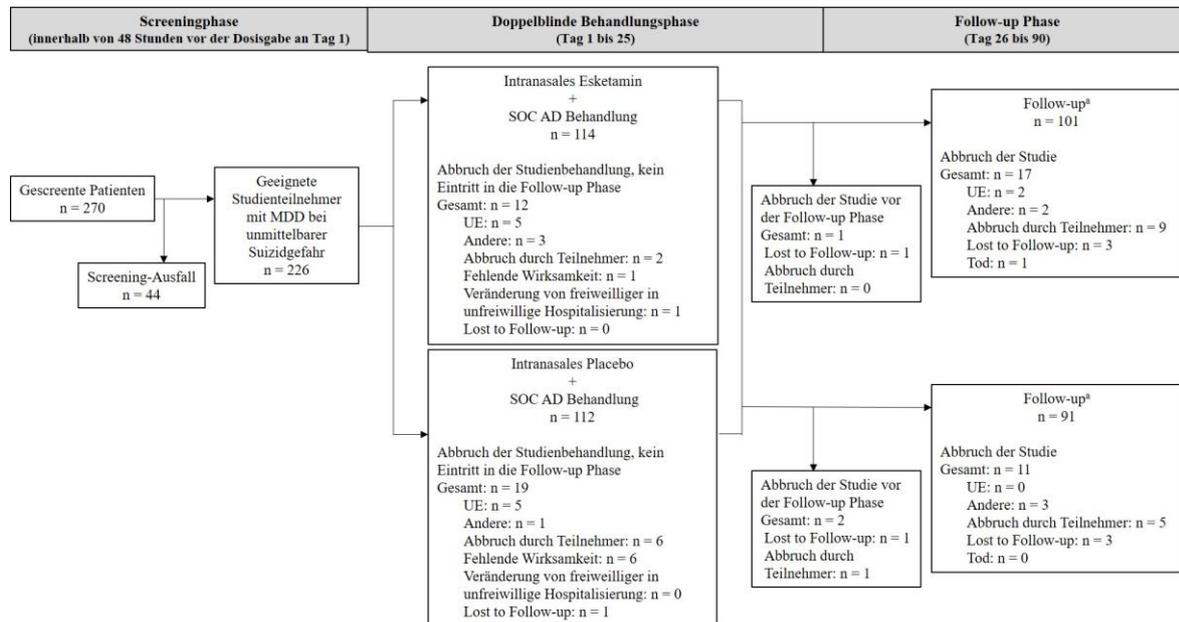


Abbildung 4-237: Patientenfluss der Studie SUI3001

a: Studienteilnehmer, die die Follow-up Phase betreten oder Daten zu UE nach der doppelblinden Behandlungsphase liefern.

AD: Antidepressiva, MDD: Major Depressive Disorder, n: Anzahl Studienteilnehmer, SOC: Standard of Care, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-260 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUI3002

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung</p> <p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin 84 mg im Vergleich zu intranasalem Placebo zusätzlich zum umfassenden Standard of Care (SOC) bei der Reduktion der Symptome einer Major Depressive Disorder (MDD), einschließlich Suizidgedanken, bei Studienteilnehmern, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, gemessen mittels Veränderung des Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)-Gesamtscore gegenüber Baseline 24 Stunden nach der ersten Dosisgabe.</p> <p>Sekundäres Ziel</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Schwere der Suizidalität, gemessen mittels Clinical Global Impression-Severity of Suicidality-Revised (CGI-SS-R) Version 24 Stunden nach der ersten Dosisgabe.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Remission einer MDD (definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12) 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Symptome von MDD, bewertet durch den MADRS-Gesamtscore 4 Stunden nach erster Dosisgabe an Tag 1 und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Schwere der Suizidalität, gemäß CGI-SS-R 4 Stunden nach erster Dosisgabe an Tag 1 und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo zum Ende der Suizidalität, gemäß einem Score von 0 (normal, gar nicht suizidgefährdet) oder 1 (zweifelhaft suizidgefährdet) des CGI-SS-R

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion des unmittelbaren Suizidrisikos, gemäß Clinical Global Impression-Imminent Suicide Risk (CGI-SR-I) 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • Untersuchung des Einflusses von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo auf die folgenden patientenrelevanten Konzepte bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hoffnungslosigkeit gemessen gemäß Beck Hopelessness Scale (BHS) ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand gemäß European Quality of Life (EuroQol) Group, 5-Dimension, 5-Level (EQ-5D-5L) Instruments ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Quality of Life in Depression Scale (QLDS) ○ Therapiezufriedenheit gemäß Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) ○ patientenberichtete Suizidalität gemäß Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT) einschließlich Modul 5 Mein Risiko, Frage 3 (patientenberichtete Häufigkeit von Suizidgedanken) • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von intranasalem Esketamin während der doppelblinden Behandlungsphase und Follow-up Phase, mit besonderer Aufmerksamkeit auf folgende Beurteilungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mögliche Auswirkungen auf Suizidgedanken und Verhalten gemäß SIBAT ○ An Tagen der Dosisgabe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auswirkung auf Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung im Blut ▪ Auswirkung auf Aufmerksamkeit und Sedierung gemäß Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) Scale

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapiebedingte dissoziative Symptome gemäß Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS) • Untersuchung der Pharmakokinetik von intranasalem Esketamin. <p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Symptome der MDD, gemäß MADRS-Gesamtscore und der Remissionsrate bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90). • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei Reduktion der Schwere der Suizidalität, gemäß CGI-SS-R bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90). • Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion des unmittelbaren Suizidrisikos, gemessen durch die CGI-SR-I bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90). • Untersuchung des Einflusses von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) auf die folgenden patientenrelevanten Konzepte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hoffnungslosigkeit (BHS) ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L) ○ gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) ○ Therapiezufriedenheit des Studienteilnehmers (TSQM-9) • Untersuchung der Auswirkung von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo auf das SIBAT Modul 3 Meine Gedanken zurzeit bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90). • Untersuchung der Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo, gemäß Healthcare Resource Use Questionnaire (HRUQ) bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) einschließlich 30-tägiger und 60-tägiger Wiederaufnahme und Besuchen in der Notaufnahme im Zusammenhang mit MDD und Suizidalität.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung, ob Konzentrationen vor der Behandlung oder eine Veränderung in MDD-bezogenen Biomarkern nach der Behandlung (z. B. Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Immunsystemaktivierung, Wachstumsfaktoren, metabolische Marker) mit dem klinischen Ansprechen oder Nichtansprechen korrelieren, gemessen gemäß MADRS nach intranasaler Verabreichung von Esketamin. <p>Hypothese Zusätzlich zum umfassenden SOC ist intranasales Esketamin 84 mg, intranasalem Placebo bei der schnellen Reduktion der Symptome der MDD, einschließlich Suizidgedanken, gemessen mittels Veränderung des MADRS-Gesamtscores gegenüber Baseline 24 Stunden nach der ersten Dosisgabe, bei Studienteilnehmern, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, überlegen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomisiert • Zuteilungsverhältnis: 1:1 • Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer • Stratifizierung der Randomisierung: Nach Studienzentrum und nach SOC Antidepressiva (AD) Behandlung (gemäß Beurteilung des Prüfarztes entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers). <p>Verblindung: doppelblind und Verblindung der Endpunkterheber</p> <p>Studienhorizont: 3 Studienphasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (innerhalb von 48 Stunden vor Tag 1 der intranasalen Dosis der Studienmedikation) • doppelblinde Behandlungsphase (25 Tage) • Follow-up Phase (65 Tage) <p>Design: parallel, zweiarmig, aktivkontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Datum des Ursprungsprotokolls 08.12.2016</p> <p>Region-spezifisches Amendment für folgende Länder: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Litauen, Polen: Amendment RS-1 Group 1 (11.04.2017)</p> <p>Allgemeiner Grund für das Amendment ist die Revision basierend auf Kommentaren, die während einer initialen Voluntary Harmonisation Procedure Bewertung erhalten wurden; folgende Änderungen sind enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revision des Ausschlusskriteriums Nr. 5, um Studienteilnehmer auszuschließen, die die Kriterien des Schweregrads für moderate oder schwere Substanz- und Alkoholmissbrauchsstörung innerhalb von 12 Monaten vor Screening erfüllen und Studienteilnehmer mit einer Vorgeschichte von Ketamin oder Halluzinogen-bezogener Missbrauchsstörung. • empfohlene Hospitalisierungsdauer wurde auf 14 Tage verlängert und die Dauer der Hospitalisierung, ohne dass es einer Diskussion mit dem Sponsor bedarf, wurde aktualisiert. • Hinzufügung eines Remote Kontaktes an Tag 35 zum Time and Events Schedule. • Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung wurden überarbeitet, um eine Veränderung des Rechtsstatus des Studienteilnehmers einzuschließen, und um eine Verschlechterung der zugrundeliegenden Bedingung als ein Beispiel für Sicherheit- und Verträglichkeitsgründen, die in einem Abbruch der Studienbehandlung resultieren würden, einzuschließen. • Modifizierung des Textes bezüglich des Abbruchs der Studienbehandlung, um eine Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung als ein Beispiel für einen Sicherheits- oder Verträglichkeitsgrund, der in einem Abbruch der Studienbehandlung resultiert, einzuschließen. • die antizipierte Anzahl an Studienzentren wurde hinzugefügt. • Update der statistischen Methoden, um zusätzliche Informationen zur Effektgröße des MADRS-Gesamtscores bei der Bestimmung der Stichprobengröße.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • eine statistische Zusammenfassung der Studienzentren für den primären Wirksamkeitsendpunkt, Behandlungsunterschiede mittels des Hodges-Leman Schätzers, deskriptive Statistik und Beschreibungen der Konfidenzintervalle für Wirksamkeitsanalysen. <p>Amendment 1 (20.04.2017)</p> <p>Allgemeiner Grund für das Amendment ist die Aktualisierung und/oder Klarstellung von Protokollinhalt basierend auf den Rückmeldungen, die während der Aktivitäten zur Studieninitiierung erhalten wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revision des Ausschlusskriteriums Nr. 5 zur Klarstellung, welche potenziellen Studienteilnehmer von der Teilnahme an der Studie aufgrund von Substanz- oder Alkoholmissbrauchsstörung ausgeschlossen werden. • Aktualisierung des Textes, um die Dauer der Hospitalisierung zu ändern, ohne dass es einer Diskussion mit dem Sponsor bedarf, und um klarzustellen, dass kürzere oder längere Hospitalisierungen lokaler Praxis folgen sollen. • Hinzufügung eines Remote Kontaktes an Tag 35 mit Bewertungen, die gemäß des überarbeiteten Time and Events Schedule durchgeführt werden, um ein Monitoring zweimal wöchentlich für die ersten zwei Wochen (Tag 28, 32, 35 und 39) nach Behandlung mit der Studienmedikation, sicherzustellen. • Modifizierung des Textes bezüglich des Abbruchs der Studienbehandlung, um hinzuzufügen, dass, wenn sich der Rechtsstatus eines Studienteilnehmers während der Studie ändert und die Teilnahme des Studienteilnehmers nicht länger als freiwillig betrachtet werden kann, er/sie von der Studienbehandlung abgesetzt wird. • Modifizierung des Textes bezüglich des Abbruchs der Studienbehandlung, um eine Verschlechterung der zugrundeliegenden Erkrankung als ein Beispiel für einen Sicherheits- oder Verträglichkeitsgrund, der in einem Abbruch der Studienbehandlung resultiert, einzuschließen. • Revision der Ausschlusskriterien zur expliziten Spezifizierung einer detaillierten Liste wichtiger ausschließender

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesundheitszustände (Revision der Ausschlusskriterien Nr. 6 und Nr. 7).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revision des Ausschlusskriteriums Nr. 8, um klarzustellen, welche Studienteilnehmer aufgrund von positiven Urintestergebnissen ausgeschlossen werden. • Revision des Ausschlusskriteriums Nr. 13, um klarzustellen, dass Studienteilnehmer, die vorher in dieser Studie oder in dieser Population einer anderen Studie des Sponsors (SUI3001 und SUI2001) eingeschlossen waren, von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen werden. • Hinzufügung von Text, um genauer zu beschreiben, wie die Effektgröße von 0,45 des MADRS-Gesamtscores (24 Stunden nach der ersten Dosisgabe) bei der Bestimmung der Stichprobengröße berechnet wurde. • Revision der statistischen Methoden, um hinzuzufügen, dass zusammenfassende Statistiken nach Studienzentrum für den primären Wirksamkeitsendpunkt zur Verfügung gestellt werden. • Revision der statistischen Methoden, um zu bestätigen, dass Behandlungsunterschiede mittels des Hodges-Lehman Schätzers für sekundäre Zielkriterien geschätzt werden. • Hinzufügung von Text, um darzulegen, welche zusammenfassenden (deskriptiven) Statistiken für kontinuierliche Variablen und kategoriale Variablen verwendet werden. • Revision der statistischen Methoden, um Beschreibungen der Konfidenzintervalle für Behandlungsunterschiede basierend auf einem Analysis of Covariance (ANCOVA) Modell, Mixed Modell Repeated Measures (MMRM) und einem nichtlinearer Mixed-Effects Modell-Analysen, hinzuzufügen. • Hinzufügung von Text zur Hervorhebung, dass Studienteilnehmer nur dann an der Studie teilnehmen dürfen, sofern sie die angemessene Fähigkeit haben ihre Einwilligung zu geben und nachdem sie vollumfänglich die potenziellen Risiken, Vorteile und potenziellen unerwünschten Ereignisse (UE) der Studie verstanden haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung des Time and Events Schedule, um anzumerken, dass der Remote Kontakt an Tag 90 für Studienteilnehmer, welche während der doppelblinden Behandlungsphase und solchen, welche während der Follow-up Phase abgebrochen haben, derselbe ist. • Hinzufügung von Text, um darzulegen, dass Studienteilnehmer auf die Einnahme von Alkohol innerhalb von 24 Stunden vor und nach jeder intranasalen Behandlungssitzung verzichten sollen. • Revision des Textes, um das Vorgehen bezüglich der Erhebung des HRUQ klarzustellen. • Korrektur des Textes, der die Bewertung der Pulsoxymetrie und des MOAA/S beschreibt, um akkurat zu beschreiben, wann diese Daten erhoben werden. • Revision zur Klarstellung der Einschränkung des Trinkens vor Verabreichung der intranasalen Studienmedikation. • Revision des Textes, um darauf hinzuweisen, dass Bewertungen von Biomarkern in dieser Studie nicht als optional zu betrachten sind. • Revision zur Klarstellung des Vorgehens zur Erhebung von Informationen zum Menstruationszyklus. • Revision des Textes, um das Vorgehen zur Beurteilung der klinischen Laboruntersuchungen und Elektrokardiogramm (EKG)-Aufzeichnungen klarzustellen. • kleinere Fehler werden vermerkt. <p>Region-spezifisches Amendment für folgende Länder: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Litauen, Polen: Amendment 1/RS-1 Group 1 (27.04.2017)</p> <p>Zur Kenntnisnahme: Es gelten dieselben Änderungen wie für Amendment 1 (20.04.2017)</p> <p>Amendment 2 (31.01.2018)</p> <p>Allgemeiner Grund für das Amendment ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der Interimsanalyse vom Protokoll der Studie SUI3002, um sicherzustellen, dass die Studie eine ausreichende Anzahl an Studienteilnehmern aus den wichtigen globalen Regionen/Ländern hat, die zur Unterstützung der weltweiten Zulassung bei Gesundheitsbehörden benötigt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Bewertung von Modul 3 Meine Gedanken zurzeit des SIBAT von einem sekundären auf ein exploratives Zielkriterium, da Modul 3 nicht speziell als separater klinischer Endpunkt konzipiert wurde. • Modifizierung in Abbildung 1, um mit dem Zeitplan der Screeningverfahren vor der ersten Dosisgabe im Time and Events Schedule konsistent zu sein. • Modifizierung des Ausschlusskriteriums Nr. 8, um klarzustellen, welche potenziellen Studienteilnehmer nicht von der Teilnahme an der Studie aufgrund von positiven Screeningtests auf verschriebene Psychostimulanzien, die während der Studie erlaubt sind, auszuschließen sind. • Aktualisierung des Textes bezüglich der Darstellung der Daten zur Nasenuntersuchung. • kleinere Fehler werden vermerkt. <p>Region-spezifisches Amendment für folgende Länder: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Litauen, Polen: Amendment 2/RS-1 Group 1 (06.02.2018)</p> <p>Zur Kenntnisnahme: Es gelten dieselben Änderungen wie für Amendment 2 (31.01.2018).</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Jeder potenzielle Studienteilnehmer muss alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. der/die Studienteilnehmer/in muss ein Mann oder eine Frau im Alter von 18 bis einschließlich 64 Jahre sein. 3. der/die Studienteilnehmer/in muss die Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5te-Edition) (DSM-5)-Diagnosekriterien für MDD ohne psychotische Symptome erfüllen, basierend auf einer klinischen Bewertung und durch das Mini International Psychiatric Interview (MINI) bestätigt. 4. der/die Studienteilnehmer/in muss gegenwärtige Suizidgedanken mit Handlungsabsicht haben, bestätigt durch die Antwort „Ja“ auf Frage B3 des MINI [(auch nur einen Augenblick) daran gedacht, sich selbst zu schädigen, weh zu tun oder sich selbst zu verletzen: mindestens mit einer gewissen Absicht oder einem gewissen Bewusstsein, dass Sie daran sterben

		<p>könnten; oder an Selbstmord gedacht (d. h. daran, sich umzubringen?) und auf Frage B10 des MINI [beabsichtigt, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?].</p> <p>Hinweis: Die Antwort auf B3 muss sich auf die Gegenwart beziehen, wohingegen die Antwort auf B10 die vergangenen 24 Stunden widerspiegeln kann. Sofern der Screening-Zeitraum länger als 24 Stunden ist, muss die Bewertung von B3 und B10 des MINI vor Randomisierung wiederholt werden, um die Eignung zu bestätigen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. nach Meinung des Prüfarztes ist die akute psychiatrische Hospitalisierung aufgrund des unmittelbaren Suizidrisikos des Studienteilnehmers klinisch gerechtfertigt. 6. der/die Studienteilnehmer/in hat einen MADRS-Gesamtscore > 28 vor Dosisgabe an Tag 1. 7. als Bestandteil der SOC Behandlung, stimmt der Studienteilnehmer zu, für einen empfohlenen Zeitraum von 5 Tagen (von 14 Tagen in folgenden Ländern: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Litauen und Polen) nach Randomisierung (kann kürzer oder länger sein, sofern nach Meinung des Prüfarztes klinisch gerechtfertigt) freiwillig hospitalisiert zu werden, und verschriebene nicht im Rahmen dieser Studie zu untersuchende AD Therapie(-n) mindestens für die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) einzunehmen. 8. der/die Studienteilnehmer/in muss in der Lage sein, den Anweisungen Folge zu leisten sowie die Verabreichung der intranasalen Medikation selbst durchzuführen. 9. der/die Studienteilnehmer/in muss medizinisch stabil sein, basierend auf körperlicher Untersuchung, medizinischer Vorgeschichte, Vitalzeichen und 12-Kanal EKG durchgeführt beim Screening. Sofern es Auffälligkeiten gibt, darf der Studienteilnehmer nur dann eingeschlossen werden, wenn der Prüfarzt die Auffälligkeiten als nicht klinisch signifikant beurteilt. Diese Feststellung muss im Originaldokument des Studienteilnehmers eingetragen und durch den Prüfarzt abgezeichnet werden. <p>Hinweis: Die Studienteilnehmer, die sich von einem kürzlichen Selbstmordversuch erholen, sind möglicherweise geeignet, sofern sie medizinisch stabil sind.</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. der/die Studienteilnehmer/in muss medizinisch stabil sein, basierend auf klinischen Labortests, die durch das lokale Labor beim Screening durchgeführt wurden. Sofern die Ergebnisse der Serumchemie, der Hämatologie oder der Urinanalyse außerhalb der Normbereiche liegen, kann ein Studienteilnehmer nur eingeschlossen werden, wenn der Prüfarzt die Abnormalitäten oder die Abweichungen von der Norm als nicht klinisch signifikant bewertet. Diese Feststellung muss im Originaldokument des Studienteilnehmers eingetragen und durch den Prüfarzt abgezeichnet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> o beiläufige ausschließende Laborwerte („beiläufig“ bezieht sich auf duplizierte Ergebnisse von einer getrennt analysierten Blutprobe beim Zentrallabor, welche verfügbar werden, nachdem der Studienteilnehmer die Ein- und Ausschlusskriterien basierend auf den lokalen Laborwerten erfüllt hat) werden in Einzelfallbetrachtung gehandhabt, um zu bestimmen, ob der Studienteilnehmer von der Studie zurückgezogen werden sollte. <p>11. Verhütungsmethoden von Männern und Frauen sollten konsistent mit lokalen Regularien bzgl. der Verhütungsmethoden für Teilnehmer klinischer Studien sein. Vor Randomisierung muss eine Frau entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> c. nicht gebärfähig sein, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ▪ postmenopausal (> 45 Jahre mit Amenorrhoe für mindestens 12 Monate), dauerhaft sterilisiert (Verfahren des bilateralen Tubenverschlusses/der Tubenligatur, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Ovarektomie); oder anderweitig unfähig sein, schwanger zu werden. d. gebärfähig sein <u>und</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine hochwirksame Verhütungsmethode ausüben (Versagensrate < 1%/Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung) <p>Zu den Beispielen einer hochwirksamen Verhütungsmethode zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benutzer-unabhängige Methode: Gestagenbasierte Verhütungsimplantate zur Ovulationshemmung; Spirale; Hormonspirale; vasktomierter Partner;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sexuelle Abstinenz (sexuelle Abstinenz wird nur dann als hochwirksame Methode angesehen, wenn sich vom heterosexuellen Geschlechtsverkehr während der gesamten Risikozeit, die mit der Studienmedikation verbunden ist, enthalten wird. Die Reliabilität sexueller Abstinenz muss in Bezug zur Studiendauer und dem präferierten und gewöhnlichen Lebensstil eines Studienteilnehmers bewertet werden).</p> <p>- Benutzer-abhängige Methode: Kombinierte (Östrogen- und gestagenbasierte) hormonelle Verhütung verbunden mit der Ovulationshemmung: oral, intravaginal und transdermal; gestagenbasierte hormonelle Verhütung verbunden mit der Ovulationshemmung: oral und injizierbar.</p> <p><i>Die Versagensrate in der alltäglichen Anwendung kann abweichend sein von der Versagensrate unter konsequenter und korrekter Anwendung. Die Anwendung sollte im Einklang mit den lokalen Regularien hinsichtlich der Anwendung von Verhütungsmethoden bei Teilnehmern an klinischen Studien sein.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zustimmen, eine hochwirksame Methode über den gesamten Studienverlauf und für mindestens 6 Wochen nach der letzten Dosierung der Studienmedikation anzuwenden. <p>Hinweis: Wenn sich die Gebärfähigkeit oder das Schwangerschaftsrisiko nach Studienbeginn ändert (z. B. wird eine nicht-heterosexuell aktive Frau aktiv), muss eine Frau eine hochwirksame Verhütungsmethode beginnen, wie im Verlauf der Einschlusskriterien beschrieben.</p> <p>12. eine gebärfähige Frau muss beim Screening einen negativen Urinschwangerschaftstest haben.</p> <p>13. während der Studie (d. h. ab Tag 1 der doppelblinden Phase) und für mindestens einen Spermatogenesezyklus (definiert als ca. 90 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, muss ein Mann, der mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv ist,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ eine hochwirksame Verhütungsmethode aus der obigen Auflistung (siehe angegebene Beispiele zu hochwirksamen Verhütungsmethoden für weibliche Studienteilnehmer), mit seiner weiblichen Partnerin, ausüben ○ ein Kondom verwenden, wenn seine Partnerin schwanger ist ○ einverstanden sein, auf eine Samenspende zu verzichten. <p>Hinweis: Wenn sich die Gebärfähigkeit nach Studienbeginn ändert, muss der weibliche Partner eines männlichen Studienteilnehmers eine hochwirksame Verhütungsmethode, wie oben beschrieben, beginnen.</p> <p>14. die Studienteilnehmer müssen bereit und fähig sein, die Verbote und Restriktionen, die im Protokoll spezifiziert sind, einzuhalten.</p> <p>15. jeder Studienteilnehmer muss eine Informed Consent Form (ICF) unterzeichnen, welche zeigt, dass er oder sie den Zweck der Studie und die Abläufe, die für die Studie erforderlich sind, versteht, und bereit ist, an der Studie teilzunehmen.</p> <p>Hinweis: Die Studienteilnehmer mit akuter Alkoholintoxikation sollten nicht gescreent werden (aber können gescreent werden, wenn sie nüchtern sind).</p> <p>16. jeder Studienteilnehmer muss ein separates ICF unterzeichnen, wenn er oder sie damit einverstanden ist, eine optionale Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Probe für die Forschung (wo lokale Regularien dies erlauben) zur Verfügung zu stellen. Die Ablehnung der Einwilligung für eine optionale DNA-Forschungsprobe führt nicht zum Ausschluss des Studienteilnehmers von der Studienteilnahme.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Jeder potenzielle Studienteilnehmer, der eines der folgenden Kriterien erfüllt, wird von der Studienteilnahme ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der/die Studienteilnehmer/in hat eine aktuelle DSM-5 Diagnose einer bipolaren Störung (oder zugehöriger Erkrankungen),

		<p>antisoziale Persönlichkeitsstörung oder Zwangsstörung.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. der/die Studienteilnehmer/in erfüllt gegenwärtig eines der DSM-5 Kriterien für eine Borderline-Persönlichkeitsstörung. <ul style="list-style-type: none"> o die Studienteilnehmer, die die vollständigen DSM-5 Kriterien für eine Borderline-Persönlichkeitsstörung nicht erfüllen aber wiederkehrende suizidale Gesten, Bedrohungen oder sich selbst-verstümmelndes Verhalten aufweisen, sollten auch ausgeschlossen werden. 3. der/die Studienteilnehmer/in hat eine aktuelle klinische Diagnose von Autismus, Demenz oder geistiger Behinderung. 4. der/die Studienteilnehmer/in hat eine aktuelle oder vorherige DSM-5 Diagnose einer psychotischen Störung oder MDD mit psychotischen Symptomen. 5. Kriterium modifiziert durch Amendment 1/durch Amendment RS-1 Group 1 <ol style="list-style-type: none"> 5.1. der/die Studienteilnehmer/in erfüllt die DSM-5 Schweregradkriterien für eine mittelgradige oder schwere Substanz- oder Alkoholmissbrauchsstörung (mit Ausnahme von Nikotin oder Koffein) innerhalb von 6 Monaten (von 12 Monaten in folgenden Ländern: Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Litauen und Polen) vor Screening. <ul style="list-style-type: none"> o eine Vorgeschichte (Lebenszeit) von Ketamin, Phencyclidin, Lysergsäurediethylamid, oder 3, 4-Methylendioxy-Methamphetamin Halluzinogen-bezogene Missbrauchsstörung ist ausschließend. 6. Kriterium modifiziert durch Amendment 1/durch Amendment 1/RS-1 Group 1 <ol style="list-style-type: none"> 6.1. der/die Studienteilnehmer/in hat einen der folgenden Zustände: <ul style="list-style-type: none"> o Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen und Symptome einer Leber- oder Niereninsuffizienz o klinisch signifikante kardiale- (einschließlich instabiler koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, Tachyarrhythmie und kürzlichem Myokardinfarkt) oder vaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, endokrine (einschließlich unkontrollierter Schilddrüsenüberfunktion), neurologische (einschließlich aktuelle
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Vorgeschichte von Krampfanfällen mit Ausnahme von unkomplizierten Fieberkrämpfen in der Kindheit ohne Folgeerkrankung), hämatologische, rheumatologische oder metabolische (einschließlich schwerer Dehydratation/Hypovolämie) Erkrankung.</p> <p>7. Kriterium modifiziert durch Amendment 1/durch Amendment 1/RS-1 Group 1</p> <p>7.1. der/die Studienteilnehmer/in hat unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck > 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg) trotz Diät, Bewegung oder einer stabilen Dosis einer blutdrucksenkenden Therapie für mindestens 2 Wochen bei Screening; oder jede hypertensive Krise in der Vorgeschichte.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ die Studienteilnehmer mit Zuständen, in welchen die Erhöhung des Blutdrucks ein ernstes Risiko sein kann (einschließlich instabiler Herzinsuffizienz, schwerer kardiovaskulärer Erkrankung, kürzlicher Hirnverletzung, erhöhtem Hirndruck/intrakranielle Raumforderung, intrakranieller Blutung oder akutem Schlaganfall, unbehandeltem Glaukom oder perforierender Augenverletzung) sind ausschließend. ○ ein abnormaler Blutdruckwert beim Screening kann einmalig nach 5-minütiger Entspannung für die Eignung des Studienteilnehmers, wiederholt werden. An Tag 1 der doppelblinden Phase vor Randomisierung, ist ein in Rückenlage oder in halb-Rückenlage systolischer Blutdruck > 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg ausschließend. <p>8. Kriterium modifiziert durch Amendment 1/durch Amendment 1/RS-1 Group 1</p> <p>8.1. der/die Studienteilnehmer/in hat ein positives Urintestergebnis(se) für Phenzyklidin, Kokain oder Amphetamin (einschließlich Amphetamin, Methamphetamin, und 3, 4-Methylendioxy-Methamphetamin) beim Screening.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ die Studienteilnehmer mit positivem Test aufgrund der angemessenen Verwendung von verschriebenen Opiaten, Benzodiazepinen oder Barbituraten können für die Studienteilnahme nach klinischer Beurteilung geeignet sein. Zudem können Studienteilnehmer mit einem positiven Test auf ohne Verschreibung angewendete Opiate, Benzodiazepine oder Barbiturate nach klinischer Beurteilung und in Abstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, als geeignet berücksichtigt werden. Studienteilnehmer mit bekannter Heroineinnahme, sollten von der Studie ausgeschlossen werden. ○ die Studienteilnehmer mit positivem Test aufgrund von Opiaten, Benzodiazepinen oder Barbituraten eingenommen bei einem Selbstmordversuch (z. B. Überdosis) können für die Studienteilnahme nach klinischer Beurteilung und in Abstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, geeignet sein. <p>8.2. Kriterium modifiziert durch Amendment 2/durch Amendment 2/RS-1 Group 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ die Studienteilnehmer, mit einem positiven Testergebnis aufgrund von verschriebenen Psychostimulantien (z. B. Amphetamin, Methylphenidat), die während der Studie in Einklang mit Attachment 1 erlaubt sind, sind für die Studienteilnahme geeignet. <p>9. der/die Studienteilnehmer/in hat eine Vorgeschichte einer malignen Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Screening (Ausnahme sind Plattenepithel- und Basalzellkarzinom der Haut und Karzinom in situ des Gebärmutterhalses oder Tumorerkrankung, die, nach Ansicht des Prüfarztes, in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, als mit geringem Risiko eines Rezidivs, betrachtet wird).</p> <p>10. der/die Studienteilnehmer/in hat eine anatomische oder medizinische Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Abgabe oder Aufnahme der intranasalen Studienmedikation behindern kann.</p> <p>11. der/die Studienteilnehmer/in hat bekannte Allergien, Überempfindlichkeit, Intoleranz oder Kontraindikationen gegenüber</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Esketamin oder Ketamin oder seiner Hilfsstoffe (Informationen hierzu finden sich in der Investigators Brochure for Esketamin, Summary of Product Characteristics, US prescribing information).</p> <p>12. der/die Studienteilnehmer/in hat eine verbotene Therapie(n) eingenommen wie in Abschnitt 8 (Prestudy and Concomitant Therapy) und Attachment 1 angemerkt.</p> <p>13. Kriterium modifiziert durch Amendment 1 /durch Amendment 1/RS-1 Group 1</p> <p>13.1. der/die Studienteilnehmer/in hat ein Prüfpräparat (einschließlich Esketamin, Ketamin oder Prüfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives zu untersuchendes Medizinprodukt innerhalb von 60 Tagen vor der geplanten ersten Dosisgabe der Studienmedikation oder ist gegenwärtig in eine Interventionsstudie eingeschlossen oder war vorher in dieser Studie eingeschlossen oder in einer anderen Studie dieser Population des Sponsors (SUI3001 und SUI2001).</p> <p>14. die Studienteilnehmerin ist eine Frau, die schwanger ist, stillend ist oder die plant, schwanger zu werden, während sie in der Studie eingeschlossen ist oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>15. der/die Studienteilnehmer/in mit einer Situation oder einem Zustand, weshalb nach Ansicht des Prüfarztes die Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder, der die im Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, einschränkt oder verzerrt.</p> <p>16. der/die Studienteilnehmer/in ist ein/e Angestellter/e des Prüfarztes oder des Studienzentrums mit direkter Beteiligung an der beabsichtigten Studie oder anderen Studien unter der Leitung des Prüfarztes oder des Studienzentrums sowie Familienangehörige der Angestellten oder des Prüfarztes.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt in 47 Studienzentren in 12 Ländern (Argentinien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Litauen, Polen, Spanien, Türkei, Vereinigte Staaten (US)).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Arm A:</p> <p>Intranasales Esketamin (84 mg) zweimal pro Woche für 4 Wochen in der doppelblinden Behandlungsphase im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) (SOC AD) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien.</p> <p>Arm B:</p> <p>Intranasales Placebo zweimal pro Woche für 4 Wochen in der doppelblinden Behandlungsphase im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) (SOC AD) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium und Erhebungsmethode</p> <p>Primäres Zielkriterium ist die Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline (Tag 1, vor Dosisgabe) bis 24 Stunden nach erster Dosisgabe in der doppelblinden Behandlungsphase.</p> <p>Die MADRS wird während der Studie durch einen Endpunkterheber am Studienzentrum erhoben. Sofern möglich wurden sämtliche Maßnahmen unternommen, immer dieselben Endpunkterheber für die MADRS im jeweiligen Studienzentrum zu nutzen, um dieselben Studienteilnehmer über den Verlauf der Studie hinweg zu bewerten. Wenn dies nicht möglich war, wurden – nach Bedarf – die entsprechenden vorherigen Bewertungen überprüft und Rücksprache mit vorherigen Endpunkterhebern gehalten. Die MADRS ist ein arztbewertetes Erhebungsinstrument zur Messung des Schweregrads einer Depression und zur Erkennung von Veränderungen aufgrund einer AD Behandlung.</p> <p>Sekundäres Zielkriterium und Erhebungsmethode</p> <p>Sekundäres Zielkriterium ist die Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R gegenüber Baseline (Tag 1, vor Dosisgabe)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24 Stunden nach erster Dosisgabe in der doppelblinden Behandlungsphase.</p> <p>Andere sekundäre Zielkriterien und Erhebungsmethoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Remissionsrate (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ○ Veränderung des MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline 4 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) • CGI-SS-R: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung gegenüber Baseline 4 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ○ Anteil an Patienten, zum Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) zu 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) • CGI-SR-I: Veränderung gegenüber Baseline 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) • BHS: Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) • EQ-5D-5L: Veränderung der Dimensionsscores, des Gesundheitsstatusindex, der EQ-Visuellen Analogskala (VAS) und des Summenscores gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) • QLDS: Veränderung gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) • TSQM-9: Domänenscores der Wirksamkeit, der Anwenderfreundlichkeit und der Gesamtzufriedenheit bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) • SIBAT Module 5 (Mein Risiko) und Module 7 (Klinischer Gesamteindruck): <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 (patientenberichtete Häufigkeit von Suizidgedanken gegenüber Baseline bis zum Ende der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des SIBAT Modul 7 arztbewertete Häufigkeit von Suizidgedanken (FoST) gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) • Pharmakokinetik: Plasma-Esketamin und Noresketamin Konzentrationen werden zusammengefasst; Plasmakonzentrationen von Esketamin (und ggf. Noresketamin Konzentrationen) werden in einer Populationsanalyse einbezogen • Sicherheitsendpunkte über den gesamten Verlauf der Studie untersucht: <ul style="list-style-type: none"> ○ Monitoring der therapiebedingten UE ○ Klinische Labortests, körperliche Untersuchung, Untersuchung der Nase, 12-Kanal EKG und Vitalparameter ○ SIBAT ○ an Dosierungstagen: MOAA/S, CADSS und Pulsoxymetrie <p>Explorative Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) ○ Remissionsrate (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) ○ Ansprechrates (mindestens 50 % Verbesserung gegenüber Baseline) 4 Stunden und 24 Stunden nach erster Dosisgabe und bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90) ○ Veränderung der individuellen MADRS-Itemscores gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90) • CGI-SS-R <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) ○ Anteil an Patienten, zum Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • CGI-SR-I: Veränderung gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • BHS: Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • EQ-5D-5L: Veränderung der Dimensionsscores, des Gesundheitsstatusindex, der EQ-VAS und des Summscores gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • QLDS: Veränderung gegenüber Baseline bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • TSQM-9: Domänenscores bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) • SIBAT Modul 2 (Mein Risiko), Modul 3 (Meine Gedanken zurzeit), Modul 7 (Klinischer Gesamteindruck), und Modul 8 (Klinische Beurteilung des optimalen Suizid-managements): <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des SIBAT Modul 2 (Mein Risiko) Gesamtscore gegenüber Baseline zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ○ Veränderung des SIBAT Modul 3 (Meine Gedanken zurzeit) Gesamtscore gegenüber Baseline zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90) ○ Veränderung des SIBAT Modul 7 (Klinischer Gesamteindruck) – arztbewerteter FoST gegenüber Baseline zum Ende der Follow-up Phase (Tag 90) ○ Veränderung des SIBAT Module 7 (Klinischer Gesamteindruck) – Einschätzung des Langzeit-Suizidrisikos (CGI-SR-LT) gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90) ○ Veränderung des SIBAT Modul 8 (Klinische Beurteilung des optimalen Suizid-managements) gegenüber Baseline bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) und Follow-up Phase (Tag 90) <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS <ul style="list-style-type: none"> ○ Erinnerungszeitraum: 7 Tage: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe) ▪ Follow-up Phase: Tag 46, 53, 67, 90/bei frühzeitigem Studienaustritt sowie Remote Kontakt Tag 90

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Erinnerungszeitraum: seit letzter Erhebung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung und Remote Kontakt am Ende der doppelblinden Behandlungsphase ▪ Follow-up Phase: Tag 28 (Remote Kontakt), 32, 35 (Remote Kontakt) und 39 ○ Erinnerungszeitraum: 4 Stunden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (4 Stunden nach Dosisgabe) und 25 (4 Stunden nach Dosisgabe) ○ Erinnerungszeitraum: 24 Stunden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 2 ● SIBAT <ul style="list-style-type: none"> ○ Modul 1 Zu meiner Person <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe) ○ Modul 2 Mein Risiko <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 8, 15 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 90/bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Modul 3 Meine Gedanken zurzeit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Modul 4 Meine Handlungsschritte <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Modul 5 Mein Risiko <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 4, 8, 11, 15, 18,

		<p>22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt <ul style="list-style-type: none"> ○ Modul 6 Klinisches teil-strukturiertes Interview <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Modul 7 Klinischer Gesamteindruck (CGI-SS-R, CGI-SR-I, CGI-SR-LT, FoST) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Modul 8 Klinische Beurteilung des optimalen Suizid-managements <ul style="list-style-type: none"> ▪ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 2, 8, 15 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt sowie bei Entlassung ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 46, 67 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt • BHS (Erinnerungszeitraum: 7 Tage) <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 8 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 46 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt • EQ-5D-5L <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 2, 11 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 46 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt • QLDS <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 2, 11 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Follow-up Phase: Tag 46 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt • TSQM-9 <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 15, und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 46 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt • Pharmakokinetik <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (nach Dosisgabe) und 4 • therapiebedingte UE <ul style="list-style-type: none"> ○ zu jeder Zeit • Klinische Labortests, körperliche und nasale Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 90/bei frühzeitigem Studienaustritt (nur körperliche Untersuchung) • 12-Kanal EKG <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (1 Stunde nach Dosisgabe), 8, und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt • Vitalparameter <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 40 Minuten, 1 Stunde und 1,5 Stunden nach Dosisgabe), 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 90/bei frühzeitigem Studienaustritt • MOAA/S und Pulsoxymetrie <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (alle 15 Minuten von vor Dosisgabe bis 1,5 Stunden nach Dosisgabe), 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 • CADSS <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 40 Minuten und 1,5 Stunden nach Dosisgabe), 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 • Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen (HRUQ) <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt und bei Entlassung ○ Follow-up Phase: Tag 53 und 90/bei frühzeitigem Studienaustritt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Biomarker <ul style="list-style-type: none"> ○ Doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 2, und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im Rahmen von Amendment 2 sowie des Ländergruppen-spezifischen Amendment 2/RS-1 Group1 (siehe Item 3b) fand eine Klarstellung statt, in welcher beschrieben wird, dass das Modul 3 Meine Gedanken zurzeit des SIBAT ein exploratives Zielkriterium ist. Diesbezüglich wurde die Bewertung von Modul 3 des SIBAT als Bestandteil der sekundären Zielkriterien geändert und ist nun Bestandteil der explorativen Zielkriterien. Grund hierfür ist, dass das Modul 3 nicht als alleinstehender Endpunkt entwickelt ist. Alle weiteren Änderungen, die sich nicht auf die Zielkriterien beziehen werden in Item 3b dargestellt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Zur Bestimmung der Stichprobengröße wird eine Effektgröße von 0,45 im MADRS-Gesamtscore 24 Stunden nach der ersten Dosisgabe (Tag 2), einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Abbruch-Rate zu 24 Stunden von 5% angenommen.</p> <p>Ungefähr 112 Studienteilnehmer werden für die Randomisierung in jede Behandlungsgruppe benötigt, um eine 90%ige Power zu erreichen. Die Effektgröße, die für diese Kalkulation verwendet wird, basiert auf den Ergebnissen der Studie SUI2001, in welcher die Effektgröße für die Veränderung des MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline zu Tag 2 0,65 beträgt (mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen von -7,2 und einer gepoolten Standardabweichung von 11,02). Da die Studie SUI2001 eine Phase II Studie war, die in nur einem Land durchgeführt wurde, wird die Stichprobengröße für die Phase III Studie mittels einer kleineren Effektgröße von 0,45 bestimmt, um eine größere Variabilität zu erlauben, die für eine global durchgeführte Studie erwartet wird.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Interimsanalyse wurde aus den geplanten Analysen im Rahmen des Protokoll Amendment 2 bzw. des Ländergruppen-spezifischen Amendment 2/RS-1 Group 1 (siehe Item 3b) entfernt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung erfolgt mittels eines Interactive Web Response System (IWRS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • zentrale Randomisierung mittels IWRS • Studienteilnehmer werden in einem 1:1 Verhältnis in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. • Block-Randomisierung durch zufällige permutierte Blöcke (Blockgröße=4) • Stratifizierung der Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienzentrum ○ SOC AD Behandlung gemäß Beurteilung des Prüfarztes entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers (d. h. AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie); die SOC AD Behandlung wird vor der Randomisierung an Tag 1 festgelegt • das IWRS wird verwendet, um Studienteilnehmer nach dem Zufallsprinzip der Studienbehandlung zuzuordnen, das Studienmedikament zu verteilen und Dosisänderungen des Studienteilnehmers nachzuverfolgen. <ul style="list-style-type: none"> ○ das IWRS legt einen eindeutigen Behandlungscode fest, welcher die Behandlungszuordnung und das passende Medikationsset für den Studienteilnehmer vorgibt. ○ außerdem wurde das IWRS verwendet, um den Bestand des Studienwirkstoffs effektiv zu verwalten, gleichzeitig gewährleistet es, dass niemand im Studienzentrum entblindet werden muss.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> • zentrale Randomisierung • die Randomisierung erfolgt mittels eines IWRS, um für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode festzulegen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> • zentrale Randomisierung mittels IWRS • Studienteilnehmer werden in einem 1:1 Verhältnis in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> die Randomisierung ist ausgeglichen durch die Verwendung von zufällig permutierten Blöcken (Blockgröße = 4) und ist nach Studienzentrum und nach SOC AD Behandlung gemäß Beurteilung des Prüfarztes entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers (d. h. AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) stratifiziert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet*</p> <p>*Um das Risiko einer Entblindung der Behandlungszuordnung während der Studie zu minimieren, haben unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt. Kliniker, die die MADRS und den SIBAT durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater der MADRS- und SIBAT-Bewertung durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen, daher haben sie die Studienteilnehmer nicht klinisch versorgt. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die kein MADRS und CGI-SS-R/SIBAT Rater waren. Die Einhaltung dieses Verfahrens wurde während der Studie überwacht und durchgesetzt.</p> <p>Die Randomisierung erfolgt mittels eines IWRS.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der intranasalen Studienmedikation sind die intranasalen Applikatoren von Esketamin und Placebo ununterscheidbar.</p> <p>Esketamin wird als klare, farblose intranasale Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt, welcher zwei Sprühstöße beinhaltet. Die Lösung enthält Esketaminhydrochlorid formuliert in Ethylendiamintetraessigsäure und Zitronensäure.</p> <p>Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose, intranasale Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt, welcher zwei Sprühstöße beinhaltet. Die Lösung enthält Wasser für Injektionszwecke mit einem Bitterstoff (Denatoniumbenzoat; Bitrex[®], 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit dem aktiven Wirkstoff zu simulieren. Zudem wird Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel hinzugefügt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wirksamkeitsanalysen für die doppelblinde Behandlungsphase werden basierend auf dem Full Efficacy Analysis Set durchgeführt. Das Full Efficacy Analysis Set beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten haben und die sowohl eine Baseline als auch eine post-Baseline Bewertung des MADRS-Gesamtscores oder des CGI-SS-R haben.</p> <p>Sicherheitsanalysen für die doppelblinde Behandlungsphase werden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt. Das Safety Analysis Set beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der doppelblinden Behandlungsphase erhalten haben.</p> <p>Analysen der Follow-up Phase werden sowohl für Wirksamkeits- als auch für Sicherheitsanalysen basierend auf dem Follow-up Analysis Set durchgeführt.</p> <p>Das Follow-up Analysis Set ist definiert als alle Studienteilnehmer, die die doppelblinde Behandlungsphase beendet haben und entweder in die Follow-up Phase eingetreten sind oder Daten zu UE nach der doppelblinden Behandlungsphase liefern.</p> <p><u>Statistische Maße und Analysen der primären und sekundären Zielkriterien</u></p> <p><i>Primäres Zielkriterium:</i></p> <p><i>Veränderung des MADRS-Gesamtscores</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA-Modell mit Faktoren für Behandlung, Analysezentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline MADRS-Gesamtscore als kontinuierliche Kovariate • Bei MADRS-Gesamtscorewerten die früher als 24 Stunden nach erster Dosisgabe erhoben werden, aber keinen vorhandenen Wert zu 24 Stunden haben, wird der frühere Wert zur Analyse verwendet (d. h. Last Observation Carried Forward (LOCF)) • Least Square Mean (LSM) für Behandlungseffekte • Punktschätzer und 95 %-Konfidenzintervall (KI), sowie p-Wert für Behandlungsdifferenzen • Deskriptive Statistik (N, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Sekundäres Zielkriterium:</i> <i>Veränderung des CGI-SS-R</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rangabhängiges ANCOVA-Modell (für LOCF Daten) der Veränderung unter Berücksichtigung der Faktoren Behandlung, Analysezentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline CGI-SS-R (ohne Rangfolge) als Kovariate • LSM basierend auf ANCOVA-Modells der aktuellen Veränderung mit Faktoren für Behandlung, Analysezentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline CGI-SS-R (ohne Rangfolge) als Kovariate sowie und Hodges-Lehman Schätzer für Behandlungsdifferenzen • Punktschätzer und 95 %-KI für Behandlungsdifferenzen • Deskriptive Statistik (N, Median, Minimum und Maximum) <p><i>Weitere sekundäre und explorative Zielkriterien:</i> <i>Remission der MDD und Zeit bis zum Ende der Suizidalität:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schätzer der Behandlungsdifferenz in Anteilen und 95 %-KI <i>Responder</i> • Schätzer der Behandlungsdifferenz in Anteilen und 95 %-KI <p><i>MADRS Einzelscore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung für die MADRS-Einzelscores zu jedem Zeitpunkt während der doppelblinden und Follow-up Phase • Deskriptive Statistik (N, Median, Minimum und Maximum) für die MADRS-Einzelscores und Veränderungen zu Baseline • Hodges-Lehmann Schätzer und 95%-KI für Behandlungsdifferenzen <p><i>Veränderung im MADRS-Gesamtscore über die Zeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA-Modell mit Behandlung, Zentrum und SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) als Faktoren und Baselinewert als Kovariate • Zusätzlich für die Veränderung gegenüber Baseline zu Tag 25 und Tag 90: MMRM-Modell mit Baseline MADRS-Gesamtscore als Kovariate und Behandlung, Zentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie), Tag und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tag*Behandlungs-Interaktion als feste Effekte sowie ein zufälliger Teilnehmereffekt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich für die Veränderung gegenüber Baseline zu Tag 25 und Tag 90:Punktschätzer und 95 %-KI für Behandlungsdifferenzen <p><i>CGI-SR-I</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik (N, Median, Minimum und Maximum) • Hodges-Lehman Schätzer und 95 %-KI für Behandlungsdifferenzen <p><i>Veränderung des CGI-SS-R über die Zeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung für den CGI-SS-R Score und Veränderungen gegenüber Baseline zu jedem Zeitpunkt während der doppelblinden und Follow-up Phase • Deskriptive Statistik für die CGI-SS-R Scores und Veränderungen zu Baseline • Hodges-Lehmann Schätzer und 95%-KI für Behandlungsdifferenzen • ANCOVA-Modell zu Veränderungen gegenüber Baseline (für LOCF-Daten und beobachtete Fälle) <p><i>Zeit bis zum Ende der Suizidalität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung für den CGI-SS-R Score und Veränderungen zu jedem Zeitpunkt während der doppelblinden und Follow-up Phase • Schätzer der Behandlungsunterschiede als Anteil und 95 %-KI <p><i>BHS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber Baseline über die Zeit im BHS-Gesamtscore mittels MMRM • ANCOVA-Modell (für beobachtete Fälle und LOCF-Daten) mit Faktoren für Behandlung, Zentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline MADRS-Gesamtscore als Faktoren und Baselinewert als Kovariate • LSM und 95 %-KI für Behandlungsdifferenzen • Deskriptive Statistik (N, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) <p><i>EQ-5D-5L</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik für Dimensionsscores, gewichteten EQ-5D Gesundheitsstatusindex, EQ-Visuelle Analogskala (VAS) und Summenscore

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung für individuelle Dimensionsantworten nach Behandlungsgruppe für die doppelblinde Behandlungsphase und Follow-up Phase <p><i>QLDS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber Baseline über die Zeit im QLDS-Gesamtscore analysiert basierend auf Daten beobachteter Fälle mittels MMRM • ANCOVA-Modell (für beobachtete Fälle und LOCF-Daten) mit Faktoren für Behandlung, Zentrum, randomisierte SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline MADRS-Gesamtscore als Faktoren und Baselinewert als Kovariate • LSM und 95 %-KI für Behandlungsdifferenzen • Deskriptive Statistik (N, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) <p><i>TSQM-9</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Statistik (N, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum) <p><i>SIBAT (Modul 2, Modul 3, Modul 5 (Questions 1-4), Modul 7 FoST, CGI-SR-LT und Modul 8)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilungen während doppelblinder Behandlungsphase und Follow-up Phase (Modul 5 Frage 3, Modul 7 FoST, CGI-SR-LT und Modul 8) • Deskriptive Statistik der Scores für Modul 5 Frage 3, Modul 7 FoST, CGI-SR-LT und Modul 8, sowie für Gesamtscores von Modul 3 und Modul 2 und die Veränderungen gegenüber Baseline
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen (ANCOVA-basiert)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (Mann, Frau) • ethnische Zugehörigkeit (weiß, schwarz, anders) • Altersgruppe (18-34 Jahre, 35-54 Jahre, 55-64 Jahre) • Region (Nordamerika, Europa, Südamerika) • Land (Argentinien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Litauen, Polen, Spanien, Türkei, US)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Baseline MADRS-Gesamtscore (\leq/$>$ Median) • SOC AD Behandlung wie randomisiert (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) • Vorausgegangener Suizidversuch gemäß SIBAT vor Baseline (ja, nein) (Modul 1: „Ich habe einen oder mehr Versuche unternommen, meinem Leben ein Ende zu setzen“) • Suizidversuch innerhalb des letzten Monats vor Baseline (ja, nein) <p>Sensitivitätsanalyse Zur Überprüfung der Robustheit der primären Analyse und der MMRM Ergebnisse ist eine Jump to Reference sowie eine delta-adjustierte multiple Imputationsmethode (einschließlich einer Tipping Point Analyse) geplant, falls mehr als 5 % der Daten fehlen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Definition Item 5 (Arm A und B) a) Gesamt: n = 230 A: n = 115 B: n = 115 b) Gesamt: n = 227 A: n = 114 B: n = 113 c) Gesamt: n = 227 A: n = 114 B: n = 113
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Studie abgebrochen – Doppelblinde Behandlungsphase</p> <p><u>Gesamt:</u> n = 46 A: n = 25 B: n = 21</p> <p><i>Gründe für den Studienabbruch</i></p> <p><u>Abbruch durch Teilnehmer:</u> A: n = 10 B: n = 5</p> <p><u>UE:</u> A: n = 9 B: n = 3</p> <p><u>fehlende Wirksamkeit:</u> A: n = 2</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>B: n = 6</p> <p><u>Andere:</u></p> <p>A: n = 3</p> <p>B: n = 4</p> <p><u>Lost to Follow-up:</u></p> <p>A: n = 1</p> <p>B: n = 1</p> <p><u>Änderung von einer freiwilligen in eine unfreiwillige Hospitalisierung:</u></p> <p>A: n = 0</p> <p>B: n = 1</p> <p><u>Protokollverletzung:</u></p> <p>A: n = 0</p> <p>B: n = 1</p> <p>Studie abgebrochen – Beim Übergang aus der doppelblinden Behandlungsphase in die Follow-up Phase</p> <p><u>Gesamt:</u> n = 1</p> <p>A: n = 1</p> <p>B: n = 0</p> <p><i>Gründe für den Studienabbruch</i></p> <p><u>Abbruch durch Teilnehmer:</u></p> <p>A: n = 1</p> <p>B: n = 0</p> <p>Studie abgebrochen – Follow-up Phase</p> <p><u>Gesamt:</u> n = 17</p> <p>A: n = 8</p> <p>B: n = 9</p> <p><i>Gründe für den Studienabbruch</i></p> <p><u>Abbruch durch Teilnehmer:</u></p> <p>A: n = 4</p> <p>B: n = 2</p> <p><u>Lost to Follow-up:</u></p> <p>A: n = 2</p> <p>B: n = 3</p> <p><u>Andere:</u></p> <p>A: n = 2</p> <p>B: n = 3</p> <p><u>UE:</u></p> <p>A: n = 0</p> <p>B: n = 1</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 22.06.2017 Studienende: 11.04.2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan

a: nach CONSORT 2010.

AD: Antidepressiva, ANCOVA: Analysis of Covariance, BHS: Beck Hopelessness Scale, bzgl.: bezüglich, ca.: circa, CADSS: Clinician Administered Dissociative States Scale, CGI-SR-I: Clinical Global Impression-Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Einschätzung des Langzeit-Suizidrisikos, CGI-SS-R: Clinical Global Impression-Severity of Suicidality-Revised, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, d. h.: das heißt, DNA: Desoxyribonukleinsäure, DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, etc.: etcetera, EKG: Elektrokardiogramm, EQ-5D-5L: European Quality of Life-5-Dimension 5-Level, EuroQol: European Quality of Life, FoST: Häufigkeit von Suizidgedanken, ggf.: gegebenenfalls, HRUQ: Healthcare Resource Use Questionnaire, ICF: Informed Consent Form, IWRS: Interactive Web Response System, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, LSM: Least Square Mean, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder (Major Depression), mg: Milligramm, MINI: Mini International Psychiatric Interview, ml: Milliliter, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, MMRM: Mixed Modell Repeated Measures, MOAA/S: Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation, n: Anzahl Studienteilnehmer, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SOC: Standard of Care, TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, UE: unerwünschte(s) Ereignis(s), US: United States, VAS: visuelle Analogskala, z. B.: zum Beispiel

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

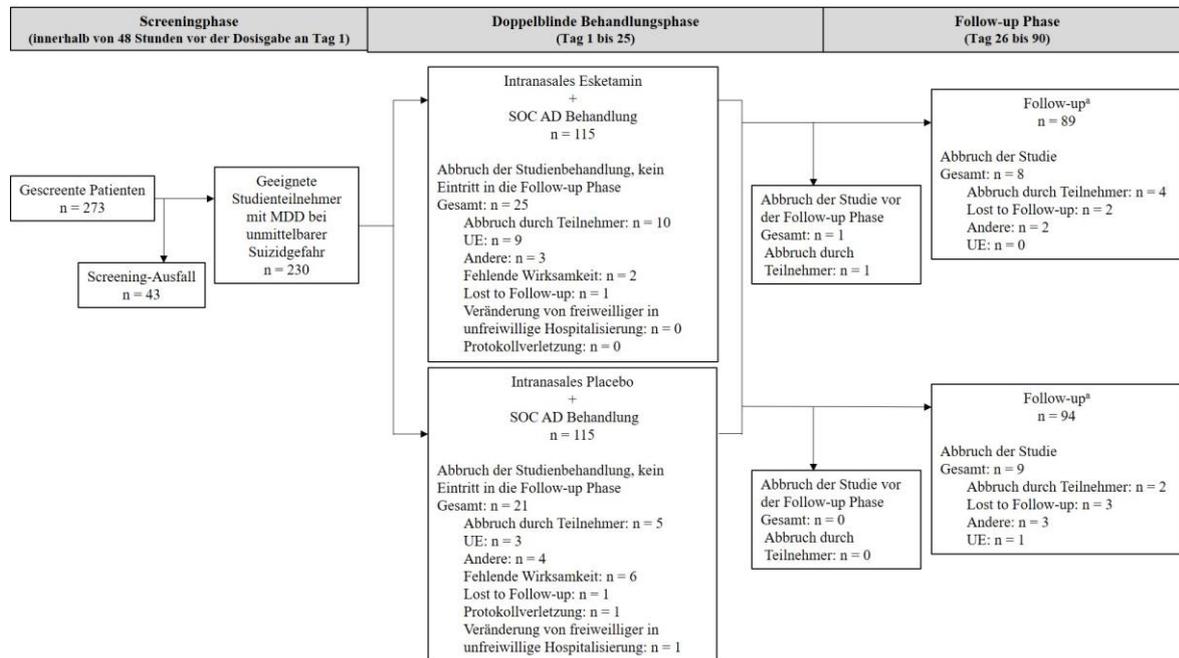


Abbildung 4-238: Patientenfluss der Studie SUI3002

a: Studienteilnehmer, die die Follow-up Phase betreten oder Daten zu UE nach der doppelblinden Behandlungsphase liefern.

AD: Antidepressiva, MDD: Major Depressive Disorder, n: Anzahl Studienteilnehmer, SOC: Standard of Care, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 4-261 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUI2001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung</p> <p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von intranasalem Esketamin 84 mg im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Symptome der Major Depressive Disorder (MDD), einschließlich Suizidgedanken, bei Studienteilnehmern, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, gemessen mittels Veränderung des Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)-Gesamtscore gegenüber Baseline 4 Stunden nach der ersten Dosisgabe an Tag 1.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von einzelnen und wiederholten Dosierungen von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo auf das – nach Einschätzung durch den Prüfarzt – Suizidrisiko gemessen durch die globale, klinische Beurteilung des Suizidrisikos des Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT*): <ul style="list-style-type: none"> ○ zu 4 Stunden nach der ersten Dosisgabe an Tag 1 ○ bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ○ bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 81) • Untersuchung des Ansprechens ($\geq 50\%$ Reduktion im MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline) mit Beginn an Tag 1 anhaltend bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • Untersuchung der Wirksamkeit von wiederholten Dosierungen von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo bei der Reduktion der Symptome der MDD gemäß des MADRS-Gesamtscores bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • Untersuchung der Wirksamkeit von wiederholten Dosierungen von Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo in der Reduktion von Suizidgedanken gemäß Beck Scale for Suicidal Ideation (BSS)-Gesamtscore: <ul style="list-style-type: none"> ○ 4 Stunden nach der ersten Dosisgabe an Tag 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ○ bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 81) • Untersuchung des Einflusses von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo auf die folgenden Bewertungen bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25): <ul style="list-style-type: none"> ○ Hoffnungslosigkeit gemäß Beck Hopelessness Scale (BHS) ○ patientenberichtete globale Bewertung des Suizidrisikos des SIBAT • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von intranasalem Esketamin mit besonderer Aufmerksamkeit auf folgende, an jedem Tag der Dosisgabe durchgeführte, Beurteilungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswirkungen auf dissoziative Symptome gemäß Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS). ○ psychoseartige Begleiterscheinungen gemäß einer Four-Item positive symptom subscale der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS+) (bestehend aus: Misstrauen, Halluzinationen, ungewöhnlicher Gedankeninhalt und begriffliche Desorganisation). ○ Auswirkung auf die Sauerstoffsättigung im Blut (Oximetrie), Herzfrequenz und Blutdruck während der ersten Stunde nach Verabreichungsbeginn der Studienmedikation. ○ Auswirkung auf die Sedierung gemäß Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) Scale. ○ potenzielle therapiebedingte Symptome einer Zystitis gemäß Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score (BPIC-SS). ○ lokale nasale Verträglichkeit gemäß einem Fragebogen zur nasalen Verträglichkeit. ○ Auswirkungen auf Suizidgedanken und Verhalten gemäß SIBAT. • Untersuchung der Pharmakokinetik von intranasalem Esketamin und seinem Metabolit Noresketamin. <p><i>*Im Vergleich zu den Studien SUI3001 und SUI3002 handelt es sich bei dem hier verwendeten SIBAT um eine Vorgängerversion</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>des in den Studien SUI3001 und SUI3002 verwendeten SIBAT.</i></p> <p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Auswirkung von wiederholten Dosierungen von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo auf Suizidgedanken und Verhalten gemäß patientenberichteten Suizidgedanken, des Suizidrisikos und Suizidverhaltens gegenüber Baseline (Tag 1 vor Dosisgabe) bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 81). • Untersuchung der Wirksamkeit von wiederholten Dosierungen von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo in der Reduktion der Symptome von MDD gemäß MADRS-Gesamtscores von Tag 26 bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 81). • Untersuchung des Einflusses von intranasalem Esketamin im Vergleich zu intranasalem Placebo auf die Hoffnungslosigkeit gemäß BHS bis zum Ende der Follow-up Phase (Tag 81). • Untersuchung, ob Konzentrationen vor Behandlung von entzündlichen und neurotrophen Markern und Plasma-Glycin mit dem Ausmaß der klinischen Veränderung korrelieren, gemessen durch den MADRS nach intranasaler Verabreichung von Esketamin. • Untersuchung des Einflusses von intranasalem Esketamin auf Plasma-Entzündungs- und neurotrophe Marker sowie auf metabolische Marker des glutamatergen Pathways. <p>Hypothese</p> <p>Intranasales Esketamin 84 mg ist intranasalem Placebo bei der schnellen Reduktion der Symptome der MDD, einschließlich Suizidgedanken, gemäß Veränderung des MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline 4 Stunden nach der Dosisgabe an Tag 1, bei Studienteilnehmern, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden, überlegen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomisiert • Zuteilungsverhältnis: 1:1 • Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer • Stratifizierung der Randomisierung: Nach Studienzentrum und nach Standard of Care (SOC) Antidepressiva (AD) Behandlung (gemäß Beurteilung des Prüfarztes (vor Randomisierung) entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers). <p>Verblindung: doppelblind und Verblindung der Endpunkterheber</p> <p>Studienhorizont: 3 Studienphasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (innerhalb von 24 Stunden vor Tag 1 der intranasalen Dosis der Studienmedikation; kann nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors auf bis zu 48 Stunden verlängert werden) • doppelblinde Behandlungsphase (25 Tage) • Follow-up Phase (56 Tage) <p>Design: parallel, zweiarmig, aktivkontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: II</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Datum des Ursprungsprotokolls 17.01.2014</p> <p>Amendment INT-1 (29.01.2014)</p> <p>Allgemeiner Grund für das Amendment ist die Entfernung des McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD) und Klarstellung und/oder Revision des Protokolltexts für ausgewählte Studienverfahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • die erforderliche Dokumentation der Erlaubnis/Genehmigung zur Verwendung des MSI-BPD in dieser Studie ist nicht verfügbar, daher werden alle Texte, die sich auf den MSI-BPD beziehen, gestrichen. • Revision der Zeitpunkte des Elektrokardiogramms (EKG) an Tag 1, um mit allen anderen Dosierungstagen abgestimmt zu sein. • Erlaubnis der Initiierung einer neuen Psychotherapie nach Ende der doppelblinden Behandlungsphase.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zusammenziehen der zwei Ausschlusskriterien bzgl. Borderline-Persönlichkeitsstörung (Zusammenziehen von Ausschlusskriterium Nr. 2 und Nr. 3). • Konsistenz des Protokolltextes bezüglich der Dauer der Berichterstattung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). • Aufnahme des Verbotes von intranasal verabreichten, abschwellenden Mitteln in Abschnitt 8. • Entfernung der BHS zu 4 Stunden nach Dosisgabe an Tag 25. • Revision eines Dokumentennamens • kleinere Fehler werden vermerkt. <p>Amendment INT-2 (18.03.2014)</p> <p>Allgemeiner Grund für das Amendment ist die Aufnahme von zusätzlichen Sicherheitsbewertungen für das Monitoring von Symptomen einer Zystitis und Erhebung der lokalen nasalen Verträglichkeit sowie die Klarstellung und/oder Revision des Protokolltextes für ausgewählte Studienverfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme einer zusätzlichen Sicherheitsbewertung, um Studienteilnehmer auf Symptome einer Zystitis zu überwachen. • Hinzufügung von Beurteilungen der Vitalparameter vor Dosisgabe an allen Dosierungstagen. Zudem Sicherstellung der Erhebung von Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Temperatur an allen Dosierungstagen. • Zusätzlich zur Wirksamkeitsbewertung wird der SIBAT auch als eine Sicherheitsbewertung aufgenommen. • Beurteilung der lokalen nasalen Verträglichkeit an jedem Dosierungstag. • Klarstellung, dass das Screening-EKG auch zum Zentrallabor geschickt wird. • Hinweis, dass klinische Studienzentren mit einer Anleitung bezüglich Anforderungen an Personal und Ausstattung an Dosierungstagen versehen werden. • Anweisungen zur Verabreichung der Dosis finden sich im Gebrauchsanweisungsdokument. • Aufnahme des Einschlusskriteriums für Restriktionen einer Eizellspende für Frauen (Hinzufügung des Einschlusskriteriums Nr. 16).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • da die SIBAT-Module während der Studie entwickelt werden, werden allgemeinere Namen für den Modulinhalt anstelle von spezifischen Modulnamen verwendet. • da es unwahrscheinlich ist, dass sich die Items für Schlaf und Appetit des MADRS während eines 4 Stundenintervalls ändern, werden die Scores dieser Items eines früheren Zeitpunktes desselben Tages übertragen. • Klarstellung der Definition von Studienteilnehmern, die die Behandlung abschließen (Completer) für die doppelblinde Behandlungsphase. • Bereitstellung von Details bezüglich der sekundären und explorativen Wirksamkeitsbewertungen im statistischen Analyseplan anstatt im Protokoll. • Hinzufügung von neuen Abkürzungen, die im Protokoll verwendet werden. • Spezifizierung, dass intranasale Demonstrations-/Übungsapplikatoren bereitgestellt werden. • Definition von „nach Dosisgabe“. • Aktualisierung von verbotenen Medikamenten. • Hinzufügung von elektronischen Patient-Reported Outcome Geräten zur Liste von studienspezifischem Material, das bereitgestellt wird. • Klarstellung, dass alle Flüssigkeiten für mindestens 30 Minuten vor Einnahme des ersten Nasensprays an jedem Dosierungstag verboten sind. • als Vorsichtsmaßnahme werden Studienteilnehmer ausgeschlossen, die die Diagnosekriterien für gegenwärtige oder vorherige Zwangsstörungen basierend auf dem diagnostischen Interview, durchgeführt beim Screening, erfüllen (Modifizierung des Ausschlusskriteriums Nr. 6). • ein Data Review Committee wird für die Studie beauftragt. • Bereitstellung von zusätzlicher Anleitung für die Anwendung des MOAA/S. • Aktualisierung des Blutvolumens, das von jedem Studienteilnehmer gesammelt wird. • Klarstellung des Terms „vielfache Dosierungen“ von Esketamin.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass jegliches Material, welches den Studienteilnehmern bereitgestellt wird, nicht auf „schriftliches“ Material begrenzt ist. • Hinweis, wann die Lagerzeit beginnt. • Hinweis, dass elektronisch erhobene SIBAT-Daten als Datenquelle berücksichtigt werden. Zudem, Entfernung der Anforderungen bezüglich der Quelldokumentation für eine dokumentierte medizinische Vorgeschichte aus dem Protokoll. • Klarstellung, dass die Anweisungen für die patientenberichteten Erhebungsinstrumente nicht für die patientenberichteten Module des SIBAT gelten. • Hinzufügung von neuen Abkürzungen, die im Protokoll verwendet werden. • kleinere Fehler werden vermerkt. <p>Amendment INT-3 (02.07.2014)</p> <p>Allgemeiner Grund für das Amendment ist die Aufnahme von nasalen Untersuchungen und die Klarstellung und/oder Revision des Protokolltextes für ausgewählte Studienverfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von nasalen Untersuchungen als zusätzliche Beurteilung der nasalen Verträglichkeit. • die erforderliche Dauer der Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode war nicht mit dem Informed Consent Form (ICF) konsistent (Revision des Textes des Einschlusskriteriums Nr. 10 sowie des Ausschlusskriteriums Nr. 14 (alt: 1 Woche; neu: 3 Monate)). • Entfernung der Studienrestriktion bezüglich der Initiierung einer neuen Psychotherapie während der doppelblinden Behandlungsphase, da es den primären Endpunkt nicht beeinflusst. • die Items für Schlaf und Appetit des MADRS ändern sich wahrscheinlich während eines 4 Stundenintervalls zwischen den Beurteilungen nicht. Hinzufügung einer Fußnote zum Time and Events Schedule zu Visite 12 (Tag 25), dass die Items für Schlaf und Appetit 4 Stunden nach Dosisgabe an Tag 1 und Tag 25 nicht erhoben werden. Stattdessen werden die MADRS-Scores für die Items für Schlaf und Appetit, die vor Dosisgabe am selben Tag aufgezeichnet wurden, übertragen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung, dass derselbe Rater nicht die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse für einen individuellen Studienteilnehmer durchführt. • Klarstellung des sekundären Zielkriteriums für das aufrechterhaltene Ansprechen. • Spezifizierung, dass die relevanten Einzelitems aus Wirksamkeitsmessungen in den Wirksamkeitsanalysen eingeschlossen werden. • Hinweis, dass Studienteilnehmer mit positivem Test für verschriebene Amphetamine beim Screening nicht für die Studienteilnahme geeignet sind, um die Sicherheit des Studienteilnehmers zu gewährleisten (Revision von Ausschlusskriterium Nr. 7). • Es wird ein Zeitfenster für die Tag 4-Visite zur Verfügung gestellt. • Ergänzung, dass der Schwangerschaftsstatus zum Ende der Studienteilnahme bestätigt werden muss. • Klarstellung, dass eine weibliche Studienteilnehmerin von der Studie zurücktritt, wenn sie während der doppelblinden Behandlungsphase schwanger wird. • Klarstellung und Revision von Information innerhalb der verbotenen Therapien (Attachment 1). • Klarstellung bezüglich Grapefruitsaft-, Pomeranze- oder Chinin-Einschränkung. • Spezifizierung von „intensiver ambulanter Behandlung“ als ein Beispiel für eine Therapie, die als Begleittherapie aufgezeichnet werden muss. • Hinweis, dass das klinische Studienzentrum die zwei beim Screening durchgeführten klinischen Beurteilungen in der von ihnen bevorzugten Reihenfolge durchführen kann. • Bereitstellung von zusätzlichen Informationen bezüglich bereitgestelltem spezifischem Studienmaterial. • kleinere Fehler werden vermerkt. <p>Amendment INT-4 (11.12.2014)</p> <p>Allgemeiner Grund für das Amendment ist die Aktualisierung und Revision der Ein-/Ausschlusskriterien und verbotenen Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung einer Klarstellung und neuer/überarbeiteter Information zum Attachment 1 (Prohibited Therapies).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erlaubnis der Verlängerung der Screeningphase auf bis zu 48 Stunden mit Zustimmung des medizinischen Monitors des Sponsors. • Entfernung der Anforderung, dass die SOC AD Behandlung an Tag 1 nach Abschluss der 4 Stunden Bewertungen nach Dosisgabe umgesetzt wird. Der Text wurde dahingehend überarbeitet, dass er darauf hinweist, dass die SOC AD Behandlung für alle Studienteilnehmer an Tag 1 initiiert oder optimiert wird. Die Anforderung, bis zur Beendigung der 4 Stunden Bewertung nach Dosisgabe zu warten, wurde entfernt. • Klarstellung, dass die empfohlene Dauer der Hospitalisierung (5 Tage) kürzer oder länger sein kann, sofern es nach Meinung des Prüfarztes klinisch gerechtfertigt ist. • Bereitstellung einer Klarstellung und neuer/überarbeiteter Information innerhalb der Einschluss- und Ausschlusskriterien (Revision der Einschlusskriterien Nr. 3, Nr. 4 und Nr. 6; Revision der Ausschlusskriterien Nr. 1, Nr. 2, Nr. 4, Nr. 6, Nr. 7, Nr. 8, Nr. 10 und Nr. 12). • Klarstellung der erforderlichen Studienverfahren, die am tatsächlichen Datum der Entlassung aus der stationären Hospitalisierung durchgeführt werden. • Erlaubnis, dass SOC klinische Labortests, die innerhalb von 24 Stunden vor der Screening-Visite (d. h. Unterzeichnung der ICF) durchgeführt werden, zur Bestimmung der Eignung des Studienteilnehmers herangezogen werden, anstelle der erforderlichen lokalen Labortests beim Screening. • Klarstellung des Protokolltextes zur besseren Verständlichkeit • Konsolidierung von doppelter Information bezüglich verbotener Therapien an einer Stelle im Protokoll (Attachment 1). • Entfernung des Zeitfensters für die Visite 5 (Tag 4) aufgrund von operativer Komplexität. • Bereitstellung einer Beschreibung des Fragebogens zur nasalen Verträglichkeit. • Hinzufügung von neuen Abkürzungen, die im Protokoll verwendet werden. • kleinere Fehler werden vermerkt. <p>Amendment INT-5 (21.10.2015)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Allgemeiner Grund für das Amendment ist einen Fehler, der in der Beschreibung des Einschlusskriteriums Nr. 3 bemerkt wurde, zu korrigieren. Das Kriterium erfordert, dass ein Studienteilnehmer mit „Ja“ auf Frage B9 des Mini International Psychiatric Interview (MINI) antwortet. Das Protokoll beschreibt Frage B9 fälschlicherweise beiläufig mit „beabsichtigt, durch Selbstmord zu sterben?“. Die akkurate Beschreibung von Frage B9 ist „beabsichtigt, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?“.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung einer akkuraten Beschreibung von Frage B9 des MINI. • kleinere Fehler werden vermerkt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Jeder potenzielle Studienteilnehmer muss alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 16. der/die Studienteilnehmer/in muss ein Mann oder eine Frau im Alter von 18 bis einschließlich 64 Jahre sein. 17. der/die Studienteilnehmer/in muss die Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4te-Edition) (DSM-4)-Diagnosekriterien für MDD ohne psychotische Symptome erfüllen, basierend auf einer klinischen Bewertung (DSM-4 296.22, 296.23, 296.32 oder 296.33) und durch das MINI bestätigt. 18. der/die Studienteilnehmer/in muss gegenwärtige Suizidgedanken mit Handlungsabsicht haben, bestätigt durch die Antwort „Ja“ auf Frage B5 [an Selbstmord gedacht (sich umzubringen)?] und auf Frage B9 des MINI [beabsichtigt, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?]. Hinweis: Die Antwort auf B5 muss sich auf die Gegenwart beziehen, wohingegen die Antwort auf B9 die vergangenen 24 Stunden widerspiegeln kann. 19. nach Meinung des Prüfarztes ist die akute psychiatrische Hospitalisierung aufgrund des unmittelbaren Suizidrisikos des Studienteilnehmers klinisch gerechtfertigt. 20. der/die Studienteilnehmer/in hat einen MADRS-Gesamtscore ≥ 22 vor Dosisgabe an Tag 1. 21. als Bestandteil der SOC Behandlung, stimmt der Studienteilnehmer zu, für einen empfohlenen Zeitraum von 5 Tagen nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung (kann kürzer oder länger sein, sofern nach Meinung des Prüfarztes die stationäre Entlassung klinisch gerechtfertigt ist) freiwillig hospitalisiert zu werden, und verschriebene, nicht im Rahmen dieser Studie zu untersuchende AD Therapie(-n) mindestens für die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) einzunehmen.</p> <p>22. der/die Studienteilnehmer/in ist mit der Selbstverabreichung der intranasalen Medikation vertraut und in der Lage, den Anweisungen Folge zu leisten.</p> <p>23. der/die Studienteilnehmer/in muss medizinisch stabil sein, basierend auf körperlicher Untersuchung, medizinischer Vorgeschichte, Vitalzeichen und 12-Kanal EKG durchgeführt beim Screening. Sofern es Auffälligkeiten gibt, darf der Studienteilnehmer nur dann eingeschlossen werden, wenn der Prüfarzt die Auffälligkeiten als nicht klinisch signifikant beurteilt. Diese Feststellung muss im Originaldokument des Studienteilnehmers eingetragen und durch den Prüfarzt abgezeichnet werden.</p> <p>Hinweis: Die Studienteilnehmer, die sich von einem kürzlichen Selbstmordversuch erholen, sind möglicherweise geeignet, sofern sie medizinisch stabil sind.</p> <p>24. der/die Studienteilnehmer/in muss medizinisch stabil sein, basierend auf klinischen Labortests, die durch das lokale Labor beim Screening durchgeführt wurden. Sofern die Ergebnisse der Serumchemie, der Hämatologie oder der Urinanalyse außerhalb der Normbereiche liegen, kann ein Studienteilnehmer nur eingeschlossen werden, wenn der Prüfarzt die Abnormalitäten oder die Abweichungen von der Norm als nicht klinisch signifikant bewertet. Diese Feststellung muss im Originaldokument des Studienteilnehmers eingetragen und durch den Prüfarzt abgezeichnet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ beiläufige ausschließende Laborwerte („beiläufig“ bezieht sich auf duplizierte Ergebnisse von einer getrennt analysierten Blutprobe im Zentrallabor, welche verfügbar werden, nachdem der Studienteilnehmer die Ein- und Ausschlusskriterien basierend auf den lokalen Laborwerten erfüllt hat) werden in Einzelfallbetrachtung gehandhabt, um zu bestimmen, ob der Studienteilnehmer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von der Studie zurückgezogen werden sollte.</p> <p>25. vor Randomisierung muss eine Frau entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht gebärfähig sein: postmenopausal (> 45 Jahre mit Amenorrhoe für mindestens 12 Monate), dauerhaft sterilisiert (z. B. Verfahren des bilateralen Tubenverschlusses/der Tubenligatur, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie); oder anderweitig unfähig sein, schwanger zu werden. ▪ gebärfähig sein und eine hochwirksame Verhütungsmethode ausüben, die konsistent mit lokalen Regularien bzgl. der Verhütungsmethoden für Teilnehmer klinischer Studien ist: z. B. etablierte Anwendung von oralen, injizierten oder implantierten hormonellen Verhütungsmethoden; Spirale; Hormonspirale; Barrieremethoden: Kondom mit spermizidem/-r Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen oder Okklusivpessar (Diaphragma oder Portiokappe) mit spermizidem/-r Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen; Sterilisation des männlichen Partners (der vasktomierte Partner sollte der einzige Partner für diesen Studienteilnehmer sein); tatsächliche Abstinenz (wenn dies im Einklang mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Studienteilnehmers steht). <p>Hinweis: wenn sich die Gebärfähigkeit nach Studienbeginn ändert (z. B. wird eine nicht-heterosexuell aktive Frau aktiv), muss eine Frau eine wie im Verlauf der Einschlusskriterien beschriebene hochwirksame Verhütungsmethode beginnen.</p> <p>Die hochwirksame Verhütungsmethode muss während der Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosierung der Studienmedikation angewendet werden.</p> <p>26. eine gebärfähige Frau muss beim Screening einen negativen Urinschwangerschaftstest haben.</p> <p>27. ein Mann, der mit einer gebärfähigen Frau sexuell aktiv ist und keine Vasektomie hatte, muss damit einverstanden sein, eine hochwirksame Verhütungsmethode (z. B. Kondom mit Spermizid) zu verwenden, und alle Männer müssen zudem auf eine Samenspende während der Studie und für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation verzichten.</p> <p>28. die Studienteilnehmer müssen bereit und fähig sein, die Verbote und Restriktionen, die im Protokoll spezifiziert sind, einzuhalten.</p> <p>29. jeder Studienteilnehmer muss ein ICF unterzeichnen, welches zeigt, dass er oder sie den Zweck der Studie und die Abläufe, die für die Studie erforderlich sind, versteht, und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Hinweis: Studienteilnehmer mit akuter Alkoholintoxikation sollten nicht gescreent werden (aber können gescreent werden, wenn sie nüchtern sind).</p> <p>30. jeder Studienteilnehmer muss ein separates ICF unterzeichnen, wenn er oder sie damit einverstanden ist, eine optionale Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Probe für die Forschung zur Verfügung zu stellen. Die Ablehnung der Einwilligung für eine optionale DNA-Forschungsprobe führt nicht zum Ausschluss des Studienteilnehmers von der Studienteilnahme.</p> <p>31. eine Frau muss zustimmen, auf eine Eizellspende (Eizellen, Oozyten) zwecks assistierter Reproduktion während der Studie und für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zu verzichten.</p> <p>Ausschlusskriterien: Jeder potenzielle Studienteilnehmer, der eines der folgenden Kriterien erfüllt, wird von der Studienteilnahme ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der/die Studienteilnehmer/in hat eine aktuelle klinische Diagnose einer bipolaren Störung (oder zugehörigen Erkrankung), geistigen Behinderung, antisoziale oder histrionische Persönlichkeitsstörung. 2. der/die Studienteilnehmer/in erfüllt vollständig die DSM-4 Kriterien für eine Borderline-Persönlichkeitsstörung, basierend auf einem klinischen Interview: <ul style="list-style-type: none"> o die Studienteilnehmer, die nicht die vollständigen DSM-4 Kriterien erfüllen aber Merkmale einer Borderline-Persönlichkeitsstörung aufweisen, können in Einzelfallbetrachtung und in Absprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors als geeignet angesehen werden. 3. der/die Studienteilnehmer/in hat eine gegenwärtige oder vorherige Diagnose einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>psychotischen Störung, MDD mit Psychose oder Zwangsstörung.</p> <p>4. der/die Studienteilnehmer/in hat eine Vorgeschichte einer mittelgradigen oder schweren Substanz- oder Alkoholmissbrauchsstörung gemäß DSM-4 Kriterien, mit Ausnahme von Nikotin oder Koffein, innerhalb von 6 Monaten vor Screening.</p> <p>5. der/die Studienteilnehmer/in hat eine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen und Symptome einer Leber- oder Niereninsuffizienz, signifikante kardiale, vaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologische, hämatologische, rheumatologische oder metabolische Störungen.</p> <p>6. der/die Studienteilnehmer/in hat unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck > 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg) trotz Diät, Bewegung oder einer stabilen Dosis einer erlaubten blutdrucksenkenden Therapie beim Screening; oder jede hypertensive Krise in der Vorgeschichte. Ein abnormaler Blutdruckwert beim Screening kann einmalig für die Eignung des Studienteilnehmers wiederholt werden.</p> <p>7. der/die Studienteilnehmer/in hat ein positives Urintestergebnis(se) für Phenyklidin, Kokain oder Amphetamin beim Screening.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ der/die Studienteilnehmer/in mit positivem Test aufgrund der angemessenen Verwendung von verschriebenen Opiaten, Benzodiazepinen oder Barbituraten können für die Studienteilnahme nach klinischer Beurteilung geeignet sein. Zudem können Studienteilnehmer mit einem positiven Test auf Opiate, Benzodiazepine oder Barbiturate, angewendet ohne Verschreibung, nach klinischer Beurteilung und in Abstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, als geeignet berücksichtigt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ der/die Studienteilnehmer/in mit positivem Test aufgrund von Opiaten, Benzodiazepinen oder Barbituraten eingenommen bei einem Selbstmordversuch (z. B.: Überdosis) können für die Studienteilnahme nach klinischer Beurteilung und in Abstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, geeignet sein. 8. der/die Studienteilnehmer/in hat eine Vorgeschichte einer malignen Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Screening (Ausnahmen sind Plattenepithel- und Basalzellkarzinom der Haut und Karzinom in situ des Gebärmutterhalses oder Tumorerkrankung, die, nach Ansicht des Prüfarztes in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors, als mit geringem Risiko eines Rezidivs betrachtet wird). 9. anatomischer oder medizinischer Zustand, der die Abgabe oder Aufnahme der Studienmedikation behindern kann (z. B.: unterzogene Gesichtsrekonstruktion, Rhinoplastie, signifikante strukturelle oder funktionale Abnormalitäten der Nase oder oberen Atemwege, Behinderungen oder Verletzungen der Schleimhaut der Nasenflügel oder des Naseneingangs; unterzogene Nasennebenhöhlenoperation in den vorherigen 2 Jahren; oder Zeichen und Symptome klinisch signifikanter Rhinitis an Tag 1). 10. hat ein abnormales oder abweichendes Nasenseptum mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: Blockade von einem oder beiden Nasenflügeln, eine verstopfte Nase (insbesondere 1-seitig), regelmäßiges Nasenbluten, regelmäßige Nasennebenhöhleninfektion (und zeitweise Gesichtsschmerzen, Kopfschmerzen und Postnasal-Drip-Syndrom). 11. der/die Studienteilnehmer/in hat bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz oder Kontraindikationen gegenüber Esketamin oder Ketamin oder seiner Hilfsstoffe (Informationen hierzu finden sich in der Investigators Brochure for Esketamin, Summary of Product Characteristics, US prescribing information). 12. der/die Studienteilnehmer/in hat eine verbotene Therapie eingenommen wie in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abschnitt 8 (Prestudy and Concomitant Therpay) und Attachment 1 angemerkt.</p> <p>13. der/die Studienteilnehmer/in hat ein Prüfpräparat (einschließlich Prüfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives zu untersuchendes Medizinprodukt innerhalb von 60 Tagen vor der geplanten ersten Dosisgabe der Studienmedikation angewendet oder ist gegenwärtig in eine Interventionsstudie eingeschlossen.</p> <p>14. die Studienteilnehmerin ist eine Frau, die schwanger ist, stillend ist oder die plant, schwanger zu werden, während sie in der Studie eingeschlossen ist oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>15. der Studienteilnehmer ist ein Mann, der plant, ein Kind zu zeugen, während er in der Studie eingeschlossen ist oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>16. der/die Studienteilnehmer/in mit einer Situation oder einem Zustand, weshalb nach Ansicht des Prüfarztes die Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Studienteilnehmers wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder, weshalb die im Protokoll spezifizierten Erhebungen verhindert, einschränkt oder verzerrt werden könnten.</p> <p>17. der/die Studienteilnehmer/in ist ein/e Angestellter/e des Prüfarztes oder des Studienzentrums mit direkter Beteiligung an der beabsichtigten Studie oder anderen Studien unter der Leitung des Prüfarztes oder des Studienzentrums sowie Familienangehörige der Angestellten oder des Prüfarztes.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt in 10 Studienzentren in den Vereinigten Staaten (US).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Arm A:</p> <p>Intranasales Esketamin (84 mg) zweimal pro Woche für 4 Wochen in der doppelblinden Behandlungsphase im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) (SOC AD) basierend auf</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet.</p> <p>Arm B:</p> <p>Intranasales Placebo zweimal pro Woche für 4 Wochen in der doppelblinden Behandlungsphase im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, welcher mindestens eine Hospitalisierung und die Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) (SOC AD) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien beinhaltet..</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium und Erhebungsmethode</p> <p>Primäres Zielkriterium ist die Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline (Tag 1, vor Dosisgabe) 4 Stunden nach Dosisgabe in der doppelblinden Behandlungsphase.</p> <p>Die MADRS ist ein arztbewertetes Erhebungsinstrument zur Messung des Schweregrads einer Depression und zur Erkennung von Veränderungen aufgrund einer AD Behandlung. Die MADRS wird während der Studie durch einen Endpunkterheber am Studienzentrum erhoben.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien und Erhebungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS-Gesamtscore (seit letzter Visite) <ul style="list-style-type: none"> ○ anhaltendes Ansprechen (Erreichen einer mindestens 50 %-Verbesserung mit Beginn an Tag 1, die bis Tag 25 beibehalten wird). ○ Ansprechen (mindestens 50 %-Reduktion gegenüber Baseline) ○ Veränderung der MADRS gegenüber Baseline an Tag 2 der doppelblinden Behandlungsphase ○ Veränderung der MADRS gegenüber Baseline bis zum Endpunkt (doppelblind (DB)) der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25). • SIBAT-Clinical Global Judgment of Suicide Risk (CGJ-SR, Module 8) <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der CGJ-SR gegenüber Baseline zu Tag 1, 4 Stunden nach Dosisgabe in der doppelblinden Behandlungsphase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der CGJ-SR gegenüber Baseline zu Tag 2 der doppelblinden Behandlungsphase ○ Veränderung der CGJ-SR gegenüber Baseline bis zum Endpunkt (DB) der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ○ Veränderung der CGJ-SR gegenüber Baseline bis zum Endpunkt (Follow-up (FU)) der Follow-up Phase (Tag 81) ● SIBAT-Patient-Reported Global Assessment of Suicide Risk (Module 6) <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des Patient-Reported Global Assessment of Suicide Risk gegenüber Baseline zu Tag 1, 4 Stunden nach Dosisgabe in der doppelblinden Behandlungsphase ○ Veränderung des Patient-Reported Global Assessment of Suicide Risk gegenüber Baseline zu Tag 2 der doppelblinden Behandlungsphase ○ Veränderung des Patient-Reported Global Assessment of Suicide Risk gegenüber Baseline bis zum Endpunkt (DB) der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ○ Veränderung des Patient-Reported Global Assessment of Suicide Risk gegenüber Baseline bis zum Endpunkt (FU) der Follow-up Phase (Tag 81) ● BSS <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der BSS gegenüber Baseline zu Tag 1 (DB) zu 4 Stunden nach Dosisgabe ○ Veränderung der BSS gegenüber Baseline zu Tag 2 der doppelblinden Behandlungsphase ○ Veränderung der BSS gegenüber Baseline bis zum Endpunkt (DB) der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25) ○ Veränderung der BSS gegenüber Baseline bis zum Endpunkt (FU) der Follow-up Phase (Tag 81) ● BHS <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der BHS gegenüber Baseline zu Tag 1 (DB) 4 Stunden nach Dosisgabe ○ Veränderung der BHS gegenüber Baseline bis zum Endpunkt (DB) der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 25)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Zielkriterien und Erhebungsmethoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MADRS-Gesamtscore gegenüber Baseline bis zum Endpunkt (FU) der Follow-up Phase (Tag 81) • SIBAT-Patient-Reported Suicidal Thinking (Modul 4), Patient-Reported Suicidal Behavior (Modul 5): Häufigkeitsverteilung zu jeder Visite • Veränderung im BHS gegenüber Baseline bis zum Endpunkt (FU) der Follow-up Phase (Tag 81) • Bewertung der Sicherheitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ unerwünschte Ereignisse (UE) ○ klinische Labortests (Hämatologie, Serumchemie und Urinanalyse) ○ Bewertung von Vitalparametern (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung im Blut) ○ körperliche Untersuchung (einschließlich Größe und Körpergewicht) ○ EKG ○ Untersuchung der Nase und Fragebogen zur Verträglichkeit in der Nase ○ Einfluss von dissoziativen Symptomen, Psychose, Sedierung (CADSS, BPRS+, MOAA/S) ○ BPIC-SS <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS <ul style="list-style-type: none"> ○ Erinnerungszeitraum: 7 Tage <ul style="list-style-type: none"> ▪ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe) ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 81 ○ Erinnerungszeitraum: seit letzter Erhebung <ul style="list-style-type: none"> ▪ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt • SIBAT <ul style="list-style-type: none"> ○ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe sowie 4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 3, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 81 • BSS <ul style="list-style-type: none"> ○ Erinnerungszeitraum: letzte Woche, einschließlich heute <ul style="list-style-type: none"> ▪ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe) ○ Erinnerungszeitraum: seit letzter Erhebung <ul style="list-style-type: none"> ▪ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (4 Stunden nach Dosisgabe), 2, 4, 5, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ▪ Follow-up Phase: Tag 32, 39, 46, 53, 67 und 81 • BHS <ul style="list-style-type: none"> ○ Erinnerungszeitraum: letzte 7 Tage <ul style="list-style-type: none"> ▪ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 8 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ▪ Follow-up Phase: Tag 81 ○ Erinnerungszeitraum: seit letzter Erhebung <ul style="list-style-type: none"> ▪ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (4 Stunden nach Dosisgabe) • therapiebedingte UE <ul style="list-style-type: none"> ○ zu jeder Zeit • klinische Labortests (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse) <ul style="list-style-type: none"> ○ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 11 (nur Urinanalyse), 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 39 (nur Urinanalyse) • Vitalparameter <ul style="list-style-type: none"> ○ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 40 Minuten, 1 Stunde und 2 Stunden nach Dosisgabe), 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 81 • körperliche Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> ○ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 81 • 12-Kanal EKG <ul style="list-style-type: none"> ○ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (1 Stunde nach Dosisgabe), 4, 8, 11, 15,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18, 22 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasale Untersuchung <ul style="list-style-type: none"> ○ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (2 Stunden nach Dosisgabe), 8, 15, 18 und 25 bzw. bei frühzeitigem Studienaustritt ○ Follow-up Phase: Tag 39 • CADSS, BPRS+ <ul style="list-style-type: none"> ○ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe, 40 Minuten, 2 Stunden und 4 Stunden nach Dosisgabe), 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 • MOAA/S <ul style="list-style-type: none"> ○ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe bis 1 Stunde nach Dosisgabe), 4, 8, 11, 15, 18, 22 und 25 • BPIC-SS <ul style="list-style-type: none"> ○ doppelblinde Behandlungsphase: Tag 1 (vor Dosisgabe), 15 und 25 ○ Follow-up Phase: Tag 39
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es liegen keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vor.</p> <p>Alle weiteren Änderungen, die sich nicht auf die Zielkriterien beziehen werden in Item 3b dargestellt.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße wird basierend auf der Annahme eines Behandlungsunterschiedes von mindestens 6 Punkten in der mittleren Veränderung gegenüber Baseline (Tag 1, vor Dosisgabe) zu Tag 1 (4 Stunden nach Dosisgabe) im MADRS-Gesamtscore zwischen der Esketamin- und der Placebogruppe geschätzt. Für beide Gruppen wurde eine Standardabweichung von 9 verwendet. Unter Einsatz eines Zweistichproben-t-Tests werden 32 Studienteilnehmer benötigt, um einen Behandlungsunterschied von 6 Punkten mit einer Power von 91 % bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,10 (äquivalent zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,20, angewendet im Studienbericht) zu ermitteln. Unter der Annahme, dass 8 % der randomisierten Studienteilnehmer abbrechen bevor sie Wirksamkeitsmessungen post-Baseline liefern, beträgt die erforderliche Gesamtzahl an Studienteilnehmern für jede Behandlungsgruppe 35.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse wurde nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung erfolgt mittels eines Interactive Web Response System (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • zentrale Randomisierung mittels IWRS • Studienteilnehmer werden in einem 1:1 Verhältnis in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. • Block-Randomisierung durch zufällige permutierte Blöcke • Stratifizierung der Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienzentrum ○ SOC AD Behandlung gemäß Beurteilung des Prüfarztes (vor Randomisierung) entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers (d. h. AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) • das IWRS wird verwendet, um Studienteilnehmer nach dem Zufallsprinzip der Studienbehandlung zuzuordnen und das Studienmedikament zu verteilen. <ul style="list-style-type: none"> ○ das IWRS legt einen eindeutigen Behandlungscode festzulegen, welcher die Behandlungszuordnung und das passende Medikationsset für den Studienteilnehmer vorgibt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<ul style="list-style-type: none"> • zentrale Randomisierung • die Randomisierung erfolgt mittels eines IWRS, um für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode festzulegen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> • zentrale Randomisierung mittels IWRS • Studienteilnehmer werden in einem 1:1 Verhältnis in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert, basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> die Randomisierung ist ausgeglichen durch die Verwendung von zufällig permutierten Blöcken und ist nach Studienzentrum und nach SOC AD Behandlung gemäß Beurteilung des Prüfarztes (vor Randomisierung) entsprechend des Bedarfs des Studienteilnehmers (d. h. AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) stratifiziert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>d) verblindet e) verblindet f) verblindet*</p> <p><i>*Eine verblindete Behandlung wird angewendet, um eine potenzielle Verzerrung während der Datenerhebung und Bewertung der klinischen Endpunkte zu reduzieren. Um die Verblindung zu schützen, wurde empfohlen, dass unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchführen, sodass die Rater des MADRS und SIBAT nicht den BPRS+, CADDs und MOAA/S für individuelle Studienteilnehmer für die Dauer der Teilnahme des Studienteilnehmers durchführen.</i></p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Esketamin wird als klare, farblose intranasale Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt, welcher zwei Sprühstöße beinhaltet. Die Lösung enthält Esketaminhydrochlorid formuliert in Ethylendiamintetraessigsäure und Zitronensäure.</p> <p>Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose, intranasale Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt, welcher zwei Sprühstöße beinhaltet. Die Lösung enthält Wasser für Injektionszwecke mit einem Bitterstoff (Denatoniumbenzoat; Bitrex[®], 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit dem aktiven Wirkstoff zu simulieren. Zudem wird Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel hinzugefügt.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen für die doppelblinde Behandlungsphase werden basierend auf dem Intent-To-Treat Analysis Set durchgeführt. Das Intent-To-Treat Analysis Set beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der doppelblinden Behandlungsphase erhalten haben und die eine Bewertung des MADRS-Gesamtscores sowohl zu Baseline als auch zu Tag 1 4 Stunden nach Dosisgabe haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsanalysen für die doppelblinde Behandlungsphase werden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt. Das Safety Analysis Set beinhaltet alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der doppelblinden Behandlungsphase erhalten haben. Analysen der Veränderung gegenüber Baseline beinhalten nur Studienteilnehmer, die sowohl eine Beobachtung zu Baseline als auch mindestens eine zu post-Baseline während der doppelblinden Behandlungsphase haben.</p> <p>Analysen der Follow-up Phase werden sowohl für Wirksamkeits- als auch für Sicherheitsanalysen durchgeführt. Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem Intent-To-Treat Follow-up Analysis Set. Dieses beinhaltet alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Messung des MADRS-Gesamtscore während der Follow-up Phase haben.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen der Follow-up Phase werden auf dem Safety Follow-up Analysis Set durchgeführt. Dieses beinhaltet alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Visite während der Follow-up Phase haben.</p> <p><u>Statistische Maße und Analysen der primären und sekundären Zielkriterien</u></p> <p><i>Primäres Zielkriterium:</i> <i>Veränderung des MADRS-Gesamtscores</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysis of Covariance (ANCOVA)-Modell (für beobachtete und Last Observation Carried Forward (LOCF) Daten) mit Faktoren für Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline MADRS-Gesamtscore als kontinuierliche Kovariate • Least Square Mean (LSM) für Behandlungseffekte • deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum) <p><i>Sekundäre und explorative Zielkriterien:</i> <i>MADRS – Ansprechen und Remission</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung • ANCOVA-Modell (für beobachtete und LOCF Daten) mit Faktoren für Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baseline MADRS-Gesamtscore als kontinuierliche Kovariate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • deskriptive Statistik (Mittelwert, SD, Minimum und Maximum) <p><i>Aufrechterhalten des Ansprechens (Beginn des klinischen Ansprechens):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung • Cochran-Mantel-Haenszel Test adjustiert für Zentrum und SOC AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) <p><i>MADRS Suicidal Thoughts Item</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeitsverteilung • deskriptive Statistik (Mittelwert, SD, Minimum und Maximum) für die MADRS-Einzelscores und Veränderungen zu Baseline • ANCOVA-Modell mit Faktoren für Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baselinewert (ohne Rangfolge) als Kovariate <p><i>SIBAT (CGJ-SR und Patient-reported Global Assessment of Suicide Risk)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA-Modell mit Faktoren für Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baselinewert (ohne Rangfolge) als Kovariate • Häufigkeitsverteilung • deskriptive Statistik (Median, Minimum und Maximum) • Mediationsanalyse (nur für CGJ-SR) <p><i>BSS und BHS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA-Modell (für beobachtete Fälle und LOCF-Daten) mit Faktoren für Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung (AD Monotherapie oder AD plus Augmentationstherapie) und Baselinewert als Kovariate • Häufigkeitsverteilung • deskriptive Statistik (Mittelwert, SD, Minimum und Maximum) für BSS-Gesamtscore, Summe der ersten 5 Items des BSS sowie dem BHS-Gesamtscore

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen (Deskriptive Statistik)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC AD Behandlung wie randomisiert (Monotherapie oder Augmentationstherapie) • SOC AD Behandlung wie tatsächlich erhalten (Monotherapie oder Augmentation oder initialer Monotherapie gefolgt von einer Augmentationstherapie) • Analysezentrum <p>Sensitivitätsanalyse Zur Überprüfung der Sensitivität der Ergebnisse der ANCOVA Analyse des primären Endpunktes, wurde eine Mixed Modell Repeated Measures Methode durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Siehe Definition Item 5 (Arm A und B)</p> <p>d) Gesamt: n = 68 A: n = 36 B: n = 32</p> <p>e) Gesamt: n = 66 A: n = 35 B: n = 31</p> <p>f) Gesamt: n = 66 A: n = 35 B: n = 31</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Studie abgebrochen – Doppelblinde Behandlungsphase</p> <p><u>Gesamt:</u> n = 19 A: n = 9 B: n = 10</p> <p><i>Gründe für den Studienabbruch</i></p> <p><u>UE:</u> A: n = 5 B: n = 1</p> <p><u>fehlende Wirksamkeit:</u> A: n = 1 B: n = 4</p> <p><u>Lost to Follow-up:</u> A: n = 0 B: n = 2</p> <p><u>Widerruf der Einverständnis:</u> A: n = 1</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		B: n = 1 <u>Andere:</u> A: n = 2 B: n = 2 Studie abgebrochen – Follow-up Phase <u>Gesamt:</u> n = 5 A: n = 3 B: n = 2 <i>Gründe für den Studienabbruch</i> <u>Lost to Follow-up:</u> A: n = 1 B: n = 1 <u>Widerruf der Einverständnis:</u> A: n = 1 B: n = 1 <u>Andere:</u> A: n = 1 B: n = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 17.06.2014 Studienende: 01.02.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Analysis of Covariance, BHS: Beck Hopelessness Scale, BPIC-SS: Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score, BPRS+: Four-Item positive symptom subscale of the Brief Psychiatric Rating Scale, BSS: Beck Scale for Suicidal Ideation, bzw.: beziehungsweise, CADSS: Clinician Administered Dissociative States Scale, CGJ-SR: Clinical Global Judgment of Suicide Risk, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, DB: doppelblind, d. h.: das heißt, DNA: Desoxyribonukleinsäure, DSM-4: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4te-Edition), etc.: etcetera, EKG: Elektrokardiogramms, FU: Follow-up, ggf.: gegebenenfalls, ICF: Informed Consent Form, IWRS: Interactive Web Response System, LOCF: Last Observation Carried Forward, LSM: Least Square Mean, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder (Major Depression), mg: Milligramm, MINI: Mini International Psychiatric Interview, ml: Milliliter, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, MOAA/S: Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation, MSI-BPD: McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder, n: Anzahl Studienteilnehmer, Nr: Nummer, SD: Standardabweichung, SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SOC: Standard of Care, SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se), UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), US: Vereinigte Staaten, z. B.: zum Beispiel</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

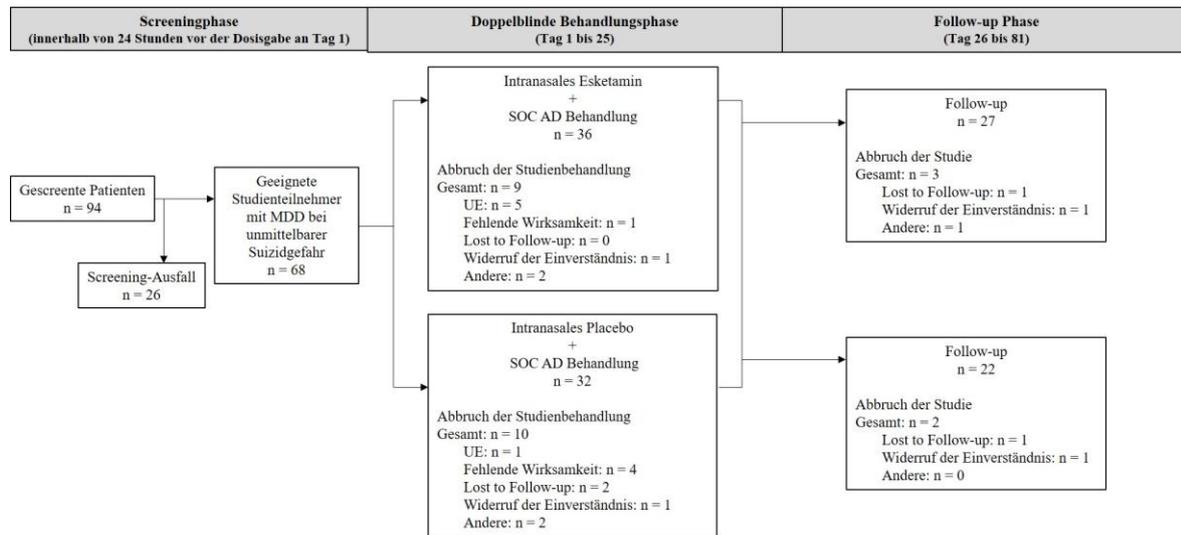


Abbildung 4-239: Patientenfluss der Studie SUI2001

AD: Antidepressiva, MDD: Major Depressive Disorder, n: Anzahl Studienteilnehmer, SOC: Standard of Care, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-262 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUI3001

Studie: SUI3001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (39)	A
Studienprotokoll (49)	B
Statistischen Analyseplan (79)	C
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: NCT03039192 (101) clinicaltrialsregister.eu: 2016-003990-17 (102) ICTRP: NCT03039192 (103)	D
Publikation (18)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Bei der Studie SUI3001 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

In der Studie SUI3001 wird die Randomisierungssequenz mittels einer computer-generierten Randomisierungsliste erstellt, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Für die zentrale Randomisierung wird ein IWRS verwendet. Das IWRS legt für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode fest, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Randomisierung erfolgt mittels eines IWRS, um für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode festzulegen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet. Damit wird eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet und die Randomisierungssequenz adäquat erstellt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie SUI3001 verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der intranasalen Studienmedikation sind die intranasalen Applikatoren von Esketamin und Placebo ununterscheidbar. Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt. Die Formulierung enthält einen Bitterstoff (Bitrex®, 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit aktivem Wirkstoff zu simulieren. Ferner haben in der Studie SUI3001 unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt, um das Risiko einer Entblindung der Behandlungszuordnung während der Studie zu minimieren. Kliniker, die den MADRS und den SIBAT durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater der MADRS- und SIBAT-Bewertung durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen, daher haben sie die Studienteilnehmer nicht klinisch versorgt. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die kein MADRS und CGI-SS-R/SIBAT Rater waren. Die Einhaltung dieses Verfahrens wurde während der Studie überwacht und durchgesetzt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie SUI3001 verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der intranasalen Studienmedikation sind die intranasalen Applikatoren von Esketamin und Placebo ununterscheidbar. Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt. Die Formulierung enthält einen Bitterstoff (Bitrex®, 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit aktivem Wirkstoff zu simulieren. Ferner haben in der Studie SUI3001 unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt, um das Risiko einer Entblindung der Behandlungszuordnung während der Studie zu minimieren. Kliniker, die den MADRS und den SIBAT durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater der MADRS- und SIBAT-Bewertung durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen, daher haben sie die Studienteilnehmer nicht klinisch versorgt. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die kein MADRS und CGI-SS-R/SIBAT Rater waren. Die Einhaltung dieses Verfahrens wurde während der Studie überwacht und durchgesetzt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Auf Studienebene der Studie SUI3001 ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und der Publikation keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist in der Studie SUI3001 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Nach Abgleich der Studienunterlagen (Studienbericht, Statistischem Analyseplan und Studienprotokoll), den Studienregistereinträgen sowie der Publikation lassen sich keine sonstigen Aspekte identifizieren, die zu einer Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie SUI3001 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wird mittels einer computer-generierten Randomisierungsliste erstellt, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Für die zentrale Randomisierung wird ein IWRS verwendet. Das IWRS legt für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode fest, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie SUI3001 verblindet. Ferner haben in der Studie SUI3001 unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt, um das Risiko einer Entblindung der Behandlungszuordnung während der Studie zu minimieren.

Nach Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und der Publikation ergibt sich für die Studie SUI3001 eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie SUI3001 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Nach Abgleich der Studienunterlagen (Studienbericht, Statistischem Analyseplan und Studienprotokoll), den Studienregistereinträgen sowie der Publikation lassen sich zudem keine sonstigen Aspekte identifizieren, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Daher kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden. Die Studie SUI3001 ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Remission/Zeit bis zur Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studienvsiste, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Ansprechen/Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studienvisite, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studienvisite, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D; E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Hoffnungslosigkeit gemäß BHS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studienvisite, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SS-R wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SS-R durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater waren nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften daher auch nicht auf die Sicherheitsunterlagen zugreifen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Ende der Suizidalität gemäß CGI-SS-R**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SS-R wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SS-R durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater waren nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften daher auch nicht auf die Sicherheitsunterlagen zugreifen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Unmittelbares Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SR-I wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SS-R durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater waren nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften daher auch nicht auf die Sicherheitsunterlagen zugreifen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SR-LT wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SS-R durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater waren nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften daher auch nicht auf die Sicherheitsunterlagen zugreifen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des FoST wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/ FoST durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater waren nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften daher auch nicht auf die Sicherheitsunterlagen zugreifen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Selbsteinschätzung Häufigkeit von Suizidgedanken**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und - in Analogie dazu bei ausschließlich patientenberichteten Endpunkten, wie der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken bei Patienten - wurde ebenfalls eine Verblindung des Endpunkterhebers vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Selbsteinschätzung Suizidrisiko nahe Zukunft**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und - in Analogie dazu bei ausschließlich patientenberichteten Endpunkten, wie der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken bei Patienten - wurde ebenfalls eine Verblindung des Endpunkterhebers vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ 5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Der EQ-5D VAS ist ein patientenberichtetes Erhebungsinstrument. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in den Studien SUI3001, SUI3002 verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der intranasalen Studienmedikation sind die intranasalen Applikatoren von Esketamin und Placebo ununterscheidbar. Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt. Die Formulierung enthält einen Bitterstoff (Bitrex[®], 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit aktivem Wirkstoff zu simulieren. Ferner hatten Prüfarzte durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: QLDS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die QLDS ist ein patientenberichtetes Erhebungsinstrument. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie TRD3002 verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der intranasalen Studienmedikation sind die intranasalen Applikatoren von Esketamin und Placebo ununterscheidbar. Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt. Die Formulierung enthält einen Bitterstoff (Bitrex[®], 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit aktivem Wirkstoff zu simulieren. Ferner hatten Prüffärzte durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen des Endpunkts zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Tabelle 4-263 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUI3002

Studie: SUI3002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (40)	A
Studienprotokoll (50)	B
Statistischen Analyseplan (80)	C
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: NCT03097133 (106) clinicaltrialsregister.eu: 2016-003992-23 (107) ICTRP: NCT03097133 (108)	D
Publikation (17)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

 Bei der Studie SUI3002 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

 In der Studie SUI3002 wird die Randomisierungssequenz mittels einer computer-generierten Randomisierungsliste erstellt, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Für die zentrale Randomisierung wird ein IWRS verwendet. Das IWRS legt für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode fest, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Randomisierung erfolgt mittels eines IWRS, um für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode festzulegen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet. Damit wird eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet und die Randomisierungssequenz adäquat erstellt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie SUI3002 verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der intranasalen Studienmedikation sind die intranasalen Applikatoren von Esketamin und Placebo ununterscheidbar. Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt. Die Formulierung enthält einen Bitterstoff (Bitrex®, 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit aktivem Wirkstoff zu simulieren. Ferner haben in der Studie SUI3002 unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt, um das Risiko einer Entblindung der Behandlungszuordnung während der Studie zu minimieren. Kliniker, die den MADRS und den SIBAT durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater der MADRS- und SIBAT-Bewertung durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen, daher haben sie die Studienteilnehmer nicht klinisch versorgt. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die kein MADRS und CGI-SS-R/SIBAT Rater waren. Die Einhaltung dieses Verfahrens wurde während der Studie überwacht und durchgesetzt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie SUI3002 verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der intranasalen Studienmedikation sind die intranasalen Applikatoren von Esketamin und Placebo ununterscheidbar. Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt. Die Formulierung enthält einen Bitterstoff (Bitrex®, 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit aktivem Wirkstoff zu simulieren. Ferner haben in der Studie SUI3002 unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt, um das Risiko einer Entblindung der Behandlungszuordnung während der Studie zu minimieren. Kliniker, die den MADRS und den SIBAT durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater der MADRS- und SIBAT-Bewertung durften nicht auf die Sicherheitsunterlagen der Studienteilnehmer zugreifen oder diese überprüfen, daher haben sie die Studienteilnehmer nicht klinisch versorgt. Die klinische Versorgung der Studienteilnehmer wurde von Klinikern am Studienzentrum durchgeführt, die kein MADRS und CGI-SS-R/SIBAT Rater waren. Die Einhaltung dieses Verfahrens wurde während der Studie überwacht und durchgesetzt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Auf Studienebene der Studie SUI3002 ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und der Publikation keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist in der Studie SUI3002 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Nach Abgleich der Studienunterlagen (Studienbericht, Statistischem Analyseplan und Studienprotokoll), den Studienregistereinträgen sowie der Publikation lassen sich keine sonstigen Aspekte identifizieren, die zu einer Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Bei der Studie SUI3002 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wird mittels einer computer-generierten Randomisierungsliste erstellt, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Für die zentrale Randomisierung wird ein IWRS verwendet. Das IWRS legt für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode fest, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie SUI3002 verblindet. Ferner haben in der Studie SUI3002 unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt, um das Risiko einer Entblindung der Behandlungszuordnung während der Studie zu minimieren.

Nach Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, den Angaben in Studienregistern und der Publikation ergibt sich für die Studie SUI3002 eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie SUI3002 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Nach Abgleich der Studienunterlagen (Studienbericht, Statistischem Analyseplan und Studienprotokoll), den Studienregistereinträgen sowie der Publikation lassen sich zudem keine sonstigen Aspekte identifizieren, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Daher kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden. Die Studie SUI3002 ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Remission/Zeit bis zur Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studienvsiste, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Ansprechen/Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studienvisite, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studiervisite, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D; E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Hoffnungslosigkeit gemäß BHS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studienvisite, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SS-R wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SS-R durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater waren nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften daher auch nicht auf die Sicherheitsunterlagen zugreifen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Ende der Suizidalität gemäß CGI-SS-R**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SS-R wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SS-R durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater waren nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften daher auch nicht auf die Sicherheitsunterlagen zugreifen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Unmittelbares Suizidrisikos gemäß CGI-SR-I**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SR-I wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SS-R durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater waren nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften daher auch nicht auf die Sicherheitsunterlagen zugreifen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGI-SR-LT wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGI-SS-R durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater waren nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften daher auch nicht auf die Sicherheitsunterlagen zugreifen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des FoST wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/ FoST durchgeführt haben, unterschieden sich von denen, die die Vitalparameter, den MOAA/S, CADSS und die UE untersucht haben. Die Rater waren nicht für die klinische Versorgung der Studienteilnehmer zuständig und durften daher auch nicht auf die Sicherheitsunterlagen zugreifen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Selbsteinschätzung Häufigkeit von Suizidgedanken**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und - in Analogie dazu bei ausschließlich patientenberichteten Endpunkten, wie der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken bei Patienten - wurde ebenfalls eine Verblindung des Endpunkterhebers vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Selbsteinschätzung Suizidrisiko nahe Zukunft**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und - in Analogie dazu bei ausschließlich patientenberichteten Endpunkten, wie der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken bei Patienten - wurde ebenfalls eine Verblindung des Endpunkterhebers vorgenommen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden alle SIBAT-basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für SIBAT-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ 5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Der EQ-5D VAS ist ein patientenberichtetes Erhebungsinstrument. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in den Studien SUI3001, SUI3002 verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der intranasalen Studienmedikation sind die intranasalen Applikatoren von Esketamin und Placebo ununterscheidbar. Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt. Die Formulierung enthält einen Bitterstoff (Bitrex[®], 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit aktivem Wirkstoff zu simulieren. Ferner hatten Prüfarzte durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: QLDS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die QLDS ist ein patientenberichtetes Erhebungsinstrument. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie TRD3002 verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung der intranasalen Studienmedikation sind die intranasalen Applikatoren von Esketamin und Placebo ununterscheidbar. Die Placebo-Lösung wird als klare, farblose Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt. Die Formulierung enthält einen Bitterstoff (Bitrex[®], 0,001 mg/ml), um den Geschmack der intranasalen Lösung mit aktivem Wirkstoff zu simulieren. Ferner hatten Prüffärzte durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen des Endpunkts zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Tabelle 4-264 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUI2001

Studie: SUI2001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (112)	A
Studienprotokoll (97)	B
Statistischen Analyseplan (98)	C
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: NCT02133001 (109) ICTRP: NCT02133001 (110)	D
Publikation Canuso et al. (111)	E
Publikation Canuso et al. (118)	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E, F

Bei der Studie SUI2001 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase II im Parallelgruppendesign.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

In der Studie SUI2001 wird die Randomisierungssequenz mittels einer computer-generierten Randomisierungsliste erstellt, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Für die zentrale Randomisierung wird ein IWRS verwendet. Das IWRS legt für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode fest, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Randomisierung erfolgt mittels eines IWRS, um für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode festzulegen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet. Damit wird eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet und die Randomisierungssequenz adäquat erstellt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie SUI2001 verblindet. Um den Geschmack der intranasalen Lösung mit aktivem Wirkstoff zu simulieren, wurde die Placebo-Lösung als klare, farblose Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt und die Formulierung mit einem Bitterstoff (Bitrex®, 0,001 mg/ml) versehen. Eine verblindete Behandlung wird angewendet, um eine potenzielle Verzerrung während der Datenerhebung und Bewertung der klinischen Endpunkte zu reduzieren. Um die Verblindung zu schützen, wurde empfohlen, dass unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchführen, sodass die Rater des MADRS und SIBAT nicht den BPRS+, CADDS und MOAA/S für individuelle Studienteilnehmer für die Dauer der Teilnahme des Studienteilnehmers durchführen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie SUI2001 verblindet. Um den Geschmack der intranasalen Lösung mit aktivem Wirkstoff zu simulieren, wurde die Placebo-Lösung als klare, farblose Lösung in einem intranasalen Applikator bereitgestellt und die Formulierung mit einem Bitterstoff (Bitrex®, 0,001 mg/ml) versehen. Eine verblindete Behandlung wird angewendet, um eine potenzielle Verzerrung während der Datenerhebung und Bewertung der klinischen Endpunkte zu reduzieren. Um die Verblindung zu schützen, wurde empfohlen, dass unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchführen, sodass die Rater des MADRS und SIBAT nicht den BPRS+, CADDs und MOAA/S für individuelle Studienteilnehmer für die Dauer der Teilnahme des Studienteilnehmers durchführen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Auf Studienebene der Studie SUI2001 ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, Publikation und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist in der Studie SUI2001 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Nach Abgleich der Studienunterlagen (Studienbericht, Statistischem Analyseplan und Studienprotokoll) sowie den Studienregistereinträgen und der Publikation, lassen sich keine sonstigen Aspekte identifizieren, die zu einer Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Bei der Studie SUI2001 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase II im Parallelgruppendesign. In der Studie SUI2001 wird die Randomisierungssequenz mittels einer computer-generierten Randomisierungsliste erstellt, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Für die zentrale Randomisierung wird ein IWRS verwendet. Das IWRS legt für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode fest, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und die passenden Medikationssets zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenteilung gewährleistet ist.

Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen sind in der Studie SUI2001 verblindet. Eine verblindete Behandlung wird angewendet, um eine potenzielle Verzerrung während der Datenerhebung und Bewertung der klinischen Endpunkte zu reduzieren. Um die Verblindung zu schützen, wurde empfohlen, dass unterschiedliche Rater die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit durchführen, sodass die Rater des MADRS und SIBAT nicht den BPRS+, CADDs und MOAA/S für individuelle Studienteilnehmer für die Dauer der Teilnahme des Studienteilnehmers durchführen.

Für die Studie SUI2001 ergibt sich nach Abgleich des Studienberichtes und der Publikation eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie SUI2001 transparent und nachvollziehbar dargestellt. Nach Abgleich der Studienunterlagen (Studienbericht, Statistischem Analyseplan und Studienprotokoll) sowie den Studienregistereinträgen und der Publikation, lassen sich keine sonstigen Aspekte identifizieren, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten. Daher kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden. Die Studie SUI2001 ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Remission/Zeit bis zur Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studienvsiste, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Ansprechen/Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studienvisite, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden. Um eine unvoreingenommene Bewertung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wurde dieser Endpunkt außerdem nicht von Prüfärzten mit direktem Studienteilnehmerkontakt, sondern von unabhängigen, verblindeten Remotebewertern via Telefoninterview erhoben. Den Remotebewertern waren keine Patientendetails, wie Studienvisite, klinischer Status des Patienten oder Nebenwirkungen während der Studie, bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D; E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Hoffnungslosigkeit gemäß BHS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Suizidrisiko gemäß CGJ-SR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Erhebung des SIBAT und äquivalent des CGJ-SR wurde neben der Verblindung der Studienärzte und der Studienteilnehmer zusätzlich eine Verblindung des Raters vorgenommen: Kliniker, die den SIBAT/CGJ-SR durchgeführt haben, sollten keine Vitalparameter, wie MOAA/S, CADSS und BPRS+ untersuchen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um. So werden die CGJ-SR basierten Endpunkte innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für CGJ-SR basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausgingen, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die unabhängige Erhebung durch Remotebewerter stellte eine unvoreingenommene Bewertung sicher. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Suizidgedanken gemäß BSS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Prüfärzte hatten durch die Verwendung eines IWRS keinen Zugang zu den Randomisierungs-codes und waren verblindet. Die Verblindung wurde unter normalen Umständen im Studienverlauf nicht aufgebrochen. Eine Entblindung war nur über das IWRS möglich und wäre in jedem Fall dokumentiert worden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die in diesem Dossier zugrundeliegenden Analysen der Endpunkte zur Morbidität setzen das ITT-Prinzip adäquat um.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und Publikation ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Studienteilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Patientendaten, von denen ein erhöhtes Risiko einer Entblindung ausging, wurden mit besonderer Sorgfalt verwaltet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1. für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*

Anhang 4-G Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

Anhang 4-H Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.

Anhang 4-I Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

Anhang 4-J Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Die für die in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 präspezifizierte Aggregation von PT als *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* ist dem jeweiligen Statistischen Analyseplan (79, 80, 98) bei der Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zu entnehmen.

UE von speziellem Interesse in den Studien SUI3001 und SUI3002

Vermutetes Missbrauchspotential

Aggression, Verwirrheitszustand, Verminderter Aktivitätsgrad, Abhängigkeit, Desorientiertheit, Dissoziation, Dissoziative Störung, Schwindelgefühl, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Drogensüchtiger, Arzneimittel-/ Drogenabhängigkeit, Drogenmissbrauchsstörung, Arzneimittel- oder Drogen-Detoxifizierung, Entwendung von Medikamenten, Drogenrehabilitation, Arzneimitteltoleranz, Arzneimitteltoleranz erhöht, Medikamentenentzugskrampfsymptome, Kopfschmerzen durch Medikamentenentzug, Arzneimittelentzugssyndrom, Euphorische Stimmung, Gefühl anormal, Gefühl der Betrunkenheit, Gefühl der Entspannung, Halluzination, Halluzination, akustisch, Halluzination, Geschmack, Halluzination, Geruch, synästhetische Halluzination, Halluzination, taktil, Halluzination, optisch, Halluzination, gemischt, unangemessener Affekt, Geistige Beeinträchtigung, Produktmanipulation, psychomotorische Hyperaktivität, Psychose, Reboundeffekt, Somatische Halluzination, Somnolenz, Substanzmissbrauch, Substanzabhängigkeit, Gebrauch von Substanzen, Suchtmittelmissbrauchsstörung, substanzbedingte affektive Störung, substanzbedingte psychotische Störung, Denken anormal, Entzugsarrhythmie, Entzugssyndrom

Erhöhter Blutdruck

Blutdruck erhöht, Blutdruck diastolisch erhöht, Blutdruck systolisch erhöht, hypertensive Krise, hypertensiver Notfall, Hypertonie

Erhöhte Herzfrequenz

Herzfrequenz erhöht, Tachykardie

Kardiale Sicherheit

Herzflattern, Elektrokardiogramm QT verlängert, Palpitationen, Krampfanfall, Plötzlicher Herztod, Plötzlicher Tod, Synkope, Torsade de pointes, ventrikuläre Arrhythmie, ventrikuläre Fibrillation, Kammerflattern, ventrikuläre Tachykardie

Vorübergehender Schwindel und Vertigo

Schwindelgefühl, Schwindelgefühl bei Belastung, Schwindelgefühl orthostatisch, Schwindel im Zusammenhang mit einem Verfahren, Vertigo, Labyrinthenschwindel, Lagerungsvertigo, Vertigo ZNS-bedingt

Beeinträchtigung der Kognition

Kognitive Störung

Zystitis

Allergische Zystitis, Chemische Zystitis, Zystitis, erosive Zystitis, Zystitis hämorrhagisch, Zystitis interstitiell, Nichtinfektiöse Zystitis, Zystitis ulzerativ, Zystitis-artige Symptome

Angst

Erwartungsangst, Angst, Angststörung

Zu erwartende dosisbezogene UE

Angst, Erwartungsangst, Dissoziation, Schwindelgefühl, Schwindel orthostatisch, Gefühl anormal, Gefühl der Betrunkenheit, Übelkeit, Somnolenz, Vertigo, Erbrechen

Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität

Vollendeter Suizid, Depression suizidal, Absichtliche Überdosis, Absichtliche Selbstverstümmelung, Absichtliche Überdosierung mit mehreren Medikamenten, Vergiftung vorsätzlich, Selbstverletzungsverhalten, Autoaggressives Verhalten, Selbstverstümmelungsabsichten, Suizidales Verhalten, Suizidales Benehmen, Suizidgedanken, Suizidversuch

UE von speziellem Interesse in der Studie SUI2001***Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug***

Gemäß SMQ

vorübergehender Schwindel und Vertigo

Schwindelgefühl, Schwindelgefühl bei Belastung, Schwindelgefühl orthostatisch, Schwindel im Zusammenhang mit einem Verfahren, Vertigo, Labyrinthwindel, Lagerungsvertigo, Vertigo ZNS-bedingt

Beeinträchtigung der Kognition

Kognitive Störung, leichte kognitiv-motorische Störung

Zystitis

Allergische Zystitis, chemische Zystitis, Zystitis, bakterielle Zystitis, erosive Zystitis, Zystitis escherechia, Zystitis glandularis, Gonokokkenzystitis, Zystitis hämorrhagisch, Helminthen-Zystitis, Zystitis interstitiell, Zystitis klebsiella, nichtinfektiöse Zystitis, Zystitis pseudomonal, Zystitis ulzerativ, virale Zystitis, Zystitis-artige Symptome

Angst

Erwartungsangst, Angst, Angststörung

Suizidalität

Vollendeter Suizid, Depression suizidal, absichtliche Überdosis, absichtliche Selbstverstümmelung, Absichtliche Überdosierung mit mehreren Medikamenten, Vergiftung vorsätzlich, Selbstverletzungsverhalten, Selbstverstümmelungsabsichten, suizidales Benehmen, Suizidgedanken, Suizidversuch

Sedierung

Sedierung

Anhang 4-H: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Metaanalyse (Hauptanalyse)

In diesem Anhang 4-H werden die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-265: Ergebnisse der Metaanalyse

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Remission zu Tag 1	Gesamtpopulation			RR	1,65	0,90	3,02	0,1058	0,4731
Remission zu Tag 2	Gesamtpopulation			RR	2,24	1,44	3,49	0,0003	0,8284
Remission zu Tag 4	Gesamtpopulation			RR	1,52	1,05	2,20	0,0260	0,4610
Remission zu Tag 8	Gesamtpopulation			RR	1,18	0,87	1,59	0,2934	0,8150
Remission zu Tag 11	Gesamtpopulation			RR	1,28	0,96	1,71	0,0961	0,6338
Remission zu Tag 25	Gesamtpopulation			RR	1,33	1,04	1,70	0,0227	0,5928
Remission zu Tag 25+4h	Gesamtpopulation			RR	1,32	1,08	1,63	0,0082	0,7983
Remission zu Tag 90 bzw. 81	Gesamtpopulation			RR	1,07	0,88	1,32	0,4884	0,7196
Zeit bis zur Remission	Gesamtpopulation			HR	1,35	1,10	1,66	0,0035	0,6971
Ansprechen zu Tag 1+4h	Gesamtpopulation			RR	1,69	1,15	2,49	0,0075	0,0312
Ansprechen zu Tag 2	Gesamtpopulation			RR	1,45	1,12	1,88	0,0050	0,4538
Ansprechen zu Tag 4	Gesamtpopulation			RR	1,21	0,96	1,51	0,1046	0,9541
Ansprechen zu Tag 8	Gesamtpopulation			RR	1,10	0,91	1,33	0,3114	0,9779
Ansprechen zu Tag 11	Gesamtpopulation			RR	1,19	0,99	1,43	0,0703	0,9870
Ansprechen zu Tag 25	Gesamtpopulation			RR	1,30	1,10	1,55	0,0028	0,8453
Ansprechen zu Tag 25+4h	Gesamtpopulation			RR	1,11	0,95	1,29	0,1980	0,4667

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Ansprechen zu Tag 46	Gesamtpopulation			RR	1,20	1,00	1,44	0,0443	0,5478
Ansprechen zu Tag 90 bzw. 81	Gesamtpopulation			RR	1,03	0,86	1,22	0,7532	0,7243
Zeit bis zum Ansprechen	Gesamtpopulation			HR	1,25	1,04	1,51	0,0186	0,9856
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h	Gesamtpopulation			LS- MD	-3,78	-5,34	-2,23	0,0000	0,4211
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h	Gesamtpopulation			SMD	-0,40	-0,57	-0,22	0,0000	0,4026
Veränderung der MADRS zu Tag 2	Gesamtpopulation			LS- MD	-4,06	-5,88	-2,24	0,0000	0,3554
Veränderung der MADRS zu Tag 2	Gesamtpopulation			SMD	-0,38	-0,55	-0,20	0,0000	0,4989
Veränderung der MADRS zu Tag 4	Gesamtpopulation			LS- MD	-3,39	-5,32	-1,46	0,0006	0,3377
Veränderung der MADRS zu Tag 4	Gesamtpopulation			SMD	-0,30	-0,48	-0,12	0,0012	0,3348
Veränderung der MADRS zu Tag 8	Gesamtpopulation			LS- MD	-2,82	-4,76	-0,87	0,0045	0,8069
Veränderung der MADRS zu Tag 8	Gesamtpopulation			SMD	-0,25	-0,43	-0,07	0,0061	0,7938
Veränderung der MADRS zu Tag 11	Gesamtpopulation			LS- MD	-2,93	-4,89	-0,97	0,0034	0,3800
Veränderung der MADRS zu Tag 11	Gesamtpopulation			SMD	-0,27	-0,46	-0,08	0,0049	0,4049

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Veränderung der MADRS zu Tag 25	Gesamtpopulation			LS- MD	-3,76	-5,96	-1,55	0,0008	0,2839
Veränderung der MADRS zu Tag 25	Gesamtpopulation			SMD	-0,32	-0,52	-0,13	0,0013	0,3213
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h	Gesamtpopulation			LS- MD	-3,76	-5,67	-1,86	0,0001	0,5480
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h	Gesamtpopulation			SMD	-0,38	-0,57	-0,18	0,0002	0,5938
Veränderung der MADRS zu Tag 90 bzw. 81	Gesamtpopulation			LS- MD	-1,71	-4,05	0,64	0,1538	0,2135
Veränderung der MADRS zu Tag 90 bzw. 81	Gesamtpopulation			SMD	-0,11	-0,32	0,09	0,2879	0,2002
Veränderung der BHS zu Tag 8	Gesamtpopulation			LS- MD	-0,68	-1,73	0,37	0,2044	0,4193
Veränderung der BHS zu Tag 8	Gesamtpopulation			SMD	-0,11	-0,29	0,07	0,2203	0,4355
Veränderung der BHS zu Tag 25	Gesamtpopulation			LS- MD	-1,17	-2,33	-0,02	0,0471	0,5902
Veränderung der BHS zu Tag 25	Gesamtpopulation			SMD	-0,18	-0,37	0,01	0,0590	0,6456
Veränderung des BHS zu Tag 90 bzw. 81	Gesamtpopulation			LS- MD	-0,66	-1,89	0,56	0,2872	0,9171
Veränderung des BHS zu Tag 90 bzw. 81	Gesamtpopulation			SMD	-0,10	-0,31	0,10	0,3151	0,9201

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25	Gesamtpopulation			RR	1,21	0,53	2,80	0,6515	0,0819
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25	Gesamtpopulation			HR	1,44	0,59	3,51	0,4258	0,0383
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25	Gesamtpopulation			RR	1,10	0,96	1,26	0,1578	0,4596
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25	Gesamtpopulation			HR	1,24	1,00	1,54	0,0466	0,2329
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	1,32	0,67	2,59	0,4277	0,1122
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			HR	1,36	0,67	2,77	0,3968	0,1917
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	1,11	1,00	1,22	0,0457	0,6343
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			HR	1,28	1,05	1,57	0,0140	0,6736

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation			RR	1,18	1,09	1,28	0,0000	0,9887
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	0,98	0,82	1,16	0,7921	0,0850
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90)	Gesamtpopulation			RR	1,16	1,08	1,24	0,0000	0,7085
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation			RR	0,90	0,40	2,03	0,8017	0,2911
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	0,86	0,50	1,48	0,5847	0,2068
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90)	Gesamtpopulation			RR	0,90	0,59	1,38	0,6188	0,6661
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation			RR	1,92	0,86	4,31	0,1131	0,3285
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90)	Gesamtpopulation			RR	1,92	0,86	4,31	0,1131	0,3285

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Gesamtzeitraum (zu Tag 90)									
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders		RR	1,56	1,34	1,82	0,0000	0,7933
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dizziness	RR	2,68	1,90	3,78	0,0000	0,3477
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dysgeusia	RR	1,61	1,09	2,37	0,0171	0,8820
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Headache	RR	1,03	0,74	1,43	0,8772	0,8644
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Paraesthesia	RR	3,63	1,75	7,49	0,0005	0,8251
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Sedation	RR	3,89	1,74	8,72	0,0010	0,7752
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Somnolence	RR	2,00	1,28	3,13	0,0022	0,9520
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Hypoaesthesia	RR	5,95	1,93	18,34	0,0019	0,6966

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dizziness postural	RR	4,47	1,41	14,20	0,0111	0,7070
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dysaesthesia	RR	2,81	0,30	26,83	0,3683	0,9631
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Tremor	RR	0,68	0,24	1,91	0,4588	0,7938
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Disturbance in attention	RR	1,36	0,15	12,60	0,7847	0,2177
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Lethargy	RR	1,76	0,28	10,91	0,5453	0,4333
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Restless legs syndrome	RR	0,60	0,07	5,01	0,6373	0,5862
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders		RR	1,94	1,56	2,43	0,0000	0,6453
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Dissociation	RR	4,72	2,89	7,70	0,0000	0,2581
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Anxiety	RR	1,51	0,82	2,77	0,1890	0,0470

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Euphoric mood	RR	4,41	1,38	14,08	0,0121	0,2831
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Agitation	RR	3,55	0,73	17,24	0,1163	0,8121
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Insomnia	RR	0,93	0,51	1,70	0,8020	0,8672
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicidal ideation	RR	0,91	0,36	2,30	0,8497	0,5435
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Aggression	RR	1,44	0,22	9,34	0,7018	0,5806
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Derealisation	RR	3,12	0,94	10,29	0,0622	0,8744
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Time perception altered	RR	3,69	0,41	33,05	0,2425	0,7820
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Panic attack	RR	0,34	0,05	2,10	0,2434	0,5940
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders		RR	1,53	1,22	1,92	0,0002	0,8751

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Nausea	RR	2,08	1,42	3,06	0,0002	0,1248
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Vomiting	RR	2,25	1,16	4,37	0,0165	0,1143
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	RR	0,94	0,33	2,71	0,9067	0,3967
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Dry mouth	RR	1,62	0,61	4,27	0,3318	0,4317
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Hypoaesthesia oral	RR	4,47	1,29	15,49	0,0180	0,7906
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Paraesthesia oral	RR	4,64	1,61	13,37	0,0044	0,9987
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal distension	RR	2,81	0,30	26,83	0,3683	0,9631
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Oral discomfort	RR	1,52	0,19	12,35	0,6937	0,6451
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	RR	0,85	0,19	3,87	0,8297	0,2277

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Constipation	RR	1,29	0,66	2,49	0,4558	0,0362
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Dental caries	RR	0,31	0,03	3,27	0,3325	0,9682
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Dyspepsia	RR	0,87	0,30	2,53	0,7942	0,6690
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Stomatitis	RR	0,31	0,03	3,27	0,3325	0,9682
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Toothache	RR	0,85	0,18	4,02	0,8412	0,1508
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions		RR	1,70	1,07	2,72	0,0252	0,0151
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Feeling abnormal	RR	2,06	0,34	12,68	0,4339	0,4172
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Fatigue	RR	1,35	0,43	4,22	0,6081	0,9513

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Feeling cold	RR	1,98	0,43	9,12	0,3820	0,5396
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Chest discomfort	RR	0,90	0,14	5,93	0,9140	0,4053
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Chills	RR	0,45	0,08	2,67	0,3788	0,3853
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Gait disturbance	RR	2,21	0,33	14,92	0,4171	0,8829
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Influenza like illness	RR	1,74	0,35	8,69	0,5025	0,5392
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Peripheral swelling	RR	0,70	0,10	4,64	0,7075	0,5854
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Pain	RR	0,31	0,03	3,27	0,3325	0,9682

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders		RR	3,81	1,68	8,62	0,0013	0,7152
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders	Vertigo	RR	8,76	2,05	37,38	0,0034	0,9119
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders	Hyperacusis	RR	1,98	0,26	15,24	0,5117	0,4724
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders	Tinnitus	RR	2,64	0,49	14,33	0,2611	0,6840
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders	Ear discomfort	RR	0,99	0,10	9,91	0,9935	0,3743
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR	1,31	0,92	1,86	0,1400	0,7126
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal discomfort	RR	1,05	0,51	2,16	0,9017	0,4896
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Throat irritation	RR	2,04	0,74	5,64	0,1706	0,6347

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Oropharyngeal pain	RR	2,39	0,80	7,11	0,1175	0,6295
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pharyngeal hypoaesthesia	RR	4,61	0,79	26,75	0,0888	0,9293
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	RR	2,81	0,30	26,83	0,3683	0,9631
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	RR	3,92	0,65	23,55	0,1350	0,8920
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal congestion	RR	0,91	0,19	4,37	0,9013	0,6418
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Sneezing	RR	2,07	0,34	12,71	0,4334	0,4012
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis	RR	0,44	0,11	1,76	0,2442	0,7472

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Hiccups	RR	0,97	0,10	9,57	0,9792	0,3266
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Intranasal paraesthesia	RR	0,76	0,12	4,87	0,7732	0,2149
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rhinalgia	RR	0,23	0,03	2,13	0,1978	0,7896
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rhinorrhoea	RR	0,65	0,07	5,65	0,6956	0,2060
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Sinus congestion	RR	0,31	0,03	3,27	0,3325	0,9682
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Eye disorders		RR	2,66	1,51	4,68	0,0007	0,9768
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Eye disorders	Vision blurred	RR	2,54	1,31	4,92	0,0056	0,7307
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Eye disorders	Photophobia	RR	1,09	0,18	6,60	0,9283	0,3858

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Eye disorders	Visual acuity reduced	RR	2,81	0,30	26,83	0,3683	0,9631
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Investigations		RR	1,96	1,20	3,19	0,0070	0,2614
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood pressure increased	RR	2,93	1,44	5,98	0,0031	0,8958
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Investigations	Weight increased	RR	1,39	0,15	13,00	0,7718	0,2570
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Investigations	Alanine aminotransferase increased	RR	1,44	0,22	9,34	0,7018	0,5806
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders		RR	1,43	0,85	2,42	0,1811	0,9008
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis	RR	2,60	0,89	7,63	0,0815	0,8106
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Cold sweat	RR	2,87	0,46	18,02	0,2617	0,9573
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	RR	0,70	0,22	2,23	0,5450	0,3204

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	RR	1,36	0,26	7,13	0,7129	0,5653
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Cardiac disorders		RR	1,17	0,39	3,45	0,7817	0,1868
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Cardiac disorders	Tachycardia	RR	3,09	0,62	15,40	0,1678	0,8069
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Cardiac disorders	Palpitations	RR	0,88	0,14	5,62	0,8949	0,3681
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders		RR	1,98	0,43	9,12	0,3820	0,5396
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders	Increased appetite	RR	0,99	0,10	9,91	0,9935	0,3743
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders		RR	1,40	0,74	2,66	0,2975	0,3310
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	RR	1,00	0,20	5,02	0,9958	0,4304
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle tightness	RR	2,81	0,30	26,83	0,3683	0,9631

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	RR	0,69	0,10	4,55	0,6976	0,5395
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	RR	1,01	0,20	5,11	0,9926	0,3993
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Vascular disorders		RR	0,97	0,33	2,78	0,9482	0,8057
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Vascular disorders	Flushing	RR	0,99	0,17	5,84	0,9914	0,6739
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Vascular disorders	Hypertension	RR	0,42	0,07	2,35	0,3217	0,7600
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Immune system disorders		RR	1,91	0,25	14,40	0,5293	0,4073
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Infections and infestations		RR	1,02	0,52	1,99	0,9567	0,3056
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Urinary tract infection	RR	1,25	0,29	5,27	0,7641	0,3593
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Oral herpes	RR	0,31	0,03	3,27	0,3325	0,9682

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	RR	0,76	0,14	4,20	0,7541	0,4373
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications		RR	0,90	0,29	2,82	0,8629	0,3534
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders		RR	1,36	0,40	4,67	0,6207	0,3035
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders	Pollakiuria	RR	0,41	0,07	2,31	0,3109	0,7035
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Reproductive system and breast disorders		RR	0,44	0,11	1,71	0,2345	0,7641
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Reproductive system and breast disorders	Dysmenorrhoea	RR	0,46	0,10	2,19	0,3278	0,8044
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders		RR	1,09	0,44	2,68	0,8497	0,2692
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicidal ideation	RR	0,71	0,15	3,41	0,6675	0,3327
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der	Gesamtpopulation	Nervous system disorders		RR	4,61	0,79	26,75	0,0888	0,9293

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Behandlungsphase (zu Tag 25)									
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dizziness	RR	2,81	0,30	26,83	0,3683	0,9631
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders		RR	2,08	0,64	6,83	0,2257	0,7827
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Aggression	RR	0,99	0,10	9,91	0,9935	0,3743
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Cardiac disorders		RR	0,55	0,09	3,41	0,5190	0,4783
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders		RR	5,15	0,60	43,94	0,1341	0,5829
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Nausea	RR	3,69	0,41	33,05	0,2425	0,7820

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Behandlungsphase (zu Tag 25)									
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR	2,39	0,46	12,31	0,2990	0,9772
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders		RR	0,95	0,57	1,59	0,8560	0,8463
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Dry mouth	RR	3,32	0,55	20,05	0,1917	0,9821
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	RR	1,00	0,10	9,91	0,9987	0,4064
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	RR	0,81	0,26	2,55	0,7147	0,7352
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Vomiting	RR	1,26	0,24	6,53	0,7828	0,8830
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Nausea	RR	0,86	0,27	2,79	0,8079	0,5477
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Toothache	RR	0,30	0,05	2,04	0,2202	0,9941

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders		RR	0,92	0,59	1,44	0,7258	0,4782
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Headache	RR	0,76	0,40	1,46	0,4095	0,9960
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Tremor	RR	2,14	0,54	8,44	0,2779	0,8528
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dizziness	RR	0,43	0,11	1,76	0,2411	0,4738
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Sedation	RR	1,39	0,18	10,90	0,7538	0,6354
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Somnolence	RR	1,15	0,21	6,41	0,8733	0,4581
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders		RR	1,09	0,80	1,48	0,5854	0,2622
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Insomnia	RR	1,23	0,57	2,63	0,5991	0,5279
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depression	RR	1,77	0,68	4,61	0,2400	0,3122

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Intentional self-injury	RR	1,46	0,26	8,31	0,6670	0,2024
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicidal ideation	RR	0,81	0,37	1,78	0,6078	0,9764
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicide attempt	RR	1,17	0,35	3,98	0,7974	0,1274
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations		RR	0,72	0,42	1,24	0,2353	0,3140
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Pharyngitis	RR	3,64	0,41	32,14	0,2447	0,9072
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Nasopharyngitis	RR	0,49	0,13	1,83	0,2916	0,5552
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	RR	1,47	0,34	6,35	0,6087	0,7717
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Bronchitis	RR	0,28	0,03	2,86	0,2854	0,9643
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Influenza	RR	0,75	0,14	3,93	0,7296	0,4973

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications		RR	1,32	0,54	3,23	0,5423	0,8424
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	Contusion	RR	3,37	0,38	29,62	0,2738	0,7848
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	Road traffic accident	RR	0,97	0,17	5,54	0,9693	0,6602
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	Procedural pain	RR	0,31	0,03	3,15	0,3196	0,9133
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders		RR	1,00	0,41	2,41	0,9918	0,5540
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	RR	0,78	0,21	2,84	0,7022	0,6929
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal chest pain	RR	0,91	0,09	8,78	0,9326	0,3643
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR	2,03	0,60	6,81	0,2525	0,6985
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and	Epistaxis	RR	2,79	0,30	26,03	0,3688	0,9115

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
		mediastinal disorders							
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal congestion	RR	2,79	0,30	26,03	0,3688	0,9115
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Reproductive system and breast disorders		RR	0,55	0,15	2,08	0,3788	0,7064
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders		RR	0,97	0,29	3,30	0,9650	0,9843
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	RR	0,31	0,03	3,15	0,3196	0,9133
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders		RR	0,54	0,07	4,39	0,5683	0,5772
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders		RR	1,73	0,46	6,53	0,4220	0,4253
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders		RR	0,36	0,08	1,58	0,1767	0,9244
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders	Renal failure	RR	0,31	0,03	3,15	0,3196	0,9133

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders		RR	1,22	0,67	2,22	0,5208	0,2419
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicidal ideation	RR	0,82	0,28	2,43	0,7252	0,8954
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicide attempt	RR	1,17	0,35	3,98	0,7974	0,1274
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations		RR	0,19	0,02	1,63	0,1308	0,7886
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders		RR	1,48	1,28	1,71	0,0000	0,6746
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dizziness	RR	2,51	1,80	3,49	0,0000	0,2245
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Headache	RR	0,99	0,74	1,33	0,9423	0,7206
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dysgeusia	RR	1,61	1,09	2,37	0,0171	0,8820

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Sedation	RR	3,63	1,69	7,78	0,0009	0,7236
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Paraesthesia	RR	3,26	1,63	6,53	0,0008	0,6716
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Somnolence	RR	1,92	1,25	2,96	0,0028	0,7722
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Hypoaesthesia	RR	5,95	1,93	18,34	0,0019	0,6966
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Tremor	RR	1,04	0,46	2,36	0,9245	0,6215
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dizziness postural	RR	3,28	1,13	9,45	0,0282	0,4760
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Cogwheel rigidity	RR	0,99	0,10	9,91	0,9935	0,3743
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dysaesthesia	RR	2,81	0,30	26,83	0,3683	0,9631
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Loss of consciousness	RR	0,99	0,10	9,91	0,9935	0,3743

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Disturbance in attention	RR	1,76	0,28	10,91	0,5453	0,4333
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Lethargy	RR	2,46	0,42	14,51	0,3218	0,3225
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Restless legs syndrome	RR	1,03	0,15	7,09	0,9782	0,3620
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders		RR	1,53	1,29	1,81	0,0000	0,8905
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Dissociation	RR	4,31	2,67	6,97	0,0000	0,1100
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Anxiety	RR	1,03	0,65	1,64	0,8913	0,0231
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Insomnia	RR	1,17	0,72	1,90	0,5148	0,5400
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Euphoric mood	RR	4,41	1,38	14,08	0,0121	0,2831
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Agitation	RR	2,13	0,59	7,66	0,2491	0,7144

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicidal ideation	RR	0,89	0,50	1,59	0,6968	0,8862
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Aggression	RR	1,79	0,29	11,18	0,5343	0,4775
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depression	RR	1,07	0,54	2,14	0,8421	0,2691
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Derealisation	RR	3,12	0,94	10,29	0,0622	0,8744
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Intentional self-injury	RR	1,36	0,40	4,63	0,6182	0,2304
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Restlessness	RR	1,86	0,32	10,72	0,4873	0,8482
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Time perception altered	RR	3,69	0,41	33,05	0,2425	0,7820
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Major depression	RR	1,76	0,28	10,91	0,5453	0,4333
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Panic attack	RR	0,66	0,17	2,59	0,5474	0,4495

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicide attempt	RR	1,34	0,54	3,37	0,5293	0,2041
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders		RR	1,44	1,17	1,77	0,0005	0,8062
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Nausea	RR	1,99	1,39	2,84	0,0002	0,1651
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Vomiting	RR	2,29	1,22	4,30	0,0101	0,1579
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Dry mouth	RR	2,00	0,78	5,10	0,1466	0,4779
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	RR	0,73	0,32	1,67	0,4604	0,3125
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Hypoaesthesia oral	RR	4,47	1,29	15,49	0,0180	0,7906
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Paraesthesia oral	RR	4,64	1,61	13,37	0,0044	0,9987
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal distension	RR	0,90	0,14	5,93	0,9140	0,4053

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	RR	0,77	0,21	2,89	0,6992	0,5785
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Dyspepsia	RR	1,09	0,42	2,84	0,8564	0,7346
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Oral discomfort	RR	0,90	0,14	5,93	0,9140	0,4053
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Toothache	RR	0,77	0,21	2,83	0,6975	0,1862
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Constipation	RR	1,16	0,62	2,18	0,6336	0,0163
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Dental caries	RR	0,60	0,07	5,01	0,6373	0,5862
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Haemorrhoids	RR	0,97	0,10	9,57	0,9792	0,3266
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Stomatitis	RR	0,31	0,03	3,27	0,3325	0,9682
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions		RR	1,81	1,18	2,76	0,0061	0,0513

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Feeling abnormal	RR	2,06	0,34	12,68	0,4339	0,4172
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Fatigue	RR	1,70	0,57	5,08	0,3403	0,8399
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Feeling cold	RR	1,98	0,43	9,12	0,3820	0,5396
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Chest discomfort	RR	0,90	0,14	5,93	0,9140	0,4053
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Chills	RR	0,45	0,08	2,67	0,3788	0,3853
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Gait disturbance	RR	2,21	0,33	14,92	0,4171	0,8829
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Influenza like illness	RR	1,40	0,40	4,89	0,6003	0,5868

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Peripheral swelling	RR	0,70	0,10	4,64	0,7075	0,5854
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Pain	RR	0,42	0,06	2,83	0,3730	0,8036
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR	1,35	0,96	1,90	0,0808	0,6651
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal discomfort	RR	1,05	0,51	2,16	0,9017	0,4896
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Throat irritation	RR	2,04	0,74	5,64	0,1706	0,6347
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal congestion	RR	1,43	0,37	5,51	0,6077	0,7755
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Oropharyngeal pain	RR	2,31	0,86	6,21	0,0968	0,6232

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pharyngeal hypoaesthesia	RR	4,61	0,79	26,75	0,0888	0,9293
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	RR	3,92	0,65	23,55	0,1350	0,8920
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	RR	3,92	0,65	23,55	0,1350	0,8920
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis	RR	0,64	0,18	2,28	0,4903	0,9089
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Sneezing	RR	2,07	0,34	12,71	0,4334	0,4012
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Hiccups	RR	0,97	0,10	9,57	0,9792	0,3266
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Intranasal paraesthesia	RR	0,76	0,12	4,87	0,7732	0,2149

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rhinalgia	RR	0,23	0,03	2,13	0,1978	0,7896
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rhinorrhoea	RR	0,68	0,11	4,03	0,6676	0,2697
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Sinus congestion	RR	0,31	0,03	3,27	0,3325	0,9682
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders		RR	3,41	1,57	7,40	0,0019	0,6062
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders	Vertigo	RR	8,76	2,05	37,38	0,0034	0,9119
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders	Hyperacusis	RR	1,98	0,26	15,24	0,5117	0,4724
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders	Tinnitus	RR	2,64	0,49	14,33	0,2611	0,6840
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Ear and labyrinth disorders	Ear discomfort	RR	0,99	0,10	9,91	0,9935	0,3743

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Eye disorders		RR	2,46	1,44	4,19	0,0010	0,9459
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Eye disorders	Vision blurred	RR	2,54	1,31	4,92	0,0056	0,7307
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Eye disorders	Photophobia	RR	1,09	0,18	6,60	0,9283	0,3858
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Eye disorders	Visual acuity reduced	RR	2,81	0,30	26,83	0,3683	0,9631
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders		RR	1,32	0,81	2,15	0,2604	0,9667
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Acne	RR	1,39	0,15	13,00	0,7718	0,2570
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperhidrosis	RR	2,60	0,89	7,63	0,0815	0,8106
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Cold sweat	RR	2,87	0,46	18,02	0,2617	0,9573
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	RR	0,66	0,23	1,95	0,4552	0,5008

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	RR	1,36	0,26	7,13	0,7129	0,5653
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations		RR	1,81	1,16	2,84	0,0093	0,3304
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood pressure increased	RR	3,04	1,50	6,18	0,0021	0,9458
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Weight increased	RR	0,71	0,15	3,41	0,6675	0,3327
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Alanine aminotransferase increased	RR	1,44	0,22	9,34	0,7018	0,5806
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations		RR	0,90	0,59	1,38	0,6252	0,0361
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Pharyngitis	RR	4,69	0,56	39,53	0,1553	0,9594
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Nasopharyngitis	RR	0,85	0,31	2,33	0,7555	0,9655
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	RR	1,19	0,37	3,83	0,7763	0,3733

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Urinary tract infection	RR	1,25	0,36	4,27	0,7252	0,2973
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Bronchitis	RR	0,31	0,03	3,27	0,3325	0,9682
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Cellulitis	RR	0,44	0,07	2,55	0,3578	0,3396
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Influenza	RR	1,01	0,21	4,96	0,9854	0,6599
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Oral herpes	RR	0,32	0,05	2,17	0,2434	0,9989
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications		RR	1,10	0,54	2,24	0,7918	0,6552
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	Contusion	RR	3,69	0,41	33,05	0,2425	0,7820
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	Road traffic accident	RR	0,99	0,17	5,84	0,9914	0,6739
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	Procedural pain	RR	0,31	0,03	3,27	0,3325	0,9682

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders		RR	1,16	0,70	1,92	0,5584	0,7017
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	RR	0,79	0,27	2,35	0,6705	0,2602
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle tightness	RR	2,81	0,30	26,83	0,3683	0,9631
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal chest pain	RR	0,51	0,09	3,01	0,4546	0,8641
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	RR	0,97	0,17	5,65	0,9761	0,6463
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Neck pain	RR	0,97	0,17	5,65	0,9761	0,6463
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	RR	0,95	0,22	4,07	0,9442	0,4177
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Cardiac disorders		RR	1,02	0,41	2,51	0,9685	0,2408
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Cardiac disorders	Tachycardia	RR	1,74	0,46	6,62	0,4181	0,7382

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Cardiac disorders	Palpitations	RR	1,20	0,21	6,84	0,8344	0,4606
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders		RR	0,71	0,31	1,67	0,4359	0,0935
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders	Increased appetite	RR	2,21	0,33	14,92	0,4171	0,8829
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Reproductive system and breast disorders		RR	0,53	0,19	1,44	0,2135	0,5912
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Reproductive system and breast disorders	Dysmenorrhoea	RR	0,46	0,10	2,19	0,3278	0,8044
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Vascular disorders		RR	0,79	0,31	2,06	0,6331	0,5367
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Vascular disorders	Flushing	RR	0,99	0,17	5,84	0,9914	0,6739
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Vascular disorders	Hypertension	RR	0,44	0,09	2,13	0,3101	0,4418
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Immune system disorders		RR	1,11	0,17	7,20	0,9135	0,2174

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders		RR	0,89	0,37	2,18	0,8057	0,2776
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders	Pollakiuria	RR	0,41	0,07	2,31	0,3109	0,7035
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders	Renal failure	RR	0,31	0,03	3,27	0,3325	0,9682
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders		RR	1,22	0,76	1,96	0,4093	0,8027
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicidal ideation	RR	0,78	0,31	1,95	0,5950	0,3980
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Major depression	RR	1,42	0,22	9,12	0,7138	0,5291
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicide attempt	RR	1,34	0,54	3,37	0,5293	0,2041
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations		RR	0,19	0,02	1,62	0,1301	0,7290

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders		RR	4,61	0,79	26,75	0,0888	0,9293
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dizziness	RR	2,81	0,30	26,83	0,3683	0,9631
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders		RR	2,08	0,64	6,83	0,2257	0,7827
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Aggression	RR	0,99	0,10	9,91	0,9935	0,3743
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Cardiac disorders		RR	0,55	0,09	3,41	0,5190	0,4783
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders		RR	5,15	0,60	43,94	0,1341	0,5829

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Nausea	RR	3,69	0,41	33,05	0,2425	0,7820
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR	2,39	0,46	12,31	0,2990	0,9772
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Mental impairment	RR	3,89	0,43	35,10	0,2257	0,8195
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Aphasia	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dysarthria	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Akathisia	RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Amnesia	RR	0,71	0,08	6,33	0,7577	0,2284
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Tension headache	RR	0,25	0,03	2,34	0,2244	0,8272

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depersonalisation/derealisation disorder	RR	14,40	1,91	108,57	0,0097	0,7909
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Dysphoria	RR	5,89	0,71	48,80	0,1002	0,8763
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Confusional state	RR	5,89	0,71	48,80	0,1002	0,8763
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depression suicidal	RR	1,08	0,15	7,56	0,9386	0,3931
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Intentional self-injury	RR	2,06	0,49	8,69	0,3233	0,2740
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depression	RR	0,31	0,09	1,16	0,0817	0,6195
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Hallucination, auditory	RR	2,97	0,31	28,54	0,3457	1,0000
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Nightmare	RR	3,89	0,43	35,10	0,2257	0,8195
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Restlessness	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicide attempt	RR	0,99	0,25	3,94	0,9886	1,0000
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Inappropriate affect	RR	0,63	0,07	5,36	0,6738	0,6206
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal discomfort	RR	2,29	0,34	15,56	0,3968	0,8423
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal pain upper	RR	0,60	0,14	2,46	0,4744	0,8532
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal pain lower	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Gastritis	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood pressure diastolic increased	RR	2,16	0,60	7,71	0,2376	0,3901
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Investigations	Heart rate increased	RR	1,46	0,16	13,81	0,7392	0,2389
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Investigations	Aspartate aminotransferase increased	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood creatine phosphokinase increased	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal pruritus	RR	0,66	0,11	3,98	0,6536	0,7127
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rhinitis allergic	RR	2,97	0,31	28,54	0,3457	1,0000
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	RR	1,31	0,29	5,92	0,7295	0,6598
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash generalised	RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Asthenia	RR	4,70	0,54	41,17	0,1627	0,7025
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Feeling of relaxation	RR	1,19	0,19	7,33	0,8482	0,0824
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Non-cardiac chest pain	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Pyrexia	RR	2,07	0,27	16,06	0,4861	0,4423
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Feeling hot	RR	1,46	0,16	13,81	0,7392	0,2389
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Nasopharyngitis	RR	1,92	0,33	11,07	0,4649	0,5476
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Cellulitis	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	RR	3,57	0,58	21,75	0,1681	0,7900
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	RR	0,53	0,06	4,33	0,5511	0,1592
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscular weakness	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Neck pain	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolaemia	RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia	RR	0,25	0,03	2,34	0,2244	0,8272
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders	Micturition urgency	RR	4,96	0,58	42,16	0,1425	1,0000
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depression	RR	0,63	0,07	5,36	0,6738	0,6206
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Suicide attempt	RR	0,99	0,25	3,94	0,9886	1,0000
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Dissociation	RR	3,89	0,43	35,10	0,2257	0,8195
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der	Gesamtpopulation	Investigations		RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
Behandlungsphase (zu Tag 25)									
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood pressure increased	RR	2,97	0,31	28,54	0,3457	1,0000
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depression suicidal	RR	1,06	0,30	3,79	0,9265	0,2493
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Anxiety	RR	0,65	0,31	1,36	0,2516	0,1581
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Major depression	RR	3,82	0,43	34,24	0,2314	0,8750
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Emotional poverty	RR	2,93	0,31	28,03	0,3505	0,9457
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Panic attack	RR	1,37	0,26	7,20	0,7128	0,6229
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Paraesthesia	RR	1,03	0,10	10,48	0,9803	0,3880
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Psychomotor hyperactivity	RR	2,00	0,26	15,15	0,5029	0,3943

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Syncope	RR	0,62	0,07	5,18	0,6581	0,6699
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Constipation	RR	0,69	0,12	4,02	0,6780	0,1330
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Conjunctivitis	RR	1,53	0,19	12,22	0,6864	0,5569
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Urinary tract infection	RR	1,58	0,20	12,59	0,6677	0,6618
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions		RR	1,98	0,69	5,69	0,2040	0,8850
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Pyrexia	RR	4,88	0,58	41,27	0,1456	0,9423
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Influenza like illness	RR	0,98	0,14	6,75	0,9809	0,9339
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	Skin laceration	RR	2,93	0,31	28,03	0,3505	0,9457

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	Ligament sprain	RR	1,01	0,10	10,03	0,9910	0,3137
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Eye disorders		RR	0,73	0,16	3,26	0,6782	0,7346
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations		RR	0,98	0,28	3,42	0,9707	0,4492
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood creatine phosphokinase increased	RR	2,93	0,31	28,03	0,3505	0,9457
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood pressure increased	RR	1,01	0,10	10,03	0,9910	0,3137
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Weight increased	RR	0,47	0,06	3,49	0,4589	0,3884
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	RR	1,58	0,20	12,59	0,6677	0,6618
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	RR	3,86	0,43	34,58	0,2279	0,7661
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and	Rhinorrhoea	RR	1,03	0,10	10,48	0,9803	0,3880

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
		mediastinal disorders							
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders	Nephrolithiasis	RR	0,32	0,03	3,42	0,3481	0,9489
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Social circumstances		RR	0,67	0,11	3,99	0,6554	0,7742
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Social circumstances	Alcohol use	RR	0,67	0,11	3,99	0,6554	0,7742
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Blood and lymphatic system disorders		RR	0,32	0,03	3,42	0,3481	0,9489
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Cardiac disorders		RR	0,44	0,06	2,99	0,3985	0,7835
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Cardiac disorders	Tachycardia	RR	0,32	0,03	3,42	0,3481	0,9489
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Reproductive system and breast disorders	Premenstrual dysphoric disorder	RR	0,32	0,03	3,42	0,3481	0,9489
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Vascular disorders		RR	0,47	0,06	3,49	0,4589	0,3884

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Vascular disorders	Hypertension	RR	0,68	0,08	5,93	0,7254	0,1963
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depression suicidal	RR	1,06	0,30	3,79	0,9265	0,2493
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Major depression	RR	2,93	0,31	28,03	0,3505	0,9457
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Mental impairment	RR	3,89	0,43	35,10	0,2257	0,8195
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Akathisia	RR	0,63	0,07	5,36	0,6738	0,6206
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Aphasia	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Dysarthria	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Psychomotor hyperactivity	RR	3,44	0,47	25,30	0,2257	0,2080

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Syncope	RR	0,66	0,11	3,98	0,6536	0,7127
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Amnesia	RR	0,71	0,08	6,33	0,7577	0,2284
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Nervous system disorders	Tension headache	RR	0,20	0,02	1,68	0,1377	1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depression suicidal	RR	1,17	0,39	3,53	0,7808	0,1060
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depersonalisation/derealisation disorder	RR	14,40	1,91	108,57	0,0097	0,7909
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Dysphoria	RR	5,89	0,71	48,80	0,1002	0,8763
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Confusional state	RR	5,89	0,71	48,80	0,1002	0,8763
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Emotional poverty	RR	2,97	0,31	28,54	0,3457	1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Hallucination, auditory	RR	2,97	0,31	28,54	0,3457	1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Nightmare	RR	3,89	0,43	35,10	0,2257	0,8195
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Inappropriate affect	RR	0,63	0,07	5,36	0,6738	0,6206
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Sleep disorder	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal discomfort	RR	1,33	0,25	7,04	0,7352	0,5655
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal pain upper	RR	0,60	0,14	2,46	0,4744	0,8532
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Abdominal pain lower	RR	1,08	0,15	7,56	0,9387	0,3931
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Gastrointestinal disorders	Gastritis	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood pressure diastolic increased	RR	2,16	0,60	7,71	0,2376	0,3901
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Heart rate increased	RR	1,46	0,16	13,81	0,7392	0,2389

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Aspartate aminotransferase increased	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood creatine phosphokinase increased	RR	2,07	0,27	16,06	0,4861	0,4423
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood pressure decreased	RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasal pruritus	RR	0,66	0,11	3,98	0,6536	0,7127
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rhinitis allergic	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Conjunctivitis	RR	2,29	0,34	15,56	0,3968	0,8423
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Infections and infestations	Vaginal infection	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Eye disorders	Eye pain	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Pyrexia	RR	4,49	0,76	26,66	0,0985	0,5579
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Asthenia	RR	4,70	0,54	41,17	0,1627	0,7025
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Feeling of relaxation	RR	1,19	0,19	7,33	0,8482	0,0824
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Non-cardiac chest pain	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Feeling hot	RR	1,46	0,16	13,81	0,7392	0,2389
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	General disorders and administration site conditions	Malaise	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	RR	1,31	0,29	5,92	0,7295	0,6598

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash generalised	RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	RR	3,57	0,58	21,75	0,1681	0,7900
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	RR	0,53	0,06	4,33	0,5511	0,1592
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscular weakness	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle spasms	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	Ligament sprain	RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Injury, poisoning and procedural complications	Skin laceration	RR	2,97	0,31	28,54	0,3457	1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	RR	0,54	0,09	3,19	0,4949	0,2079
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia	RR	1,04	0,10	10,49	0,9741	0,3522

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders	Hypercholesterolaemia	RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia	RR	0,25	0,03	2,34	0,2244	0,8272
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders	Micturition urgency	RR	4,96	0,58	42,16	0,1425	1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Renal and urinary disorders	Nephrolithiasis	RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Reproductive system and breast disorders	Premenstrual dysphoric disorder	RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Social circumstances		RR	0,66	0,11	3,98	0,6536	0,7127
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Social circumstances	Alcohol use	RR	0,66	0,11	3,98	0,6536	0,7127
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Blood and lymphatic system disorders		RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Hepatobiliary disorders		RR	0,25	0,03	2,34	0,2244	0,8272

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depression suicidal	RR	1,28	0,42	3,92	0,6602	0,1915
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Depression	RR	1,07	0,22	5,13	0,9333	0,4353
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Psychiatric disorders	Dissociation	RR	3,89	0,43	35,10	0,2257	0,8195
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations		RR	1,59	0,19	12,97	0,6657	0,6116
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation	Investigations	Blood pressure increased	RR	2,97	0,31	28,54	0,3457	1,0000
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb	Gesamtpopulation			RR	3,20	2,34	4,37	0,0000	0,5923

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
der Behandlungsphase (zu Tag 25)									
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation			RR	1,59	0,92	2,76	0,0969	0,0261
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation			RR	1,06	0,56	1,99	0,8615	0,6321
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation			RR	1,02	0,39	2,64	0,9677	0,5754
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der	Gesamtpopulation			RR	2,87	0,45	18,10	0,2629	0,9986

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Behandlungsphase (zu Tag 25)									
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25)	Gesamtpopulation			RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	0,38	0,10	1,47	0,1595	0,4264
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	0,66	0,35	1,27	0,2156	0,3069
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up	Gesamtpopulation			RR	0,92	0,53	1,60	0,7725	0,3747

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)									
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	1,07	0,55	2,07	0,8490	0,2809
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	2,94	2,19	3,95	0,0000	0,5232
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	1,08	0,72	1,63	0,7119	0,0219
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	1,00	0,66	1,52	0,9886	0,7251

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effektmaß	Punktschätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p-Wert	p-Wert der Q-Statistik (Heterogenität)
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	1,10	0,65	1,85	0,7303	0,7515
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	2,87	0,45	18,10	0,2629	0,9986
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90 bzw. 81)	Gesamtpopulation			RR	0,33	0,03	3,51	0,3581	1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Population	SOC	PT	Effekt- maß	Punkt- schätzer	KI untere Grenze	KI obere Grenze	p- Wert	p-Wert der Q- Statistik (Hetero- genität)
<p>BHS: Beck Hopelessness Scale, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, LS-MW: Least Square-Mittelwerts Differenz, NA: nicht abschätzbar, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SMD: standardisierte Mittelwertsdifferenz, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class), UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) Quelle: (117)</p>									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-I: Ausführliche Tabelle zur Ableitung des Zusatznutzens

Tabelle 4-266: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001), Tag 25
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1*, Tag 2)	Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25) ^a	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25)
Effektschätzer, 95%-KI,p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI,p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI,p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI,p-Wert
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen			
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen			
Remission – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission			
<u>Tag 1+4h</u> : 10,5% vs. 5,7% RR= 2,02 [1,00; 4,06]; p=0,0497 <u>Tag 2</u> : 20,1% vs. 9,7% RR= 2,43 [1,45; 4,07]; p=0,0007	<u>Tag 4</u> : 23,6% vs. 14,5% RR= 1,60 [1,07; 2,39]; p=0,0216	41,5% vs. 30,4% RR=1,36 [1,05; 1,77]; p=0,0202	RR= 1,33 [1,04; 1,70]; p= 0,0227
Remission – Zeit bis zur Remission			
Nicht zutreffend. ^b	Nicht zutreffend. ^b	14,9 vs. 21,9 Tage HR=1,34 [1,08; 1,67]; p=0,0072	HR=1,35 [1,10; 1,66]; p=0,0035
Ansprechen – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen			
<u>Tag 1+4h</u> : 25,8% vs. 14,5% RR= 1,90 [1,27; 2,84]; p=0,0019 <u>Tag 2</u> : 34,1% vs. 25,1% RR= 1,40 [1,05; 1,85]; p=0,0205	Keine signifikanten Ergebnisse	59,0% vs. 46,3% RR= 1,29 [1,07; 1,55]; p=0,0067	RR= 1,26 [0,0995; 1,605]; p=0,0543

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001), Tag 25
Ansprechen – Zeit bis zum Ansprechen			
Nicht zutreffend. ^b	Nicht zutreffend. ^b	4,8 vs. 7,9 Tage HR= 1,24 [1,02; 1,52]; p=0,0319	HR= 1,25 [1,04; 1,51]; p=0,0186
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS			
<p><u>Tag 1+4h:</u> LSMW: -12,55 vs.-9,17 LS-MW Differenz: -3,38 [-5,05; -1,71]; p<0,0001 SMD: -0,36 [-0,55; -0,18]</p> <p><u>Tag 2:</u> LSMW: -15,80 vs.-12,21 LS-MW Differenz: -3,59 [-5,51; -1,67]; p=0,0003 SMD: -0,34 [-0,53; -0,15]</p>	<p><u>Tag 4:</u> LSMW: -17,93 vs.-14,76 LS-MW Differenz: -3,17 [-5,20; -1,15]; p=0,0022 SMD: -0,29 [-0,48; -0,10]</p> <p><u>Tag 8:</u> LSMW: -19,46 vs. -16,96 LS-MW Differenz: -2,50 [-4,59; -0,41]; p=0,0191 SMD: -0,23 [-0,42; -0,03]</p> <p><u>Tag 11:</u> LSMW: -21,09 vs. -18,71 LS-MW Differenz: -2,38 [-4,47; -0,30]; p=0,0251 SMD: -0,22 [-0,42; -0,02]</p>	<p>LSMW: -26,68 vs.-21,61 LS-MW Differenz: -3,07 [-5,41; -0,73]; p=0,0102 SMD: -0,27 [-0,47; -0,06]</p>	<p>LS-MW Differenz: -3,76 [-5,96; -1,55]; p=0,0008 SMD: -0,32 [-0,52; -0,13]</p>
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS – Veränderung der Hoffnungslosigkeit			
Nicht zutreffend. ^c	Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS – Verbesserung/Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit, MCID ≥ 4			
Nicht zutreffend. ^b	Nicht zutreffend. ^b	<p><i>Verbesserung</i> 7,9 Tage vs. 14 Tage HR= 1,29 [1,03; 1,63]; p=0,0259</p>	<p><i>Verbesserung</i> HR= 1,24 [1,00;1,54]; p=0,0466</p>
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Veränderung der Schwere der Suizidalität			
<p><u>Tag 1+4h:</u> ANCOVA MW: -1,32 vs. -0,91</p>	Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB)^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001), Tag 25
Differenz: -0,41 [-0,63; -0,18]; p=0,0004			
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Anteil der Patienten, die ein Ende der Suizidalität haben			
32,8% vs. 19,8% RR= 1,48 [1,10; 1,98]; p=0,0088	Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Zeit bis zum Ende der Suizidalität haben			
Nicht zutreffend. ^a	Nicht zutreffend. ^a	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I – Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos			
Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT – Veränderung des langfristigen Suizidrisikos			
<u>Tag 2:</u> ANCOVA MW: -0,88 vs. -0,69 Differenz: -0,19 [-0,37; 0,00]; p=0,0447	<u>Tag 4:</u> ANCOVA MW: -1,23 vs. -1,02 Differenz: -0,21 [-0,40; -0,01]; p=0,0372	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST – Veränderung der Häufigkeit von Suizidgedanken			
<u>Tag 1+4h:</u> ANCOVA MW: -1,38 vs -0,96 Differenz: -0,42 [-0,64; -0,19]; p=0,0003	<u>Tag 4:</u> ANCOVA MW: -1,81 vs. -1,51 Differenz: -0,30 [-0,54; -0,06]; p=0,0140	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Patientenberichteten Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 Frage 3 - Veränderung			
Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001), Tag 25
Patientenberichtetes Suizidrisiko in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 Frage 4 – Veränderung			
<u>Tag 1+4h:</u> ANCOVA MW: -0,57 vs -0,39 Differenz: -0,19 [-0,34; -0,04]; p=0,0153	<u>Tag 11:</u> ANCOVA MW: -1,40 vs. -1,21 Differenz: -0,20 [-0,37; -0,03]; p=0,0231	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – Veränderung der EQ-5D VAS			
<u>Tag 2:</u> LSMW: 13,19 vs. 7,69 LS-MW Differenz: 5,50 [2,21; 8,79]; p=0,0011 SMD: 0,30 [0,11; 0,49]	<u>Tag 11:</u> LSMW: 19,45 vs. 15,55 LS-MW Differenz: 3,89 [-0,04; 7,83]; p=0,0522 SMD: 0,19 [-0,01; 0,38]	LSMW: 23,45 vs. 18,60 LS-MW Differenz: 4,85 [0,59; 9,11]; p=0,0256 SMD: 0,22 [0,02; 0,42]	Nicht zutreffend. ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7, MCID ≥ 10, MCID ≥ 15			
Nicht zutreffend. ^b	Nicht zutreffend. ^b	Verbesserung; MCID ≥ 15 59,0% vs. 48,5% HR= 1,44 [1,12; 1,85]; p=0,0049	Nicht zutreffend. ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:			
Zusatznutzen nicht belegt			
QLDS – Veränderungen der krankheitsbezogenen Lebensqualität			
<u>Tag 2:</u> LSMW: -6,79 vs. -4,90 LS-MW Differenz: -1,89 [-3,51; -0,27]; p=0,0221 SMD: -0,21 [-0,40; -0,02]	Keine signifikanten Ergebnisse	LSMW: -14,50 vs. -11,39 LS-MW Differenz: -3,12 [-5,21; -1,02] p=0,0036 SMD: -0,29 [-0,49; -0,09]	Nicht zutreffend. ^d
QLDS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 8			
Nicht zutreffend. ^b	Nicht zutreffend. ^b	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001), Tag 25
Sicherheit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Keine Abstufung des Zusatznutzens			
Jegliche Unerwünschte Ereignisse (ergänzend)			
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	89,9% vs. 75,6% RR= 1,19 [1,09; 1,30]; p<0,0001	RR = 1,18 [1,09; 1,28] ; p<0,0001
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse			
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	4,0% vs. 5,3% RR= 0,74 [0,32; 1,73]; p=0,4912	RR= 0,90 [0,40; 2,03]; p=0,8017
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen			
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	6,2% vs. 5,3% RR= 1,73 [0,74; 4,05]; p=0,2035	RR= 1,92 [0,86; 4,31]; p= 0,1131
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	<i>vermutetes Missbrauchspotential</i> <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> 64,3% vs. 25,8% RR= 2,50 [1,96; 3,18]; p<0,0001	Nicht zutreffend. ^d
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	<i>Erhöhter Blutdruck</i> <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> 15,05% vs. 6,2% RR= 2,41 [1,33; 4,36]; p=0,0038	Nicht zutreffend. ^d
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	<i>vorübergehender Schwindel und Vertigo</i> <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> 50,2% vs. 15,6% RR= 3,23 [2,32; 4,49]; p<0,0001	RR= 3,20 [2,34; 4,37]; p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001), Tag 25
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	zu erwartende dosisbezogene UE Jegliche unerwünschte Ereignisse 73,1% vs. 38,2% RR= 1,91 [1,59; 2,30]; p<0,0001	Nicht zutreffend. ^d
Spezifische Unerwünschte Ereignisse			
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	PT Sedation Jegliche unerwünschte Ereignisse 10,1% vs. 2,2% RR=4,56 [1,76; 11,78]; p=0,0017	RR= 3,89 [1,74; 8,72]; p=0,001
		PT Depersonalisations-/ Derealisationsstörung Jegliche unerwünschte Ereignisse 6,2% vs. 0% RR=28,75 [1,73; 478,98]; p=0,0193	RR= 14,40 [1,91; 108,57]; p=0,0097
<p>* Die MADRS und die CGI-Instrumente werden zu Tag 1+4h (4 Stunden nach Dosisgabe) erhoben, alle anderen Endpunkte, die an Tag 1 erhoben werden, werden vor der Dosisgabe erhoben.</p> <p>a: Es werden die Ergebnisse der doppelblinden Beobachtungsphase (bis zu Tag 25) dargestellt. Für Endpunkte, die mittels MADRS bewertet werden, wird immer der Wert zu Tag 25 (nicht Tag 25+4h) angegeben.</p> <p>b: Für Zeit bis zum Ereignis ist eine Analyse für den Beginn der Therapiephase nicht zutreffend, da diese in der Zeit bis zum Ereignis bis zum Ende der Therapiephase inkludiert ist.</p> <p>c: Endpunkt wird zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben.</p> <p>d: Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da diese Endpunkte in der Studie SUI2001 nicht erhoben werden.</p> <p>e: Sicherheitsendpunkte werden nicht für die frühe Therapiephase ausgewertet. Die Auswertung erfolgt für die gesamte Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), den Gesamtstudienzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90 bzw. 81), sowie die Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis zu Tag 90 bzw. 81).</p> <p>Abkürzungen: BHS: Beck Hopelessness Scale, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Suicide Risk Imminent, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality - Revised, ESK: Esketamin, EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n.z.: nicht zutreffend PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>), QLDS: Quality of Life in Depression Scale; TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: Unerwünschte Ereignisse, vs.: versus</p>			

Anhang 4-J: Ergänzende Informationen zu Unerwünschten Ereignissen

TSFAESD01: Number of Occurrences of Treatment-emergent Adverse Events Suggestive of Abuse Potential by Intranasal Dosing Session; Safety Analysis Set (Study 54135419SUI3001)								
	Dosing Session							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Placebo + SOC								
Adverse Event								
Aggression	0	0	0	0	0	0	1	0
Dissociation	3	0	1	0	2	1	1	1
Dizziness	7	1	2	1	1	3	3	1
Feeling abnormal	0	0	0	1	0	1	0	1
Feeling of relaxation	3	3	3	3	3	3	2	2
Inappropriate affect	1	0	0	0	0	0	0	0
Somnolence	4	6	6	3	3	3	3	4
Esk 84 mg + SOC								
Adverse Event								
Confusional state	1	0	0	0	1	0	0	0
Dissociation	35	23	20	18	18	16	18	18
Dizziness	26	24	26	26	22	21	20	22
Euphoric mood	3	0	1	2	1	1	1	2
Feeling drunk	2	1	1	0	1	1	1	1
Feeling of relaxation	0	0	0	0	0	0	0	1
Hallucination	0	0	0	1	0	0	0	0
Hallucination, auditory	0	0	1	0	0	0	0	0
Hallucination, visual	4	0	1	0	1	1	2	2
Mental impairment	1	1	0	1	1	1	1	1
Somnolence	16	10	9	13	10	7	9	5

Note: Events are grouped by dosing session.

[TSFAESD01.RTF] [JNJ-54135419/SUI3001\DBR_FINAL\RE_CSR\PROD\TSFAESD01.SAS] 03MAY2019, 15:00

Quelle: (39)

Abbildung 4-240: SUI3001, UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential nach Dosing Sessions

TSFAESD01: Number of Occurrences of Treatment-emergent Adverse Events Suggestive of Abuse Potential by Intranasal Dosing Session; Safety Analysis Set (Study 54135419SUI3002)								
	Dosing Session							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Placebo + SOC								
Adverse Event								
Dissociation	9	6	2	2	4	2	1	2
Dizziness	11	9	6	4	3	3	3	2
Euphoric mood	1	0	0	0	0	0	0	0
Feeling drunk	0	0	0	0	1	0	0	0
Inappropriate affect	1	0	0	0	0	0	0	0
Somnolence	5	4	3	2	1	1	3	0
Esk 84 mg + SOC								
Adverse Event								
Aggression	0	1	0	0	0	0	0	0
Confusional state	1	3	1	0	0	0	0	0
Disorientation	1	0	0	0	0	0	0	0
Dissociation	53	34	28	24	25	12	11	14
Dizziness	42	28	20	20	19	14	16	18
Drug withdrawal syndrome	0	1	0	0	0	0	0	0
Euphoric mood	7	2	3	4	6	1	3	0
Feeling abnormal	1	0	0	0	0	0	0	0
Feeling drunk	5	2	1	3	2	2	2	0
Feeling of relaxation	1	0	1	1	1	0	2	0
Hallucination, auditory	0	0	0	1	0	0	0	0
Hallucination, visual	4	1	1	2	1	1	1	1
Hallucinations, mixed	0	0	1	0	0	1	0	0
Inappropriate affect	1	0	0	0	0	0	0	0
Mental impairment	1	0	0	0	0	0	0	0
Psychomotor hyperactivity	4	1	1	0	2	1	0	0
Somnolence	13	10	7	10	8	8	8	5

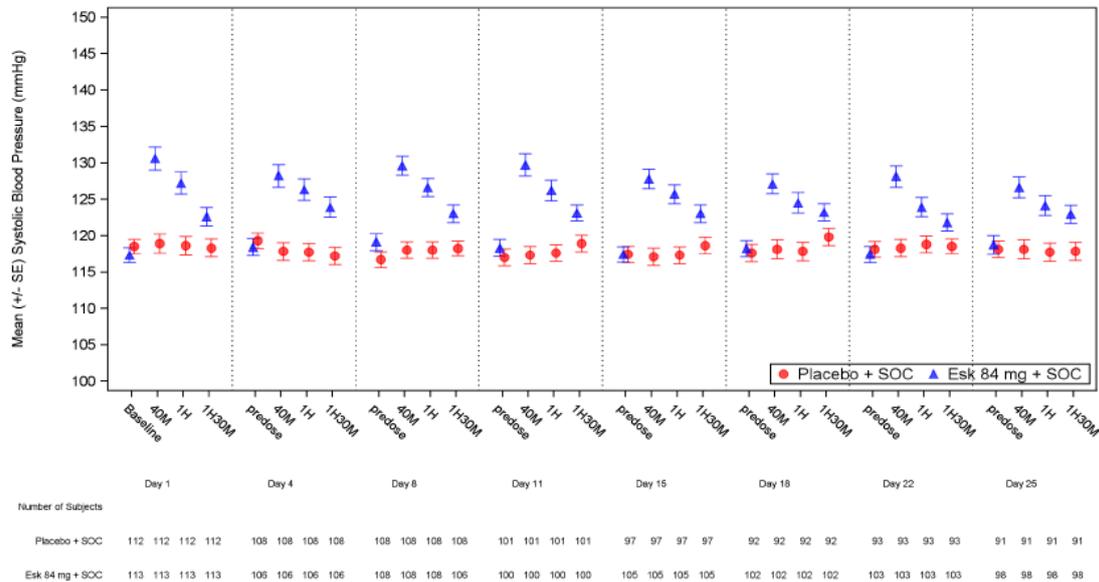
Note: Events are grouped by dosing session.

[TSFAESD01.RTF] [JNJ-54135419/SUI3002/DBR_FINAL_RE_CSR/PROD/TSFAESD01.SAS] 09MAY2019, 12:21

Quelle: (40)

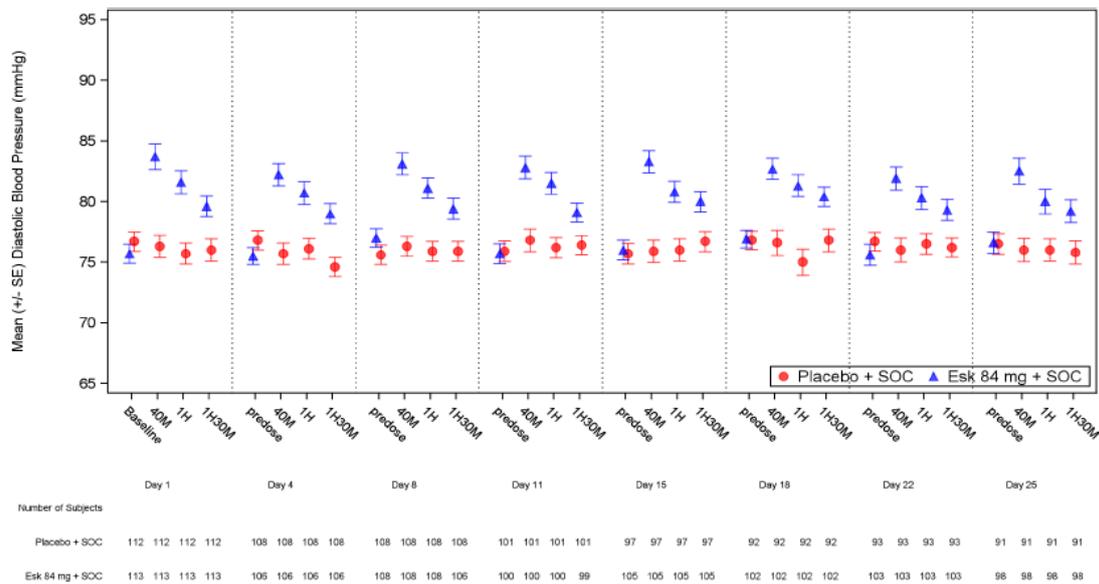
Abbildung 4-241: SUI3002, UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential nach Dosing Sessions

Figure 22: Arithmetic Mean Systolic Blood Pressure (+/- SE) Over Time; Double-blind Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54135419SUI3001)



[GSFVIT01B.RTF] [JNJ-54135419\SUI3001\DBR_FINAL\RE_CSR\PROD\GSFVIT01B.SAS] 08MAY2019, 11:31

Figure 23: Arithmetic Mean Diastolic Blood Pressure (+/- SE) Over Time; Double-blind Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54135419SUI3001)

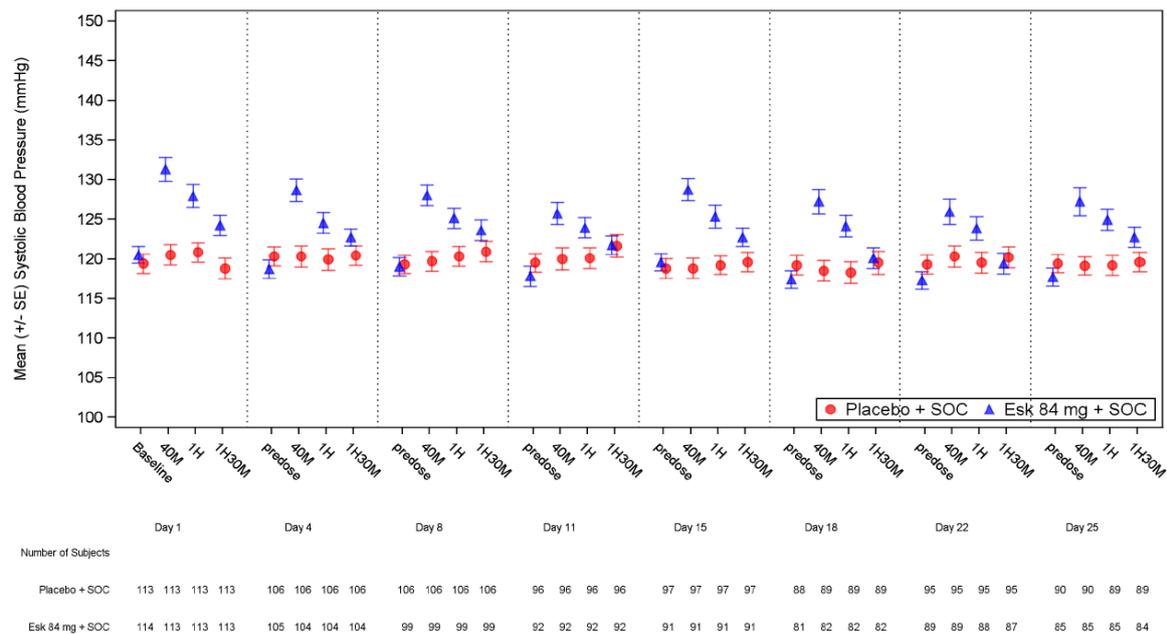


[GSFVIT01C.RTF] [JNJ-54135419\SUI3001\DBR_FINAL\RE_CSR\PROD\GSFVIT01C.SAS] 08MAY2019, 11:31

Quelle: (39)

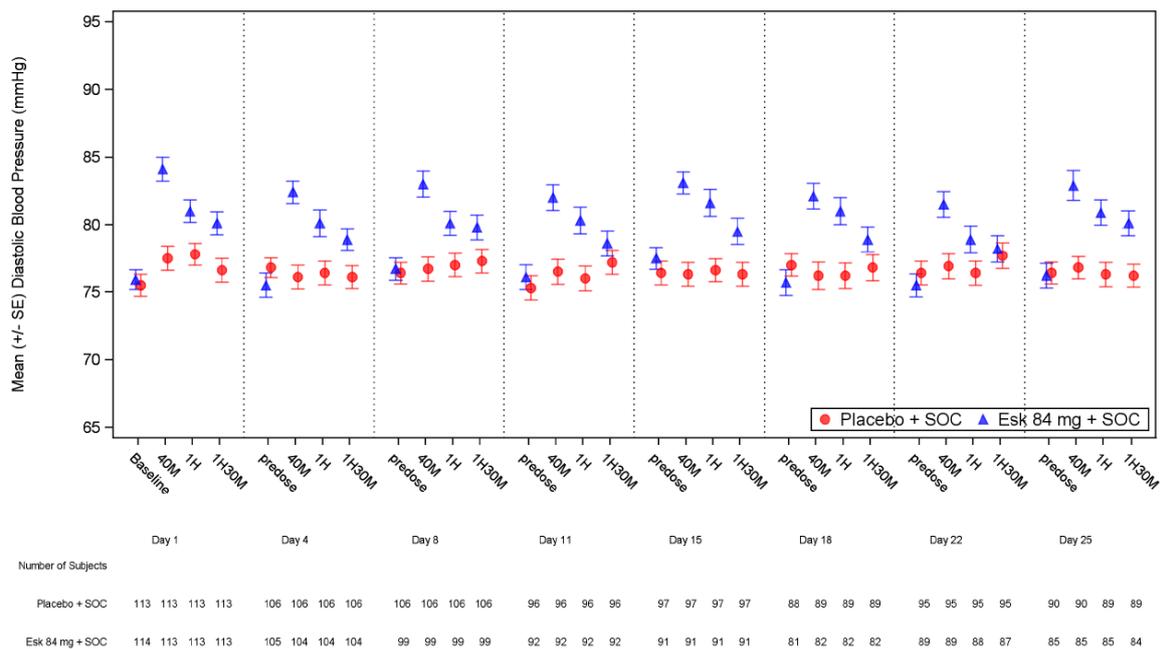
Abbildung 4-242: SUI 3001: Mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck am Behandlungstag

Figure 22: Arithmetic Mean Systolic Blood Pressure (+/- SE) Over Time; Double-blind Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54135419SUI3002)



[GSFVIT01B.RTF] [JNJ-54135419/SUI3002/DBR_FINAL/RE_CSR/PROD/GSFVIT01B.SAS] 15MAY2019, 12:57

Figure 23: Arithmetic Mean Diastolic Blood Pressure (+/- SE) Over Time; Double-blind Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54135419SUI3002)



[GSFVIT01C.RTF] [JNJ-54135419/SUI3002/DBR_FINAL/RE_CSR/PROD/GSFVIT01C.SAS] 15MAY2019, 12:57

Quelle: (40)

Abbildung 4-243: SUI 3002, Mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck am Behandlungstag

TSFAE25A: Proportion of Treatment-emergent Adverse Events Which Occur on Dosing Days with Same Day Resolution; Double-blind Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54135419SUI3001)		
	Placebo + SOC 112	Esk 84 mg + SOC 113
Analysis Set: Safety		
Total no. of TEAE	233/272 (85.7%)	1032/1088 (94.9%)
System organ class		
Preferred term		
Nervous system disorders		
Dizziness	12/13 (92.3%)	185/186 (99.5%)
Dysgeusia	46/46 (100.0%)	88/88 (100.0%)
Somnolence	31/32 (96.9%)	75/78 (96.2%)
Hypoaesthesia	3/3 (100.0%)	42/42 (100.0%)
Dizziness postural	0	23/23 (100.0%)
Paraesthesia	0	18/18 (100.0%)
Sedation	0/2 (0.0%)	16/16 (100.0%)
Headache	15/19 (78.9%)	15/21 (71.4%)
Dysarthria	1/1 (100.0%)	8/8 (100.0%)
Slow speech	0	8/8 (100.0%)
Mental impairment	0	6/6 (100.0%)
Aphasia	1/1 (100.0%)	3/3 (100.0%)
Dizziness exertional	0	3/3 (100.0%)
Dysaesthesia	0	1/1 (100.0%)
Lethargy	0	1/2 (50.0%)
Memory impairment	0	1/1 (100.0%)
Akathisia	0/1 (0.0%)	0
Alexia	1/1 (100.0%)	0
Amnesia	3/3 (100.0%)	0
Tension headache	2/2 (100.0%)	0
Tunnel vision	1/1 (100.0%)	0
Psychiatric disorders		
Dissociation	7/8 (87.5%)	164/165 (99.4%)
Euphoric mood	0	11/11 (100.0%)
Hallucination, visual	0	11/11 (100.0%)
Depersonalisation/derealisation disorder	0	10/10 (100.0%)
Derealisation	0	9/9 (100.0%)
Dysphoria	0	9/9 (100.0%)
Affect lability	0	2/2 (100.0%)
Agitation	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)
Anxiety	5/9 (55.6%)	2/2 (100.0%)
Confusional state	0	2/2 (100.0%)
Intentional self-injury	1/1 (100.0%)	2/2 (100.0%)
Depression suicidal	0/1 (0.0%)	1/1 (100.0%)
Hallucination	0	1/1 (100.0%)
Hallucination, auditory	0	1/1 (100.0%)
Mutism	0	1/1 (100.0%)
Restlessness	0	1/1 (100.0%)
Depression	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)
Inappropriate affect	1/1 (100.0%)	0
Insomnia	0/2 (0.0%)	0/3 (0.0%)
Nightmare	0	0/1 (0.0%)
Suicidal ideation	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)
Suicide attempt	0	0/1 (0.0%)

Quelle: (39)

Abbildung 4-244: UE mit Auflösung am selben Tag, Studie SUI3001 (DB)

TSFAE07A: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Severity; Double-blind Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54135419SUI3001)

	Placebo + SOC				Esk 84 mg + SOC			
	Total	Severity			Total	Severity		
		Mild	Mod	Sev		Mild	Mod	Sev
Anxiety	10 (8.9%)	8 (7.1%)	2 (1.8%)	0	6 (5.3%)	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)
Depersonalisation/derealisation disorder	0	0	0	0	5 (4.4%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	0
Derealisation	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	5 (4.4%)	2 (1.8%)	3 (2.7%)	0
Hallucination, visual	0	0	0	0	5 (4.4%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Euphoric mood	0	0	0	0	4 (3.5%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0
Dysphoria	0	0	0	0	3 (2.7%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0
Agitation	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)	0
Confusional state	0	0	0	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0
Depression suicidal	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Intentional self-injury	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0
Suicidal ideation	3 (2.7%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0
Affect lability	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0
Depression	5 (4.5%)	3 (2.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
Hallucination	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Hallucination, auditory	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Hypnopompic hallucination	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Mutism	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
Nightmare	0	0	0	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0
Restlessness	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Suicide attempt	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
Aggression	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)	0	0	0	0
Inappropriate affect	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0
Sleep disorder	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0
Tension	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0

Quelle: (39)

Abbildung 4-245: UE nach MedDRA SOC und PT/Einteilung nach Schweregrad, Studie SUI3001 (DB)

Anhang 4-K: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikante und nicht-signifikante)

In diesem Anhang 4-K werden, zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppenanalysen, alle Subgruppenanalysen der Studien SUI2001, SUI3001 und SUI3002 (gepoolte Analyse), SUI3001 und SUI3002 präsentiert (113-116). Dies geschieht unabhängig von ihrem p-Interaktionswert für alle Endpunkte, bei denen eine der resultierenden Subgruppen mindestens 10 Patienten umfasst (für kontinuierliche Endpunkte) bzw. in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (für binäre Endpunkte).

SUI3001&SUI3002 (gepoolte Analyse)

Anhang 4-J Tabelle 4-1: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	95/229 (41,5%)	69/227 (30,4%)	1,64 [1,08; 2,49] p=0,0174	1,36 [1,05; 1,77] p=0,0202	11,00% [1,90%; 20,00%] p=0,0173
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2573					
männlich	37/93 (39,8%)	30/86 (34,9%)	0,81 [0,37; 1,77] p=0,5930	0,89 [0,56; 1,40] p=0,6008	-4,60% [-21,60%; 12,40%] p=0,5940
weiblich	58/136 (42,6%)	39/141 (27,7%)	2,12 [1,16; 3,87] p=0,0117	1,57 [1,10; 2,26] p=0,0140	15,90% [3,80%; 28,00%] p=0,0102
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,6135					
weiß	71/171 (41,5%)	49/163 (30,1%)	1,62 [0,99; 2,64] p=0,0487	1,35 [1,00; 1,84] p=0,0536	10,90% [0,00%; 21,80%] p=0,0499
schwarz	7/12 (58,3%)	6/15 (40,0%)	1,46 [0,27; 7,97] p=0,6811	1,24 [0,48; 3,16] p=0,6597	10,60% [-37,00%; 58,20%] p=0,6620
Asien	9/29 (31,0%)	10/30 (33,3%)	0,77 [0,22; 2,69] p=0,6789	0,85 [0,37; 1,93] p=0,6986	-5,30% [-30,70%; 20,20%] p=0,6853

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
andere	5/11 (45,5%)	3/11 (27,3%)	1,33 [0,13; 13,40] p=0,8033	1,23 [0,25; 6,04] p=0,7981	6,30% [-43,90%; 56,60%] p=0,8047
unbekannt	3/6 (50,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1105					
18-34 Jahre	31/81 (38,3%)	26/88 (29,5%)	1,45 [0,66; 3,20] p=0,3564	1,27 [0,75; 2,14] p=0,3733	8,20% [-9,10%; 25,40%] p=0,3519
35-54 Jahre	49/104 (47,1%)	29/105 (27,6%)	2,84 [1,34; 6,04] p=0,0052	1,91 [1,19; 3,07] p=0,0070	22,90% [7,90%; 37,80%] p=0,0027
55+ Jahre	15/44 (34,1%)	14/34 (41,2%)	2,29 [0,51; 10,19] p=0,2568	1,47 [0,73; 2,99] p=0,2816	20,00% [-15,00%; 55,00%] p=0,2621
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2839					
Nordamerika	24/59 (40,7%)	16/65 (24,6%)	2,03 [0,90; 4,60] p=0,0943	1,58 [0,92; 2,73] p=0,0990	14,80% [-2,00%; 31,60%] p=0,0842
Europa	55/119 (46,2%)	33/107 (30,8%)	2,01 [1,10; 3,65] p=0,0184	1,52 [1,06; 2,17] p=0,0218	15,90% [2,80%; 28,90%] p=0,0170
Asien	8/26 (30,8%)	10/27 (37,0%)	0,77 [0,22; 2,69] p=0,6789	0,85 [0,37; 1,93] p=0,6986	-5,30% [-30,70%; 20,20%] p=0,6853
Südamerika	8/25 (32,0%)	10/28 (35,7%)	0,92 [0,29; 2,98] p=0,8915	0,95 [0,46; 1,98] p=0,8930	-1,80% [-27,90%; 24,40%] p=0,8950

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2839					
≤ Median	56/129 (43,4%)	35/118 (29,7%)	1,83 [1,01; 3,29] p=0,0387	1,50 [1,00; 2,25] p=0,0498	14,40% [0,80%; 27,90%] p=0,0373
> Median	39/97 (40,2%)	34/107 (31,8%)	1,45 [0,74; 2,84] p=0,2589	1,25 [0,85; 1,84] p=0,2490	9,20% [-7,00%; 25,30%] p=0,2659
Remission zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0425					
AD Mono	42/106 (39,6%)	41/109 (37,6%)	1,12 [0,63; 2,00] p=0,6839	1,07 [0,76; 1,52] p=0,6892	2,70% [-10,70%; 16,20%] p=0,6890
AD plus Augmentationstherapie	53/123 (43,1%)	28/118 (23,7%)	2,48 [1,33; 4,63] p=0,0033	1,79 [1,20; 2,67] p=0,0046	18,60% [6,60%; 30,60%] p=0,0023
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0425					
ja	60/145 (41,4%)	38/140 (27,1%)	2,22 [1,24; 4,00] p=0,0061	1,63 [1,15; 2,32] p=0,0062	16,90% [5,20%; 28,60%] p=0,0047
nein	35/81 (43,2%)	31/85 (36,5%)	2,20 [1,00; 4,87] p=0,0480	1,60 [0,99; 2,57] p=0,0554	20,30% [0,90%; 39,60%] p=0,0401
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1903					
ja	31/68 (45,6%)	14/56 (25,0%)	2,64 [1,01; 6,87] p=0,0321	1,94 [1,00; 3,77] p=0,0498	27,30% [2,60%; 51,90%] p=0,0300
nein	64/161 (39,8%)	55/171 (32,2%)	1,52 [0,93; 2,50] p=0,0806	1,32 [0,96; 1,83] p=0,0905	10,30% [-1,60%; 22,20%] p=0,0896

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-2: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	114/229 (49,8%)	84/227 (37,0%)	1,76 [1,16; 2,65] p=0,0071	1,35 [1,08; 1,68] p=0,0075	12,90% [3,70%; 22,10%] p=0,0059
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4806					
männlich	46/93 (49,5%)	35/86 (40,7%)	1,06 [0,51; 2,20] p=0,8786	1,03 [0,68; 1,56] p=0,8794	1,40% [-16,80%; 19,70%] p=0,8764
weiblich	68/136 (50,0%)	49/141 (34,8%)	1,92 [1,05; 3,52] p=0,0342	1,37 [1,03; 1,82] p=0,0314	13,50% [1,40%; 25,50%] p=0,0281
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8306					
weiß	85/171 (49,7%)	62/163 (38,0%)	1,59 [1,00; 2,55] p=0,0480	1,31 [1,00; 1,71] p=0,0512	11,50% [0,20%; 22,90%] p=0,0470
schwarz	8/12 (66,7%)	7/15 (46,7%)	1,46 [0,27; 7,97] p=0,6811	1,19 [0,55; 2,59] p=0,6595	10,60% [-37,00%; 58,20%] p=0,6620
Asien	12/29 (41,4%)	9/30 (30,0%)	2,00 [0,48; 8,28] p=0,3679	1,35 [0,72; 2,52] p=0,3458	11,40% [-11,60%; 34,30%] p=0,3315
andere	6/11 (54,5%)	5/11 (45,5%)	0,96 [0,15; 6,23] p=0,9655	0,97 [0,28; 3,39] p=0,9643	-1,40% [-62,10%; 59,20%] p=0,9637
unbekannt	3/6 (50,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0161					
18-34 Jahre	38/81 (46,9%)	33/88 (37,5%)	1,40 [0,65; 3,04] p=0,3971	1,19 [0,79; 1,80] p=0,4023	7,80% [-9,80%; 25,50%] p=0,3842
35-54 Jahre	57/104 (54,8%)	32/105 (30,5%)	3,20 [1,49; 6,86] p=0,0023	1,90 [1,24; 2,91] p=0,0030	25,30% [10,50%; 40,20%] p=0,0008
55+ Jahre	19/44 (43,2%)	19/34 (55,9%)	2,80 [0,52; 15,18] p=0,2249	1,35 [0,82; 2,20] p=0,2349	20,00% [-11,00%; 51,00%] p=0,2067
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7781					
Nordamerika	33/59 (55,9%)	25/65 (38,5%)	2,10 [0,97; 4,52] p=0,0596	1,47 [0,97; 2,22] p=0,0677	17,70% [-0,10%; 35,60%] p=0,0514
Europa	59/119 (49,6%)	38/107 (35,5%)	1,69 [0,96; 3,00] p=0,0681	1,36 [0,98; 1,88] p=0,0703	12,70% [-0,80%; 26,20%] p=0,0643
Asien	11/26 (42,3%)	9/27 (33,3%)	2,00 [0,48; 8,28] p=0,3679	1,35 [0,72; 2,52] p=0,3458	11,40% [-11,60%; 34,30%] p=0,3315
Südamerika	11/25 (44,0%)	12/28 (42,9%)	1,20 [0,35; 4,08] p=0,7671	1,09 [0,63; 1,89] p=0,7612	3,80% [-21,40%; 29,10%] p=0,7661
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6608					
≤ Median	67/129 (51,9%)	46/118 (39,0%)	1,57 [0,90; 2,75] p=0,1059	1,29 [0,94; 1,78] p=0,1153	11,60% [-2,50%; 25,70%] p=0,1062
> Median	46/97 (47,4%)	38/107 (35,5%)	1,73 [0,86; 3,49] p=0,1115	1,32 [0,94; 1,85] p=0,1033	12,60% [-3,00%; 28,30%] p=0,1126

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1347					
AD Mono	54/106 (50,9%)	49/109 (45,0%)	1,38 [0,76; 2,49] p=0,3007	1,16 [0,88; 1,52] p=0,2962	7,00% [-6,00%; 20,10%] p=0,2909
AD plus Augmentationstherapie	60/123 (48,8%)	35/118 (29,7%)	2,19 [1,23; 3,89] p=0,0066	1,62 [1,14; 2,32] p=0,0079	18,30% [5,50%; 31,00%] p=0,0050
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1347					
ja	76/145 (52,4%)	47/140 (33,6%)	2,48 [1,37; 4,48] p=0,0021	1,56 [1,18; 2,06] p=0,0018	19,30% [7,60%; 31,00%] p=0,0013
nein	38/81 (46,9%)	37/85 (43,5%)	1,84 [0,83; 4,10] p=0,1501	1,39 [0,90; 2,16] p=0,1408	14,60% [-4,30%; 33,40%] p=0,1290
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1076					
ja	35/68 (51,5%)	15/56 (26,8%)	3,22 [1,18; 8,76] p=0,0145	2,09 [1,10; 3,99] p=0,0251	31,60% [7,60%; 55,70%] p=0,0100
nein	79/161 (49,1%)	69/171 (40,4%)	1,51 [0,93; 2,44] p=0,0931	1,25 [0,96; 1,64] p=0,0940	10,40% [-1,70%; 22,40%] p=0,0926
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90(SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	98/229 (42,8%)	93/227 (41,0%)	1,09 [0,73; 1,64] p=0,6659	1,05 [0,85; 1,30] p=0,6687	2,00% [-7,10%; 11,10%] p=0,6668
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2855					
männlich	35/93 (37,6%)	36/86 (41,9%)	0,78 [0,36; 1,73] p=0,5434	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5410	-5,20% [-22,10%; 11,70%] p=0,5452
weiblich	63/136 (46,3%)	57/141 (40,4%)	0,98 [0,56; 1,72] p=0,9419	0,99 [0,74; 1,32] p=0,9435	-0,50% [-13,10%; 12,10%] p=0,9428
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,2909					
weiß	71/171 (41,5%)	66/163 (40,5%)	1,08 [0,66; 1,75] p=0,7677	1,04 [0,81; 1,33] p=0,7686	1,60% [-9,20%; 12,40%] p=0,7706
schwarz	7/12 (58,3%)	6/15 (40,0%)	1,85 [0,31; 11,13] p=0,5173	1,37 [0,56; 3,33] p=0,4884	15,00% [-29,60%; 59,70%] p=0,5093
Asien	10/29 (34,5%)	14/30 (46,7%)	0,59 [0,16; 2,18] p=0,4340	0,79 [0,43; 1,44] p=0,4393	-10,20% [-35,20%; 14,70%] p=0,4211
andere	5/11 (45,5%)	4/11 (36,4%)	0,83 [0,12; 5,83] p=0,8578	0,85 [0,15; 4,85] p=0,8540	-5,60% [-64,00%; 52,70%] p=0,8499
unbekannt	5/6 (83,3%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1784	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2591					
18-34 Jahre	30/81 (37,0%)	36/88 (40,9%)	0,93 [0,42; 2,04] p=0,8597	0,96 [0,62; 1,50] p=0,8608	-1,60% [-18,70%; 15,60%] p=0,8564
35-54 Jahre	52/104 (50,0%)	42/105 (40,0%)	1,97 [0,99; 3,92] p=0,0458	1,41 [1,00; 1,99] p=0,0492	16,30% [0,50%; 32,00%] p=0,0434
55+ Jahre	16/44 (36,4%)	15/34 (44,1%)	0,23 [0,03; 1,85] p=0,1317	0,62 [0,31; 1,23] p=0,1697	-22,20% [-50,20%; 5,80%] p=0,1198
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6807					
Nordamerika	19/59 (32,2%)	16/65 (24,6%)	1,49 [0,62; 3,54] p=0,3825	1,29 [0,73; 2,30] p=0,3850	7,30% [-8,50%; 23,00%] p=0,3654
Europa	54/119 (45,4%)	49/107 (45,8%)	1,06 [0,60; 1,86] p=0,8379	1,03 [0,77; 1,37] p=0,8398	1,40% [-12,10%; 14,90%] p=0,8415
Asien	10/26 (38,5%)	13/27 (48,1%)	0,59 [0,16; 2,18] p=0,4340	0,79 [0,43; 1,44] p=0,4393	-10,20% [-35,20%; 14,70%] p=0,4211
Südamerika	15/25 (60,0%)	15/28 (53,6%)	1,18 [0,40; 3,45] p=0,7675	1,08 [0,65; 1,78] p=0,7692	4,30% [-24,30%; 33,00%] p=0,7665
Remission zu Tag 90, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6807					
≤ Median	56/129 (43,4%)	43/118 (36,4%)	1,22 [0,68; 2,19] p=0,4922	1,12 [0,81; 1,55] p=0,4904	4,70% [-8,70%; 18,20%] p=0,4921
> Median	42/97 (43,3%)	50/107 (46,7%)	0,79 [0,39; 1,58] p=0,4916	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4892	-5,30% [-20,70%; 10,10%] p=0,5017

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7393					
AD Mono	47/106 (44,3%)	48/109 (44,0%)	1,01 [0,56; 1,83] p=0,9759	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9757	0,20% [-12,80%; 13,20%] p=0,9758
AD plus Augmentationstherapie	51/123 (41,5%)	45/118 (38,1%)	1,17 [0,67; 2,06] p=0,5701	1,10 [0,79; 1,52] p=0,5800	3,70% [-9,10%; 16,40%] p=0,5736
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7393					
ja	64/145 (44,1%)	52/140 (37,1%)	1,44 [0,84; 2,47] p=0,1863	1,22 [0,91; 1,64] p=0,1802	8,40% [-4,00%; 20,80%] p=0,1831
nein	34/81 (42,0%)	41/85 (48,2%)	1,05 [0,46; 2,42] p=0,9047	1,03 [0,69; 1,53] p=0,9030	1,10% [-16,90%; 19,20%] p=0,9018
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9134					
ja	32/68 (47,1%)	25/56 (44,6%)	1,10 [0,43; 2,81] p=0,8370	1,05 [0,63; 1,75] p=0,8400	2,50% [-22,00%; 26,90%] p=0,8424
nein	66/161 (41,0%)	68/171 (39,8%)	1,00 [0,60; 1,66] p=0,9862	1,00 [0,75; 1,32] p=0,9864	-0,10% [-11,50%; 11,30%] p=0,9862
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.					
AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1(SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	24/229 (10,5%)	13/227 (5,7%)	2,25 [1,02; 4,94] p=0,0473	2,02 [1,00; 4,06] p=0,0497	5,20% [0,20%; 10,10%] p=0,0402
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6159					
männlich	8/93 (8,6%)	5/86 (5,8%)	0,58 [0,12; 2,78] p=0,5033	0,62 [0,14; 2,69] p=0,5192	-2,90% [-11,40%; 5,60%] p=0,5051
weiblich	16/136 (11,8%)	8/141 (5,7%)	3,13 [1,01; 9,77] p=0,0397	2,61 [1,02; 6,69] p=0,0456	7,80% [0,60%; 14,90%] p=0,0336
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,6159					
weiß	19/171 (11,1%)	9/163 (5,5%)	2,76 [1,04; 7,32] p=0,0429	2,42 [1,00; 5,86] p=0,0497	6,30% [0,50%; 12,10%] p=0,0339
schwarz	4/12 (33,3%)	3/15 (20,0%)	0,75 [0,04; 14,97] p=0,8600	0,90 [0,30; 2,74] p=0,8527	-2,70% [-30,10%; 24,80%] p=0,8495
Asien	1/29 (3,4%)	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA] p=0,4795	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-9,10%; 3,60%] p=0,3910
andere	0/11 (0,0%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4463					
18-34 Jahre	6/81 (7,4%)	6/88 (6,8%)	1,31 [0,27; 6,27] p=0,7499	1,20 [0,43; 3,38] p=0,7266	1,50% [-7,20%; 10,20%] p=0,7344

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
35-54 Jahre	13/104 (12,5%)	6/105 (5,7%)	2,43 [0,59; 9,91] p=0,2388	2,14 [0,61; 7,50] p=0,2345	5,30% [-2,90%; 13,40%] p=0,2050
55+ Jahre	5/44 (11,4%)	1/34 (2,9%)	3,67 [0,40; 33,46] p=0,1701	3,67 [0,50; 26,81] p=0,2005	17,80% [-9,20%; 44,80%] p=0,1970
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4661					
Nordamerika	13/59 (22,0%)	7/65 (10,8%)	1,97 [0,71; 5,47] p=0,2022	1,73 [0,75; 3,98] p=0,1980	8,90% [-4,50%; 22,40%] p=0,1920
Europa	8/119 (6,7%)	4/107 (3,7%)	3,45 [0,63; 19,02] p=0,1621	3,16 [0,58; 17,33] p=0,1842	4,10% [-1,10%; 9,20%] p=0,1247
Asien	0/26 (0,0%)	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA] p=0,4795	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-9,10%; 3,60%] p=0,3910
Südamerika	3/25 (12,0%)	1/28 (3,6%)	3,20 [0,35; 29,34] p=0,2577	3,20 [0,36; 28,32] p=0,2957	8,80% [-7,00%; 24,50%] p=0,2745
Remission zu Tag 1, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4306					
≤ Median	17/129 (13,2%)	11/118 (9,3%)	1,69 [0,67; 4,27] p=0,2853	1,57 [0,69; 3,56] p=0,2835	4,90% [-3,60%; 13,40%] p=0,2614
> Median	6/97 (6,2%)	2/107 (1,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10% [0,60%; 11,60%] p=0,0298
Remission zu Tag 1, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1745					
AD Mono	9/106 (8,5%)	8/109 (7,3%)	1,34 [0,46; 3,90] p=0,5915	1,29 [0,52; 3,17] p=0,5854	2,00% [-5,30%; 9,30%] p=0,5887

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD plus Augmentationstherapie	15/123 (12,2%)	5/118 (4,2%)	4,17 [1,18; 14,66] p=0,0258	3,46 [1,08; 11,04] p=0,0362	8,10% [1,50%; 14,70%] p=0,0166
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1745					
ja	13/145 (9,0%)	8/140 (5,7%)	1,97 [0,76; 5,11] p=0,1657	1,88 [0,76; 4,63] p=0,1731	5,00% [-2,10%; 12,20%] p=0,1649
nein	11/81 (13,6%)	5/85 (5,9%)	4,41 [1,03; 18,83] p=0,0269	3,86 [1,00; 14,96] p=0,0506	13,80% [1,70%; 26,00%] p=0,0256
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8401					
ja	6/68 (8,8%)	3/56 (5,4%)	1,70 [0,28; 10,30] p=0,5789	1,51 [0,37; 6,21] p=0,5654	3,90% [-9,10%; 16,80%] p=0,5578
nein	18/161 (11,2%)	10/171 (5,8%)	2,67 [1,02; 6,99] p=0,0465	2,23 [1,01; 4,95] p=0,0483	6,70% [0,20%; 13,10%] p=0,0421
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	46/229 (20,1%)	22/227 (9,7%)	3,07 [1,62; 5,82] p=0,0003	2,43 [1,45; 4,07] p=0,0007	11,80% [5,40%; 18,10%] p=0,0003
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3362					
männlich	19/93 (20,4%)	6/86 (7,0%)	8,50 [1,33; 54,38] p=0,0133	3,50 [1,13; 10,80] p=0,0294	13,00% [3,00%; 23,00%] p=0,0107
weiblich	27/136 (19,9%)	16/141 (11,3%)	2,66 [1,20; 5,91] p=0,0099	2,27 [1,20; 4,29] p=0,0118	12,10% [2,70%; 21,60%] p=0,0116
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,3362					
weiß	38/171 (22,2%)	16/163 (9,8%)	4,88 [2,11; 11,30] p<0,0001	3,11 [1,70; 5,70] p=0,0002	15,60% [8,30%; 23,00%] p<0,0001
schwarz	4/12 (33,3%)	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,10% [6,60%; 69,50%] p=0,0178
Asien	3/29 (10,3%)	2/30 (6,7%)	0,60 [0,05; 7,23] p=0,6949	0,60 [0,05; 7,92] p=0,6980	-2,80% [-15,90%; 10,40%] p=0,6795
andere	0/11 (0,0%)	3/11 (27,3%)	NA [NA; NA] p=0,3865	NA [NA; NA] NA	-12,70% [-36,00%; 10,60%] p=0,2861
unbekannt	1/6 (16,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7266					
18-34 Jahre	17/81 (21,0%)	9/88 (10,2%)	1,89 [0,67; 5,34] p=0,2093	1,70 [0,70; 4,13] p=0,2368	8,60% [-5,00%; 22,30%] p=0,2155
35-54 Jahre	20/104 (19,2%)	11/105 (10,5%)	3,30 [1,10; 9,88] p=0,0290	2,82 [1,02; 7,79] p=0,0453	12,20% [1,50%; 22,80%] p=0,0251
55+ Jahre	9/44 (20,5%)	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,90% [5,00%; 52,80%] p=0,0177
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2963					
Nordamerika	23/59 (39,0%)	10/65 (15,4%)	5,32 [1,86; 15,23] p=0,0009	2,85 [1,46; 5,58] p=0,0022	25,50% [11,10%; 40,00%] p=0,0005
Europa	17/119 (14,3%)	5/107 (4,7%)	5,25 [1,38; 19,97] p=0,0093	4,60 [1,26; 16,82] p=0,0211	10,30% [3,10%; 17,50%] p=0,0052
Asien	2/26 (7,7%)	2/27 (7,4%)	0,60 [0,05; 7,23] p=0,6949	0,60 [0,05; 7,92] p=0,6980	-2,80% [-15,90%; 10,40%] p=0,6795
Südamerika	4/25 (16,0%)	5/28 (17,9%)	1,01 [0,27; 3,85] p=0,9836	1,01 [0,30; 3,38] p=0,9839	0,20% [-22,80%; 23,20%] p=0,9845
Remission zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3581					
≤ Median	28/129 (21,7%)	16/118 (13,6%)	2,63 [1,10; 6,28] p=0,0319	2,25 [1,04; 4,86] p=0,0395	11,20% [1,70%; 20,70%] p=0,0211
> Median	17/97 (17,5%)	6/107 (5,6%)	5,10 [1,19; 21,88] p=0,0050	4,05 [1,27; 12,89] p=0,0177	13,30% [3,50%; 23,10%] p=0,0077

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9601					
AD Mono	20/106 (18,9%)	10/109 (9,2%)	2,70 [1,08; 6,71] p=0,0238	2,20 [1,07; 4,54] p=0,0327	10,50% [1,30%; 19,70%] p=0,0260
AD plus Augmentationstherapie	26/123 (21,1%)	12/118 (10,2%)	3,47 [1,42; 8,52] p=0,0051	2,68 [1,29; 5,57] p=0,0084	13,00% [4,20%; 21,70%] p=0,0036
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7719					
ja	30/145 (20,7%)	12/140 (8,6%)	4,16 [1,81; 9,56] p=0,0003	3,23 [1,60; 6,52] p=0,0011	16,90% [7,90%; 26,00%] p=0,0002
nein	16/81 (19,8%)	10/85 (11,8%)	2,74 [0,80; 9,36] p=0,1357	1,92 [0,81; 4,53] p=0,1375	10,40% [-2,20%; 22,90%] p=0,1058
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9608					
ja	13/68 (19,1%)	5/56 (8,9%)	2,72 [0,87; 8,49] p=0,0769	2,72 [0,86; 8,66] p=0,0897	19,10% [-1,30%; 39,60%] p=0,0667
nein	33/161 (20,5%)	17/171 (9,9%)	3,53 [1,54; 8,09] p=0,0020	2,53 [1,36; 4,71] p=0,0034	12,30% [4,60%; 20,10%] p=0,0018
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-6: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	54/229 (23,6%)	33/227 (14,5%)	1,83 [1,09; 3,06] p=0,0194	1,60 [1,07; 2,39] p=0,0216	8,80% [1,50%; 16,20%] p=0,0189
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6599					
männlich	19/93 (20,4%)	12/86 (14,0%)	1,89 [0,61; 5,82] p=0,2549	1,69 [0,66; 4,33] p=0,2778	6,90% [-5,20%; 19,00%] p=0,2612
weiblich	35/136 (25,7%)	21/141 (14,9%)	2,22 [1,10; 4,45] p=0,0256	1,80 [1,08; 3,01] p=0,0249	12,20% [1,80%; 22,60%] p=0,0217
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,2631					
weiß	43/171 (25,1%)	21/163 (12,9%)	2,57 [1,33; 4,99] p=0,0037	2,00 [1,23; 3,26] p=0,0052	12,80% [4,30%; 21,20%] p=0,0030
schwarz	6/12 (50,0%)	5/15 (33,3%)	4,08 [0,56; 29,53] p=0,1999	2,42 [0,65; 9,05] p=0,1882	32,70% [-8,90%; 74,40%] p=0,1236
Asien	3/29 (10,3%)	5/30 (16,7%)	0,59 [0,09; 3,72] p=0,5832	0,63 [0,13; 3,11] p=0,5747	-5,30% [-23,00%; 12,50%] p=0,5606
andere	1/11 (9,1%)	2/11 (18,2%)	1,50 [0,06; 40,63] p=0,8231	1,33 [0,13; 13,74] p=0,8090	4,20% [-30,60%; 39,10%] p=0,8121
unbekannt	1/6 (16,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2326					
18-34 Jahre	19/81 (23,5%)	16/88 (18,2%)	1,23 [0,50; 2,99] p=0,6667	1,15 [0,61; 2,20] p=0,6621	3,50% [-11,60%; 18,60%] p=0,6511
35-54 Jahre	21/104 (20,2%)	14/105 (13,3%)	1,24 [0,53; 2,90] p=0,6011	1,22 [0,58; 2,54] p=0,6024	3,30% [-9,30%; 15,90%] p=0,6113
55+ Jahre	14/44 (31,8%)	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [13,40%; 66,60%] p=0,0032
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1757					
Nordamerika	26/59 (44,1%)	13/65 (20,0%)	3,31 [1,40; 7,86] p=0,0060	2,20 [1,23; 3,91] p=0,0077	24,00% [7,80%; 40,30%] p=0,0037
Europa	21/119 (17,6%)	10/107 (9,3%)	1,80 [0,76; 4,28] p=0,1793	1,63 [0,79; 3,36] p=0,1890	6,40% [-2,70%; 15,50%] p=0,1684
Asien	3/26 (11,5%)	4/27 (14,8%)	0,59 [0,09; 3,72] p=0,5832	0,63 [0,13; 3,11] p=0,5747	-5,30% [-23,00%; 12,50%] p=0,5606
Südamerika	4/25 (16,0%)	6/28 (21,4%)	0,88 [0,25; 3,16] p=0,8330	0,89 [0,28; 2,82] p=0,8380	-2,40% [-26,50%; 21,80%] p=0,8473
Remission zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1250					
≤ Median	31/129 (24,0%)	24/118 (20,3%)	1,44 [0,71; 2,93] p=0,3187	1,34 [0,75; 2,39] p=0,3289	5,70% [-5,30%; 16,80%] p=0,3103
> Median	22/97 (22,7%)	9/107 (8,4%)	2,44 [0,95; 6,22] p=0,0405	2,12 [0,98; 4,56] p=0,0557	12,30% [0,10%; 24,60%] p=0,0489

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4102					
AD Mono	24/106 (22,6%)	18/109 (16,5%)	1,59 [0,76; 3,30] p=0,2156	1,41 [0,81; 2,45] p=0,2185	6,80% [-3,90%; 17,40%] p=0,2138
AD plus Augmentationstherapie	30/123 (24,4%)	15/118 (12,7%)	2,09 [1,01; 4,32] p=0,0401	1,82 [1,01; 3,26] p=0,0459	10,80% [0,60%; 21,00%] p=0,0387
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3456					
ja	38/145 (26,2%)	18/140 (12,9%)	2,79 [1,45; 5,37] p=0,0013	2,38 [1,36; 4,17] p=0,0023	17,60% [7,00%; 28,30%] p=0,0012
nein	16/81 (19,8%)	15/85 (17,6%)	1,43 [0,52; 3,93] p=0,5104	1,31 [0,59; 2,89] p=0,5097	5,30% [-9,60%; 20,20%] p=0,4836
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1709					
ja	19/68 (27,9%)	6/56 (10,7%)	3,32 [0,97; 11,38] p=0,0418	3,32 [0,97; 11,33] p=0,0551	22,10% [2,00%; 42,20%] p=0,0312
nein	35/161 (21,7%)	27/171 (15,8%)	1,84 [0,94; 3,57] p=0,0756	1,56 [0,95; 2,58] p=0,0787	8,10% [-0,70%; 16,90%] p=0,0724
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.					
AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission ($MADRS \leq 12$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	58/229 (25,3%)	46/227 (20,3%)	1,36 [0,83; 2,23] p=0,2103	1,24 [0,88; 1,74] p=0,2196	4,80% [-2,80%; 12,40%] p=0,2152
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0738					
männlich	17/93 (18,3%)	19/86 (22,1%)	0,55 [0,19; 1,58] p=0,2646	0,67 [0,33; 1,35] p=0,2593	-7,50% [-20,40%; 5,40%] p=0,2541
weiblich	41/136 (30,1%)	27/141 (19,1%)	2,16 [1,08; 4,35] p=0,0218	1,66 [1,07; 2,59] p=0,0245	12,20% [1,60%; 22,80%] p=0,0239
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,1464					
weiß	41/171 (24,0%)	32/163 (19,6%)	1,33 [0,72; 2,45] p=0,3638	1,20 [0,81; 1,78] p=0,3655	4,00% [-4,60%; 12,50%] p=0,3663
schwarz	5/12 (41,7%)	5/15 (33,3%)	2,29 [0,29; 18,18] p=0,4738	1,55 [0,55; 4,35] p=0,4101	15,90% [-23,90%; 55,80%] p=0,4333
Asien	5/29 (17,2%)	7/30 (23,3%)	0,47 [0,11; 2,02] p=0,2896	0,54 [0,15; 1,93] p=0,3432	-11,40% [-33,10%; 10,40%] p=0,3060
andere	4/11 (36,4%)	2/11 (18,2%)	9,50 [0,52; 173,50] p=0,1580	3,83 [0,54; 27,02] p=0,1774	35,90% [-8,10%; 79,90%] p=0,1095
unbekannt	3/6 (50,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4054					
18-34 Jahre	23/81 (28,4%)	18/88 (20,5%)	1,81 [0,77; 4,22] p=0,1609	1,51 [0,82; 2,76] p=0,1822	11,70% [-4,60%; 28,00%] p=0,1604
35-54 Jahre	25/104 (24,0%)	18/105 (17,1%)	1,42 [0,56; 3,61] p=0,4829	1,26 [0,68; 2,34] p=0,4699	4,40% [-7,10%; 16,00%] p=0,4535
55+ Jahre	10/44 (22,7%)	10/34 (29,4%)	0,60 [0,10; 3,47] p=0,5553	0,69 [0,19; 2,56] p=0,5812	-8,90% [-38,50%; 20,70%] p=0,5563
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0108					
Nordamerika	28/59 (47,5%)	12/65 (18,5%)	4,54 [1,76; 11,73] p=0,0011	2,40 [1,36; 4,26] p=0,0027	26,80% [11,30%; 42,20%] p=0,0007
Europa	21/119 (17,6%)	21/107 (19,6%)	0,83 [0,38; 1,82] p=0,6474	0,88 [0,52; 1,50] p=0,6427	-2,30% [-12,00%; 7,40%] p=0,6445
Asien	4/26 (15,4%)	7/27 (25,9%)	0,47 [0,11; 2,02] p=0,2896	0,54 [0,15; 1,93] p=0,3432	-11,40% [-33,10%; 10,40%] p=0,3060
Südamerika	5/25 (20,0%)	6/28 (21,4%)	0,93 [0,23; 3,77] p=0,9228	0,95 [0,34; 2,67] p=0,9201	-1,10% [-23,10%; 20,80%] p=0,9198
Remission zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5518					
≤ Median	36/129 (27,9%)	29/118 (24,6%)	1,33 [0,67; 2,65] p=0,4114	1,22 [0,76; 1,96] p=0,4124	4,80% [-6,60%; 16,30%] p=0,4057
> Median	21/97 (21,6%)	17/107 (15,9%)	1,53 [0,66; 3,52] p=0,2848	1,40 [0,75; 2,61] p=0,2892	6,80% [-6,30%; 19,90%] p=0,3116

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4990					
AD Mono	27/106 (25,5%)	25/109 (22,9%)	1,28 [0,64; 2,54] p=0,4689	1,19 [0,73; 1,93] p=0,4815	4,10% [-7,20%; 15,40%] p=0,4796
AD plus Augmentationstherapie	31/123 (25,2%)	21/118 (17,8%)	1,46 [0,72; 2,97] p=0,2943	1,29 [0,80; 2,08] p=0,3000	5,40% [-4,70%; 15,60%] p=0,2926
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0297					
ja	44/145 (30,3%)	24/140 (17,1%)	2,97 [1,46; 6,04] p=0,0018	2,05 [1,28; 3,29] p=0,0027	16,70% [6,60%; 26,80%] p=0,0012
nein	14/81 (17,3%)	22/85 (25,9%)	0,68 [0,26; 1,79] p=0,4205	0,75 [0,35; 1,58] p=0,4432	-6,40% [-22,30%; 9,50%] p=0,4304
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0551					
ja	23/68 (33,8%)	9/56 (16,1%)	4,30 [1,06; 17,40] p=0,0449	2,13 [1,01; 4,52] p=0,0475	20,90% [2,60%; 39,30%] p=0,0254
nein	35/161 (21,7%)	37/171 (21,6%)	0,95 [0,51; 1,76] p=0,8529	0,96 [0,61; 1,51] p=0,8598	-0,80% [-10,20%; 8,50%] p=0,8598
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.					
AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-8: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	65/229 (28,4%)	52/227 (22,9%)	1,33 [0,84; 2,09] p=0,2200	1,21 [0,89; 1,66] p=0,2207	5,20% [-3,10%; 13,40%] p=0,2176
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9411					
männlich	24/93 (25,8%)	18/86 (20,9%)	0,81 [0,32; 2,07] p=0,6535	0,87 [0,48; 1,59] p=0,6555	-3,20% [-17,40%; 11,10%] p=0,6623
weiblich	41/136 (30,1%)	34/141 (24,1%)	1,36 [0,74; 2,49] p=0,3226	1,23 [0,82; 1,83] p=0,3222	6,00% [-5,80%; 17,80%] p=0,3175
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,4288					
weiß	44/171 (25,7%)	37/163 (22,7%)	1,08 [0,62; 1,87] p=0,7827	1,05 [0,73; 1,53] p=0,7821	1,30% [-8,20%; 10,90%] p=0,7837
schwarz	6/12 (50,0%)	3/15 (20,0%)	10,67 [1,11; 102,53] p=0,0558	4,41 [0,91; 21,28] p=0,0645	51,30% [13,20%; 89,40%] p=0,0083
Asien	8/29 (27,6%)	8/30 (26,7%)	1,02 [0,27; 3,79] p=0,9827	1,01 [0,44; 2,32] p=0,9825	0,30% [-24,00%; 24,50%] p=0,9821
andere	4/11 (36,4%)	3/11 (27,3%)	2,11 [0,26; 17,35] p=0,4728	1,77 [0,38; 8,30] p=0,4694	21,10% [-35,40%; 77,60%] p=0,4637
unbekannt	3/6 (50,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7466					
18-34 Jahre	23/81 (28,4%)	22/88 (25,0%)	1,14 [0,50; 2,61] p=0,7722	1,09 [0,63; 1,87] p=0,7678	2,50% [-13,70%; 18,70%] p=0,7586
35-54 Jahre	31/104 (29,8%)	22/105 (21,0%)	1,46 [0,68; 3,13] p=0,3483	1,32 [0,74; 2,33] p=0,3451	6,90% [-7,00%; 20,90%] p=0,3320
55+ Jahre	11/44 (25,0%)	8/34 (23,5%)	2,56 [0,43; 15,06] p=0,3072	2,17 [0,50; 9,44] p=0,3033	15,60% [-14,00%; 45,10%] p=0,3019
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1246					
Nordamerika	24/59 (40,7%)	12/65 (18,5%)	2,92 [1,22; 6,99] p=0,0171	1,99 [1,11; 3,56] p=0,0204	20,30% [4,30%; 36,20%] p=0,0127
Europa	28/119 (23,5%)	24/107 (22,4%)	0,97 [0,49; 1,93] p=0,9325	0,98 [0,61; 1,57] p=0,9323	-0,50% [-11,60%; 10,60%] p=0,9321
Asien	7/26 (26,9%)	8/27 (29,6%)	1,02 [0,27; 3,79] p=0,9827	1,01 [0,44; 2,32] p=0,9825	0,30% [-24,00%; 24,50%] p=0,9821
Südamerika	6/25 (24,0%)	8/28 (28,6%)	0,93 [0,28; 3,03] p=0,8946	0,94 [0,39; 2,29] p=0,8941	-1,70% [-27,60%; 24,20%] p=0,8977
Remission zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1246					
≤ Median	41/129 (31,8%)	30/118 (25,4%)	1,42 [0,73; 2,74] p=0,3116	1,25 [0,82; 1,91] p=0,3040	6,40% [-5,50%; 18,30%] p=0,2952
> Median	24/97 (24,7%)	22/107 (20,6%)	1,04 [0,47; 2,33] p=0,9212	1,03 [0,61; 1,74] p=0,9168	0,70% [-12,60%; 14,00%] p=0,9185

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7492					
AD Mono	32/106 (30,2%)	28/109 (25,7%)	1,31 [0,69; 2,47] p=0,4003	1,19 [0,78; 1,81] p=0,4094	5,10% [-7,10%; 17,30%] p=0,4113
AD plus Augmentationstherapie	33/123 (26,8%)	24/118 (20,3%)	1,35 [0,71; 2,58] p=0,3721	1,24 [0,78; 1,96] p=0,3647	5,20% [-5,90%; 16,40%] p=0,3563
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7492					
ja	48/145 (33,1%)	34/140 (24,3%)	1,52 [0,87; 2,66] p=0,1339	1,34 [0,91; 1,97] p=0,1324	9,20% [-2,80%; 21,30%] p=0,1332
nein	17/81 (21,0%)	18/85 (21,2%)	1,15 [0,44; 3,03] p=0,7827	1,11 [0,53; 2,35] p=0,7818	2,30% [-13,30%; 17,90%] p=0,7712
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3102					
ja	27/68 (39,7%)	15/56 (26,8%)	2,46 [0,97; 6,23] p=0,0489	1,83 [0,97; 3,45] p=0,0636	25,90% [1,00%; 50,80%] p=0,0417
nein	38/161 (23,6%)	37/171 (21,6%)	1,13 [0,62; 2,07] p=0,6858	1,09 [0,72; 1,64] p=0,6881	2,00% [-7,70%; 11,60%] p=0,6890
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.					
AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus:					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zur Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	148/229 (64,6%)	0,49 [0,39; 0,59]	124/227 (54,6%)	0,72 [0,56; 0,82]	1,42 [1,11; 1,80] p=0,0043
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3849					
männlich	57/93 (61,3%)	0,56 [0,46; 0,79]	48/86 (55,8%)	0,62 [0,49; 0,82]	1,24 [0,85; 1,83] p=0,2673
weiblich	91/136 (66,9%)	0,49 [0,33; 0,59]	76/141 (53,9%)	0,79 [0,49; 0,85]	1,55 [1,14; 2,10] p=0,0051
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,7128					
weiß	110/171 (64,3%)	0,49 [0,39; 0,69]	89/163 (54,6%)	0,76 [0,56; 0,82]	1,46 [1,10; 1,93] p=0,0085
schwarz	10/12 (83,3%)	0,07 [0,03; 0,26]	10/15 (66,7%)	0,30 [0,03; NA]	2,15 [0,88; 5,27] p=0,0953
Asien	18/29 (62,1%)	0,56 [0,33; 0,85]	15/30 (50,0%)	0,79 [0,30; NA]	1,27 [0,64; 2,52] p=0,4966
andere	7/11 (63,6%)	0,82 [0,23; NA]	7/11 (63,6%)	0,72 [0,07; NA]	0,85 [0,29; 2,43] p=0,7561
unbekannt	3/6 (50,0%)	NA [0,07; NA]	3/8 (37,5%)	NA [0,33; NA]	1,94 [0,39; 9,71] p=0,4203

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2072					
18-34 Jahre	50/81 (61,7%)	0,49 [0,30; 0,79]	50/88 (56,8%)	0,62 [0,46; 0,82]	1,18 [0,79; 1,74] p=0,4185
35-54 Jahre	72/104 (69,2%)	0,53 [0,36; 0,72]	52/105 (49,5%)	0,82 [0,59; NA]	1,86 [1,30; 2,67] p=0,0007
55+ Jahre	26/44 (59,1%)	0,49 [0,10; 0,85]	22/34 (64,7%)	0,59 [0,26; 0,72]	1,11 [0,63; 1,97] p=0,7127
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1913					
Nordamerika	43/59 (72,9%)	0,13 [0,07; 0,26]	35/65 (53,8%)	0,62 [0,33; NA]	1,94 [1,24; 3,04] p=0,0039
Europa	72/119 (60,5%)	0,59 [0,49; 0,79]	55/107 (51,4%)	0,82 [0,59; NA]	1,43 [1,01; 2,04] p=0,0456
Asien	16/26 (61,5%)	0,56 [0,39; NA]	14/27 (51,9%)	0,79 [0,30; NA]	1,16 [0,57; 2,38] p=0,6821
Südamerika	17/25 (68,0%)	0,49 [0,16; 0,82]	20/28 (71,4%)	0,46 [0,13; 0,76]	0,93 [0,48; 1,80] p=0,8375
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9094					
≤ Median	91/129 (70,5%)	0,46 [0,26; 0,49]	69/118 (58,5%)	0,59 [0,36; 0,82]	1,44 [1,05; 1,97] p=0,0246
> Median	56/97 (57,7%)	0,72 [0,56; 0,82]	55/107 (51,4%)	0,82 [0,62; NA]	1,32 [0,91; 1,92] p=0,1406

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1538					
AD Mono	68/106 (64,2%)	0,49 [0,33; 0,72]	66/109 (60,6%)	0,59 [0,43; 0,79]	1,18 [0,84; 1,65] p=0,3456
AD plus Augmentationstherapie	80/123 (65,0%)	0,49 [0,36; 0,72]	58/118 (49,2%)	0,82 [0,72; 0,89]	1,68 [1,20; 2,35] p=0,0028
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1972					
ja	100/145 (69,0%)	0,49 [0,30; 0,56]	73/140 (52,1%)	0,82 [0,56; NA]	1,72 [1,27; 2,32] p=0,0005
nein	48/81 (59,3%)	0,59 [0,46; 0,82]	51/85 (60,0%)	0,62 [0,46; 0,82]	1,05 [0,71; 1,56] p=0,8015
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5532					
ja	48/68 (70,6%)	0,36 [0,26; 0,59]	29/56 (51,8%)	0,62 [0,36; NA]	1,62 [1,02; 2,57] p=0,0411
nein	100/161 (62,1%)	0,56 [0,46; 0,72]	95/171 (55,6%)	0,76 [0,56; 0,82]	1,35 [1,01; 1,78] p=0,0388

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zur Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	174/229 (76,0%)	0,49 [0,39; 0,59]	158/227 (69,6%)	0,72 [0,49; 0,82]	1,34 [1,08; 1,67] p=0,0072
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4896					
männlich	70/93 (75,3%)	0,56 [0,46; 0,79]	58/86 (67,4%)	0,59 [0,46; 0,82]	1,22 [0,86; 1,73] p=0,2625
weiblich	104/136 (76,5%)	0,49 [0,33; 0,59]	100/141 (70,9%)	0,76 [0,49; 0,89]	1,43 [1,09; 1,89] p=0,0108
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,3287					
weiß	132/171 (77,2%)	0,49 [0,39; 0,66]	110/163 (67,5%)	0,76 [0,49; 0,82]	1,51 [1,17; 1,95] p=0,0016
schwarz	10/12 (83,3%)	0,07 [0,03; 0,26]	12/15 (80,0%)	0,30 [0,03; 1,15]	1,98 [0,82; 4,75] p=0,1279
Asien	19/29 (65,5%)	0,56 [0,33; 1,71]	21/30 (70,0%)	0,62 [0,30; 2,20]	0,93 [0,50; 1,72] p=0,8081
andere	8/11 (72,7%)	0,82 [0,20; 0,89]	8/11 (72,7%)	0,72 [0,07; 1,18]	0,80 [0,30; 2,15] p=0,6594
unbekannt	5/6 (83,3%)	0,48 [0,07; NA]	7/8 (87,5%)	0,74 [0,23; 1,38]	1,05 [0,33; 3,33] p=0,9351

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1019					
18-34 Jahre	57/81 (70,4%)	0,49 [0,30; 0,79]	62/88 (70,5%)	0,59 [0,43; 0,82]	1,05 [0,73; 1,51] p=0,7752
35-54 Jahre	82/104 (78,8%)	0,53 [0,36; 0,69]	70/105 (66,7%)	0,82 [0,56; 1,18]	1,86 [1,34; 2,59] p=0,0002
55+ Jahre	35/44 (79,5%)	0,49 [0,10; 0,85]	26/34 (76,5%)	0,49 [0,26; 0,72]	1,16 [0,70; 1,93] p=0,5634
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2765					
Nordamerika	45/59 (76,3%)	0,13 [0,07; 0,26]	43/65 (66,2%)	0,59 [0,30; 1,15]	1,70 [1,11; 2,59] p=0,0138
Europa	89/119 (74,8%)	0,59 [0,49; 0,76]	74/107 (69,2%)	0,82 [0,56; 1,02]	1,45 [1,06; 1,98] p=0,0194
Asien	17/26 (65,4%)	0,56 [0,39; 1,71]	19/27 (70,4%)	0,62 [0,30; 1,64]	0,88 [0,46; 1,70] p=0,7061
Südamerika	23/25 (92,0%)	0,49 [0,16; 0,82]	22/28 (78,6%)	0,46 [0,13; 0,76]	1,09 [0,61; 1,96] p=0,7700
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6498					
≤ Median	104/129 (80,6%)	0,46 [0,26; 0,49]	83/118 (70,3%)	0,56 [0,36; 0,79]	1,36 [1,02; 1,81] p=0,0382
> Median	69/97 (71,1%)	0,72 [0,53; 0,82]	75/107 (70,1%)	0,79 [0,56; 1,05]	1,30 [0,93; 1,80] p=0,1228

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,2090					
AD Mono	81/106 (76,4%)	0,49 [0,33; 0,72]	79/109 (72,5%)	0,49 [0,33; 0,72]	1,16 [0,85; 1,58] p=0,3489
AD plus Augmentationstherapie	93/123 (75,6%)	0,49 [0,36; 0,72]	79/118 (66,9%)	0,82 [0,72; 1,18]	1,54 [1,14; 2,09] p=0,0049
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1580					
ja	114/145 (78,6%)	0,49 [0,30; 0,56]	98/140 (70,0%)	0,76 [0,49; 0,92]	1,57 [1,20; 2,06] p=0,0012
nein	60/81 (74,1%)	0,59 [0,46; 0,79]	60/85 (70,6%)	0,62 [0,46; 0,79]	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6275
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7947					
ja	54/68 (79,4%)	0,36 [0,26; 0,59]	41/56 (73,2%)	0,59 [0,33; 1,38]	1,29 [0,86; 1,93] p=0,2259
nein	120/161 (74,5%)	0,53 [0,46; 0,72]	117/171 (68,4%)	0,72 [0,49; 0,82]	1,34 [1,04; 1,73] p=0,0243

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	135/229 (59,0%)	105/227 (46,3%)	1,75 [1,17; 2,63] p=0,0059	1,29 [1,07; 1,55] p=0,0067	13,30% [4,00%; 22,60%] p=0,0052
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9928					
männlich	55/93 (59,1%)	40/86 (46,5%)	1,19 [0,57; 2,49] p=0,6312	1,08 [0,78; 1,49] p=0,6358	4,30% [-13,80%; 22,50%] p=0,6392
weiblich	80/136 (58,8%)	65/141 (46,1%)	1,66 [0,94; 2,95] p=0,0818	1,24 [0,97; 1,59] p=0,0888	11,30% [-1,20%; 23,80%] p=0,0756
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,9112					
weiß	100/171 (58,5%)	76/163 (46,6%)	1,82 [1,13; 2,94] p=0,0121	1,32 [1,06; 1,65] p=0,0146	14,40% [3,20%; 25,60%] p=0,0114
schwarz	9/12 (75,0%)	7/15 (46,7%)	3,29 [0,58; 18,79] p=0,2122	1,76 [0,78; 4,01] p=0,1745	34,50% [-11,40%; 80,50%] p=0,1410
Asien	15/29 (51,7%)	13/30 (43,3%)	1,34 [0,37; 4,87] p=0,6471	1,13 [0,65; 1,97] p=0,6669	5,80% [-19,20%; 30,80%] p=0,6487
andere	7/11 (63,6%)	5/11 (45,5%)	0,96 [0,15; 6,23] p=0,9655	0,97 [0,28; 3,39] p=0,9643	-1,40% [-62,10%; 59,20%] p=0,9637
unbekannt	4/6 (66,7%)	4/8 (50,0%)	4,00 [0,13; 119,23] p=0,4561	2,00 [0,33; 11,97] p=0,4477	33,30% [-42,10%; 100,00%] p=0,3865

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0397					
18-34 Jahre	43/81 (53,1%)	39/88 (44,3%)	1,28 [0,61; 2,66] p=0,5033	1,14 [0,76; 1,71] p=0,5274	6,30% [-12,20%; 24,70%] p=0,5061
35-54 Jahre	70/104 (67,3%)	46/105 (43,8%)	3,91 [1,71; 8,97] p=0,0006	1,70 [1,24; 2,33] p=0,0010	27,50% [13,30%; 41,70%] p=0,0001
55+ Jahre	22/44 (50,0%)	20/34 (58,8%)	4,50 [0,64; 31,54] p=0,0707	1,58 [0,94; 2,66] p=0,0828	31,10% [-0,40%; 62,60%] p=0,0529
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8853					
Nordamerika	35/59 (59,3%)	27/65 (41,5%)	2,21 [1,01; 4,85] p=0,0464	1,44 [0,99; 2,09] p=0,0539	18,30% [0,80%; 35,80%] p=0,0405
Europa	71/119 (59,7%)	52/107 (48,6%)	1,62 [0,92; 2,87] p=0,0903	1,25 [0,96; 1,61] p=0,0923	11,90% [-1,70%; 25,40%] p=0,0865
Asien	14/26 (53,8%)	13/27 (48,1%)	1,34 [0,37; 4,87] p=0,6471	1,13 [0,65; 1,97] p=0,6669	5,80% [-19,20%; 30,80%] p=0,6487
Südamerika	15/25 (60,0%)	13/28 (46,4%)	1,81 [0,58; 5,66] p=0,3014	1,31 [0,79; 2,15] p=0,2963	14,60% [-12,70%; 41,80%] p=0,2943
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8853					
≤ Median	74/129 (57,4%)	52/118 (44,1%)	1,63 [0,91; 2,92] p=0,0953	1,26 [0,95; 1,67] p=0,1046	11,60% [-1,90%; 25,20%] p=0,0929
> Median	61/97 (62,9%)	53/107 (49,5%)	1,84 [0,95; 3,59] p=0,0639	1,30 [0,98; 1,72] p=0,0649	15,60% [-0,80%; 32,00%] p=0,0627

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5782					
AD Mono	67/106 (63,2%)	58/109 (53,2%)	1,63 [0,93; 2,87] p=0,0844	1,24 [0,97; 1,58] p=0,0923	12,20% [-1,60%; 26,00%] p=0,0835
AD plus Augmentationstherapie	68/123 (55,3%)	47/118 (39,8%)	1,89 [1,06; 3,38] p=0,0300	1,35 [1,03; 1,78] p=0,0315	14,30% [1,70%; 26,80%] p=0,0260
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5782					
ja	85/145 (58,6%)	61/140 (43,6%)	2,33 [1,32; 4,14] p=0,0027	1,48 [1,14; 1,90] p=0,0029	19,50% [7,40%; 31,60%] p=0,0016
nein	50/81 (61,7%)	44/85 (51,8%)	2,66 [1,15; 6,19] p=0,0221	1,48 [1,05; 2,08] p=0,0238	22,80% [4,60%; 41,10%] p=0,0143
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8699					
ja	41/68 (60,3%)	26/56 (46,4%)	2,94 [1,12; 7,70] p=0,0210	1,74 [1,05; 2,89] p=0,0309	30,00% [5,60%; 54,40%] p=0,0158
nein	94/161 (58,4%)	79/171 (46,2%)	1,68 [1,03; 2,76] p=0,0328	1,28 [1,01; 1,61] p=0,0371	12,90% [1,00%; 24,70%] p=0,0340
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	146/229 (63,8%)	131/227 (57,7%)	1,24 [0,85; 1,82] p=0,2538	1,10 [0,93; 1,29] p=0,2660	5,60% [-4,20%; 15,30%] p=0,2608
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6071					
männlich	61/93 (65,6%)	54/86 (62,8%)	0,89 [0,45; 1,77] p=0,7459	0,95 [0,72; 1,27] p=0,7466	-3,20% [-22,70%; 16,30%] p=0,7495
weiblich	85/136 (62,5%)	77/141 (54,6%)	1,26 [0,73; 2,19] p=0,4058	1,10 [0,88; 1,36] p=0,4118	5,50% [-7,30%; 18,30%] p=0,4021
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,6348					
weiß	111/171 (64,9%)	90/163 (55,2%)	1,51 [0,98; 2,34] p=0,0524	1,21 [0,99; 1,49] p=0,0645	11,60% [-0,50%; 23,70%] p=0,0595
schwarz	8/12 (66,7%)	9/15 (60,0%)	1,09 [0,21; 5,73] p=0,9172	1,04 [0,49; 2,22] p=0,9157	2,70% [-46,50%; 51,80%] p=0,9157
Asien	16/29 (55,2%)	18/30 (60,0%)	0,66 [0,17; 2,59] p=0,5727	0,88 [0,57; 1,36] p=0,5741	-7,20% [-30,80%; 16,40%] p=0,5501
andere	7/11 (63,6%)	7/11 (63,6%)	0,49 [0,08; 3,23] p=0,4464	0,67 [0,22; 2,05] p=0,4826	-23,90% [-84,90%; 37,00%] p=0,4414
unbekannt	4/6 (66,7%)	7/8 (87,5%)	1,00 [0,03; 29,81] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,10] p=1,0000	0,00% [-75,40%; 75,40%] p=1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0212					
18-34 Jahre	48/81 (59,3%)	49/88 (55,7%)	0,91 [0,44; 1,88] p=0,8026	0,96 [0,68; 1,35] p=0,8162	-2,30% [-20,90%; 16,30%] p=0,8064
35-54 Jahre	75/104 (72,1%)	58/105 (55,2%)	2,07 [1,05; 4,08] p=0,0285	1,34 [1,01; 1,78] p=0,0410	17,90% [2,00%; 33,90%] p=0,0276
55+ Jahre	23/44 (52,3%)	24/34 (70,6%)	2,20 [0,36; 13,32] p=0,4054	1,21 [0,79; 1,85] p=0,3872	13,30% [-15,90%; 42,60%] p=0,3714
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6273					
Nordamerika	39/59 (66,1%)	36/65 (55,4%)	1,55 [0,75; 3,21] p=0,2254	1,21 [0,88; 1,65] p=0,2428	11,50% [-7,10%; 30,20%] p=0,2265
Europa	77/119 (64,7%)	60/107 (56,1%)	1,31 [0,77; 2,22] p=0,2955	1,13 [0,89; 1,44] p=0,3116	7,50% [-7,00%; 22,00%] p=0,3105
Asien	15/26 (57,7%)	17/27 (63,0%)	0,66 [0,17; 2,59] p=0,5727	0,88 [0,57; 1,36] p=0,5741	-7,20% [-30,80%; 16,40%] p=0,5501
Südamerika	15/25 (60,0%)	18/28 (64,3%)	0,86 [0,27; 2,75] p=0,8062	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8027	-3,30% [-29,80%; 23,20%] p=0,8051
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6273					
≤ Median	80/129 (62,0%)	71/118 (60,2%)	0,94 [0,54; 1,62] p=0,8108	0,97 [0,77; 1,23] p=0,8130	-1,70% [-15,90%; 12,50%] p=0,8121
> Median	66/97 (68,0%)	60/107 (56,1%)	1,66 [0,88; 3,13] p=0,0967	1,25 [0,96; 1,63] p=0,1040	14,00% [-3,10%; 31,10%] p=0,1074

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9257					
AD Mono	71/106 (67,0%)	67/109 (61,5%)	1,28 [0,72; 2,26] p=0,4003	1,09 [0,89; 1,35] p=0,4090	5,70% [-7,70%; 19,20%] p=0,4049
AD plus Augmentationstherapie	75/123 (61,0%)	64/118 (54,2%)	1,22 [0,73; 2,03] p=0,4362	1,10 [0,86; 1,41] p=0,4504	5,50% [-8,60%; 19,50%] p=0,4449
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9257					
ja	92/145 (63,4%)	79/140 (56,4%)	1,36 [0,81; 2,27] p=0,2356	1,14 [0,92; 1,40] p=0,2296	7,90% [-5,20%; 20,90%] p=0,2369
nein	54/81 (66,7%)	52/85 (61,2%)	1,96 [0,91; 4,22] p=0,0872	1,30 [0,95; 1,77] p=0,0958	16,90% [-2,40%; 36,20%] p=0,0854
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8365					
ja	44/68 (64,7%)	32/56 (57,1%)	1,57 [0,64; 3,86] p=0,3315	1,23 [0,81; 1,86] p=0,3348	12,60% [-12,70%; 37,90%] p=0,3295
nein	102/161 (63,4%)	99/171 (57,9%)	1,14 [0,72; 1,82] p=0,5553	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5697	3,70% [-8,90%; 16,30%] p=0,5660
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-13: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	115/229 (50,2%)	116/227 (51,1%)	1,02 [0,69; 1,52] p=0,9082	1,01 [0,84; 1,21] p=0,9100	0,50% [-8,90%; 10,00%] p=0,9095
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1378					
männlich	42/93 (45,2%)	47/86 (54,7%)	0,71 [0,34; 1,49] p=0,3556	0,85 [0,61; 1,20] p=0,3565	-8,40% [-26,50%; 9,70%] p=0,3636
weiblich	73/136 (53,7%)	69/141 (48,9%)	1,08 [0,63; 1,85] p=0,7630	1,04 [0,81; 1,33] p=0,7697	2,00% [-11,20%; 15,10%] p=0,7690
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,0092					
weiß	82/171 (48,0%)	83/163 (50,9%)	0,97 [0,61; 1,54] p=0,8869	0,98 [0,80; 1,22] p=0,8886	-0,80% [-12,00%; 10,40%] p=0,8896
schwarz	8/12 (66,7%)	6/15 (40,0%)	1,85 [0,31; 11,13] p=0,5173	1,37 [0,56; 3,33] p=0,4884	15,00% [-29,60%; 59,70%] p=0,5093
Asien	12/29 (41,4%)	19/30 (63,3%)	0,37 [0,10; 1,41] p=0,1443	0,71 [0,45; 1,12] p=0,1376	-19,90% [-44,90%; 5,00%] p=0,1176
andere	7/11 (63,6%)	5/11 (45,5%)	1,53 [0,29; 8,11] p=0,5739	1,39 [0,39; 4,97] p=0,6143	18,30% [-50,60%; 87,20%] p=0,6026
unbekannt	6/6 (100,0%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1784	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1894					
18-34 Jahre	38/81 (46,9%)	43/88 (48,9%)	0,88 [0,41; 1,88] p=0,7439	0,94 [0,64; 1,37] p=0,7420	-3,00% [-20,70%; 14,60%] p=0,7355
35-54 Jahre	59/104 (56,7%)	53/105 (50,5%)	1,89 [0,94; 3,78] p=0,0640	1,32 [0,98; 1,76] p=0,0656	15,10% [-0,60%; 30,70%] p=0,0598
55+ Jahre	18/44 (40,9%)	20/34 (58,8%)	0,38 [0,07; 2,05] p=0,2249	0,72 [0,41; 1,26] p=0,2474	-20,00% [-52,40%; 12,40%] p=0,2266
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2615					
Nordamerika	21/59 (35,6%)	22/65 (33,8%)	1,10 [0,50; 2,41] p=0,8159	1,06 [0,64; 1,77] p=0,8172	2,10% [-15,20%; 19,40%] p=0,8109
Europa	62/119 (52,1%)	58/107 (54,2%)	1,03 [0,60; 1,78] p=0,8973	1,02 [0,79; 1,32] p=0,9006	0,90% [-13,20%; 15,00%] p=0,9009
Asien	12/26 (46,2%)	18/27 (66,7%)	0,37 [0,10; 1,41] p=0,1443	0,71 [0,45; 1,12] p=0,1376	-19,90% [-44,90%; 5,00%] p=0,1176
Südamerika	20/25 (80,0%)	18/28 (64,3%)	2,01 [0,59; 6,83] p=0,2358	1,23 [0,86; 1,76] p=0,2539	15,30% [-10,40%; 41,00%] p=0,2436
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2615					
≤ Median	65/129 (50,4%)	54/118 (45,8%)	1,26 [0,71; 2,24] p=0,4312	1,12 [0,85; 1,46] p=0,4170	5,50% [-8,10%; 19,10%] p=0,4268
> Median	50/97 (51,5%)	62/107 (57,9%)	0,97 [0,49; 1,94] p=0,9307	0,99 [0,76; 1,29] p=0,9330	-0,60% [-16,10%; 14,80%] p=0,9343

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6331					
AD Mono	54/106 (50,9%)	59/109 (54,1%)	0,97 [0,55; 1,72] p=0,9223	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9225	-0,70% [-14,20%; 12,80%] p=0,9225
AD plus Augmentationstherapie	61/123 (49,6%)	57/118 (48,3%)	1,07 [0,62; 1,84] p=0,7992	1,03 [0,79; 1,35] p=0,8060	1,70% [-11,50%; 14,90%] p=0,8039
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6331					
ja	75/145 (51,7%)	67/140 (47,9%)	1,37 [0,80; 2,34] p=0,2455	1,16 [0,91; 1,48] p=0,2374	7,50% [-5,10%; 20,00%] p=0,2424
nein	40/81 (49,4%)	49/85 (57,6%)	0,96 [0,45; 2,07] p=0,9183	0,98 [0,67; 1,43] p=0,9212	-1,00% [-20,60%; 18,60%] p=0,9189
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1933					
ja	40/68 (58,8%)	28/56 (50,0%)	1,98 [0,76; 5,16] p=0,1382	1,37 [0,90; 2,09] p=0,1461	18,10% [-6,30%; 42,60%] p=0,1455
nein	75/161 (46,6%)	88/171 (51,5%)	0,80 [0,49; 1,30] p=0,3579	0,89 [0,70; 1,15] p=0,3812	-5,50% [-17,50%; 6,50%] p=0,3685
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-14: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	59/229 (25,8%)	33/227 (14,5%)	2,31 [1,37; 3,91] p=0,0013	1,90 [1,27; 2,84] p=0,0019	12,50% [5,00%; 19,90%] p=0,0010
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2130					
männlich	23/93 (24,7%)	8/86 (9,3%)	4,31 [1,22; 15,23] p=0,0202	2,77 [1,13; 6,77] p=0,0258	15,30% [3,10%; 27,50%] p=0,0140
weiblich	36/136 (26,5%)	25/141 (17,7%)	1,84 [0,97; 3,50] p=0,0523	1,61 [0,98; 2,65] p=0,0596	11,20% [-0,20%; 22,50%] p=0,0534
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,2878					
weiß	48/171 (28,1%)	23/163 (14,1%)	3,05 [1,58; 5,88] p=0,0007	2,21 [1,37; 3,56] p=0,0011	15,80% [7,20%; 24,50%] p=0,0003
schwarz	6/12 (50,0%)	3/15 (20,0%)	2,08 [0,22; 19,69] p=0,5245	1,43 [0,49; 4,21] p=0,5121	11,50% [-24,20%; 47,20%] p=0,5272
Asien	3/29 (10,3%)	6/30 (20,0%)	0,42 [0,09; 2,02] p=0,2558	0,42 [0,07; 2,39] p=0,3260	-11,60% [-32,20%; 8,90%] p=0,2669
andere	2/11 (18,2%)	1/11 (9,1%)	1,14 [0,08; 17,16] p=0,9191	1,14 [0,09; 15,08] p=0,9192	2,10% [-40,40%; 44,70%] p=0,9225
unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3778					
18-34 Jahre	19/81 (23,5%)	16/88 (18,2%)	1,04 [0,45; 2,39] p=0,9311	1,03 [0,57; 1,86] p=0,9309	0,70% [-15,40%; 16,70%] p=0,9335
35-54 Jahre	30/104 (28,8%)	13/105 (12,4%)	3,57 [1,34; 9,50] p=0,0101	3,00 [1,24; 7,28] p=0,0151	16,60% [4,60%; 28,60%] p=0,0066
55+ Jahre	10/44 (22,7%)	4/34 (11,8%)	2,78 [0,45; 17,12] p=0,2382	2,33 [0,57; 9,48] p=0,2363	17,80% [-12,20%; 47,80%] p=0,2455
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0175					
Nordamerika	23/59 (39,0%)	17/65 (26,2%)	1,63 [0,72; 3,71] p=0,2398	1,35 [0,82; 2,24] p=0,2382	10,00% [-6,60%; 26,60%] p=0,2378
Europa	27/119 (22,7%)	9/107 (8,4%)	4,26 [1,72; 10,54] p=0,0013	3,42 [1,51; 7,70] p=0,0031	16,70% [7,20%; 26,10%] p=0,0006
Asien	2/26 (7,7%)	6/27 (22,2%)	0,42 [0,09; 2,02] p=0,2558	0,42 [0,07; 2,39] p=0,3260	-11,60% [-32,20%; 8,90%] p=0,2669
Südamerika	7/25 (28,0%)	1/28 (3,6%)	10,13 [1,07; 95,98] p=0,0214	7,09 [0,97; 51,67] p=0,0533	24,30% [5,00%; 43,60%] p=0,0136
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1139					
≤ Median	35/129 (27,1%)	25/118 (21,2%)	1,78 [0,88; 3,62] p=0,1166	1,57 [0,88; 2,80] p=0,1243	9,50% [-1,80%; 20,80%] p=0,0983
> Median	24/97 (24,7%)	8/107 (7,5%)	4,22 [1,45; 12,27] p=0,0021	3,38 [1,44; 7,93] p=0,0052	18,50% [6,60%; 30,40%] p=0,0023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6908					
AD Mono	27/106 (25,5%)	17/109 (15,6%)	2,12 [1,02; 4,39] p=0,0351	1,78 [1,02; 3,09] p=0,0414	11,90% [0,80%; 23,00%] p=0,0362
AD plus Augmentationstherapie	32/123 (26,0%)	16/118 (13,6%)	2,54 [1,20; 5,39] p=0,0143	2,03 [1,13; 3,66] p=0,0187	13,00% [3,00%; 23,00%] p=0,0107
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9269					
ja	39/145 (26,9%)	20/140 (14,3%)	2,56 [1,32; 4,99] p=0,0042	2,12 [1,23; 3,64] p=0,0067	15,80% [5,20%; 26,30%] p=0,0034
nein	20/81 (24,7%)	13/85 (15,3%)	3,07 [1,02; 9,25] p=0,0411	1,99 [1,00; 3,95] p=0,0490	15,80% [1,10%; 30,40%] p=0,0345
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8849					
ja	18/68 (26,5%)	8/56 (14,3%)	3,31 [0,92; 11,88] p=0,0507	2,49 [0,95; 6,53] p=0,0643	21,50% [1,70%; 41,30%] p=0,0334
nein	41/161 (25,5%)	25/171 (14,6%)	2,49 [1,29; 4,78] p=0,0046	1,96 [1,21; 3,16] p=0,0059	13,80% [4,40%; 23,20%] p=0,0041
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-15: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	78/229 (34,1%)	57/227 (25,1%)	1,74 [1,09; 2,79] p=0,0205	1,40 [1,05; 1,85] p=0,0205	9,70% [1,60%; 17,70%] p=0,0185
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0562					
männlich	36/93 (38,7%)	17/86 (19,8%)	3,95 [1,31; 11,94] p=0,0116	1,94 [1,14; 3,29] p=0,0140	18,50% [4,80%; 32,20%] p=0,0082
weiblich	42/136 (30,9%)	40/141 (28,4%)	1,31 [0,71; 2,42] p=0,3955	1,19 [0,80; 1,80] p=0,3915	5,00% [-6,50%; 16,60%] p=0,3901
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,0986					
weiß	63/171 (36,8%)	44/163 (27,0%)	1,93 [1,10; 3,39] p=0,0195	1,44 [1,06; 1,96] p=0,0199	11,60% [2,00%; 21,30%] p=0,0176
schwarz	5/12 (41,7%)	3/15 (20,0%)	13,33 [0,79; 225,20] p=0,0701	2,76 [0,91; 8,36] p=0,0722	32,70% [0,00%; 65,40%] p=0,0497
Asien	5/29 (17,2%)	7/30 (23,3%)	0,45 [0,08; 2,42] p=0,3459	0,57 [0,18; 1,85] p=0,3521	-10,20% [-30,50%; 10,00%] p=0,3202
andere	2/11 (18,2%)	3/11 (27,3%)	1,50 [0,06; 40,63] p=0,8231	1,33 [0,13; 13,74] p=0,8090	4,20% [-30,60%; 39,10%] p=0,8121
unbekannt	3/6 (50,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1639					
18-34 Jahre	25/81 (30,9%)	22/88 (25,0%)	0,85 [0,36; 2,02] p=0,7339	0,91 [0,55; 1,52] p=0,7249	-2,90% [-18,50%; 12,70%] p=0,7173
35-54 Jahre	40/104 (38,5%)	23/105 (21,9%)	2,97 [1,32; 6,69] p=0,0085	2,02 [1,18; 3,46] p=0,0106	19,40% [5,70%; 33,10%] p=0,0055
55+ Jahre	13/44 (29,5%)	12/34 (35,3%)	1,89 [0,28; 12,67] p=0,5164	1,27 [0,64; 2,52] p=0,5000	8,90% [-18,20%; 36,00%] p=0,5199
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3292					
Nordamerika	28/59 (47,5%)	21/65 (32,3%)	2,24 [0,96; 5,26] p=0,0632	1,50 [0,98; 2,29] p=0,0622	15,70% [-0,50%; 31,90%] p=0,0570
Europa	39/119 (32,8%)	22/107 (20,6%)	2,29 [1,10; 4,77] p=0,0272	1,66 [1,05; 2,60] p=0,0284	12,80% [2,00%; 23,60%] p=0,0206
Asien	4/26 (15,4%)	7/27 (25,9%)	0,45 [0,08; 2,42] p=0,3459	0,57 [0,18; 1,85] p=0,3521	-10,20% [-30,50%; 10,00%] p=0,3202
Südamerika	7/25 (28,0%)	7/28 (25,0%)	1,12 [0,34; 3,62] p=0,8482	1,09 [0,46; 2,60] p=0,8481	2,40% [-23,70%; 28,60%] p=0,8546
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3292					
≤ Median	44/129 (34,1%)	33/118 (28,0%)	1,73 [0,88; 3,40] p=0,1182	1,41 [0,91; 2,19] p=0,1251	9,70% [-2,00%; 21,40%] p=0,1044
> Median	34/97 (35,1%)	24/107 (22,4%)	1,83 [0,77; 4,39] p=0,1489	1,37 [0,89; 2,10] p=0,1542	9,20% [-3,60%; 22,00%] p=0,1574

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7257					
AD Mono	35/106 (33,0%)	28/109 (25,7%)	1,65 [0,83; 3,27] p=0,1479	1,33 [0,91; 1,96] p=0,1429	8,50% [-3,00%; 20,00%] p=0,1457
AD plus Augmentationstherapie	43/123 (35,0%)	29/118 (24,6%)	1,82 [0,95; 3,49] p=0,0690	1,46 [0,97; 2,21] p=0,0720	10,70% [-0,50%; 22,00%] p=0,0617
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7257					
ja	48/145 (33,1%)	33/140 (23,6%)	1,99 [1,10; 3,62] p=0,0247	1,59 [1,06; 2,38] p=0,0249	13,40% [2,10%; 24,70%] p=0,0205
nein	30/81 (37,0%)	24/85 (28,2%)	2,51 [0,80; 7,89] p=0,1280	1,41 [0,91; 2,21] p=0,1257	11,40% [-2,30%; 25,10%] p=0,1021
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8865					
ja	21/68 (30,9%)	13/56 (23,2%)	2,55 [0,87; 7,45] p=0,0907	1,91 [0,90; 4,07] p=0,0936	20,00% [-1,60%; 41,60%] p=0,0695
nein	57/161 (35,4%)	44/171 (25,7%)	1,84 [1,00; 3,39] p=0,0524	1,38 [1,00; 1,90] p=0,0484	9,90% [0,10%; 19,60%] p=0,0467
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.					
AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-16: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	94/229 (41,0%)	78/227 (34,4%)	1,36 [0,90; 2,04] p=0,1459	1,19 [0,94; 1,52] p=0,1474	6,70% [-2,30%; 15,80%] p=0,1454
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2422					
männlich	37/93 (39,8%)	23/86 (26,7%)	1,88 [0,83; 4,26] p=0,1129	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1298	13,30% [-3,40%; 29,90%] p=0,1177
weiblich	57/136 (41,9%)	55/141 (39,0%)	1,26 [0,70; 2,26] p=0,4400	1,13 [0,83; 1,52] p=0,4368	4,80% [-7,30%; 17,00%] p=0,4368
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,1081					
weiß	72/171 (42,1%)	59/163 (36,2%)	1,29 [0,80; 2,10] p=0,2927	1,16 [0,88; 1,53] p=0,2953	5,90% [-5,10%; 16,80%] p=0,2924
schwarz	8/12 (66,7%)	5/15 (33,3%)	11,67 [1,20; 113,20] p=0,0426	3,46 [1,04; 11,48] p=0,0424	56,60% [20,40%; 92,80%] p=0,0022
Asien	8/29 (27,6%)	9/30 (30,0%)	0,84 [0,21; 3,27] p=0,8047	0,89 [0,37; 2,16] p=0,8040	-3,00% [-26,30%; 20,20%] p=0,7973
andere	2/11 (18,2%)	4/11 (36,4%)	0,55 [0,04; 6,95] p=0,6598	0,62 [0,08; 4,92] p=0,6471	-10,60% [-54,40%; 33,20%] p=0,6365
unbekannt	4/6 (66,7%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4483					
18-34 Jahre	29/81 (35,8%)	31/88 (35,2%)	0,96 [0,44; 2,07] p=0,9137	0,97 [0,60; 1,59] p=0,9134	-1,00% [-18,50%; 16,40%] p=0,9099
35-54 Jahre	47/104 (45,2%)	34/105 (32,4%)	1,28 [0,63; 2,60] p=0,5014	1,15 [0,77; 1,72] p=0,5006	5,30% [-9,80%; 20,30%] p=0,4930
55+ Jahre	18/44 (40,9%)	13/34 (38,2%)	NA [NA; NA] NA	1,87 [1,06; 3,29] p=0,0306	28,90% [5,00%; 52,80%] p=0,0177
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4608					
Nordamerika	33/59 (55,9%)	24/65 (36,9%)	1,97 [0,94; 4,11] p=0,0635	1,47 [0,97; 2,22] p=0,0696	17,70% [-0,90%; 36,30%] p=0,0622
Europa	44/119 (37,0%)	35/107 (32,7%)	1,17 [0,63; 2,19] p=0,6282	1,09 [0,77; 1,54] p=0,6246	3,10% [-9,10%; 15,20%] p=0,6220
Asien	7/26 (26,9%)	8/27 (29,6%)	0,84 [0,21; 3,27] p=0,8047	0,89 [0,37; 2,16] p=0,8040	-3,00% [-26,30%; 20,20%] p=0,7973
Südamerika	10/25 (40,0%)	11/28 (39,3%)	1,24 [0,43; 3,57] p=0,6784	1,16 [0,58; 2,32] p=0,6835	5,80% [-23,00%; 34,70%] p=0,6915
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4608					
≤ Median	54/129 (41,9%)	44/118 (37,3%)	1,34 [0,75; 2,41] p=0,3242	1,20 [0,83; 1,73] p=0,3248	6,90% [-6,60%; 20,30%] p=0,3182
> Median	40/97 (41,2%)	34/107 (31,8%)	1,56 [0,75; 3,27] p=0,2300	1,25 [0,88; 1,79] p=0,2128	9,00% [-5,70%; 23,70%] p=0,2297

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8258					
AD Mono	44/106 (41,5%)	39/109 (35,8%)	1,47 [0,81; 2,65] p=0,2004	1,25 [0,89; 1,75] p=0,2049	8,60% [-4,60%; 21,70%] p=0,2009
AD plus Augmentationstherapie	50/123 (40,7%)	39/118 (33,1%)	1,26 [0,71; 2,23] p=0,4331	1,14 [0,82; 1,60] p=0,4323	5,00% [-7,50%; 17,50%] p=0,4315
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8258					
ja	63/145 (43,4%)	44/140 (31,4%)	2,18 [1,24; 3,84] p=0,0061	1,55 [1,13; 2,13] p=0,0061	17,50% [5,50%; 29,60%] p=0,0044
nein	31/81 (38,3%)	34/85 (40,0%)	1,04 [0,45; 2,40] p=0,9303	1,02 [0,63; 1,65] p=0,9333	0,80% [-17,20%; 18,80%] p=0,9310
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4116					
ja	33/68 (48,5%)	20/56 (35,7%)	2,59 [1,03; 6,54] p=0,0348	1,80 [1,01; 3,20] p=0,0475	27,80% [2,70%; 52,80%] p=0,0296
nein	61/161 (37,9%)	58/171 (33,9%)	1,23 [0,74; 2,06] p=0,4130	1,13 [0,84; 1,53] p=0,4211	4,60% [-6,70%; 15,90%] p=0,4267
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.					
AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-17: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	107/229 (46,7%)	94/227 (41,4%)	1,21 [0,80; 1,83] p=0,3778	1,09 [0,90; 1,34] p=0,3774	4,00% [-4,90%; 12,90%] p=0,3752
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3656					
männlich	38/93 (40,9%)	35/86 (40,7%)	0,80 [0,35; 1,83] p=0,6049	0,90 [0,59; 1,35] p=0,6021	-4,30% [-20,50%; 11,90%] p=0,6001
weiblich	69/136 (50,7%)	59/141 (41,8%)	1,36 [0,75; 2,44] p=0,3228	1,14 [0,89; 1,47] p=0,3089	6,30% [-5,80%; 18,40%] p=0,3077
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,1579					
weiß	74/171 (43,3%)	69/163 (42,3%)	1,03 [0,62; 1,70] p=0,9172	1,01 [0,80; 1,28] p=0,9150	0,60% [-9,90%; 11,00%] p=0,9155
schwarz	10/12 (83,3%)	7/15 (46,7%)	3,29 [0,58; 18,79] p=0,2122	1,76 [0,78; 4,01] p=0,1745	34,50% [-11,40%; 80,50%] p=0,1410
Asien	13/29 (44,8%)	12/30 (40,0%)	1,15 [0,30; 4,43] p=0,8411	1,06 [0,61; 1,83] p=0,8439	2,50% [-21,30%; 26,30%] p=0,8373
andere	5/11 (45,5%)	3/11 (27,3%)	2,11 [0,26; 17,35] p=0,4728	1,77 [0,38; 8,30] p=0,4694	21,10% [-35,40%; 77,60%] p=0,4637
unbekannt	5/6 (83,3%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1952					
18-34 Jahre	37/81 (45,7%)	36/88 (40,9%)	1,47 [0,66; 3,26] p=0,3551	1,18 [0,82; 1,69] p=0,3699	8,20% [-8,70%; 25,10%] p=0,3416
35-54 Jahre	52/104 (50,0%)	40/105 (38,1%)	1,44 [0,73; 2,84] p=0,2962	1,22 [0,84; 1,78] p=0,2972	8,70% [-7,10%; 24,60%] p=0,2817
55+ Jahre	18/44 (40,9%)	18/34 (52,9%)	1,50 [0,32; 7,00] p=0,6056	1,16 [0,67; 2,00] p=0,5933	8,90% [-24,50%; 42,30%] p=0,6023
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5697					
Nordamerika	35/59 (59,3%)	29/65 (44,6%)	1,66 [0,74; 3,71] p=0,2163	1,22 [0,89; 1,69] p=0,2220	10,60% [-6,30%; 27,40%] p=0,2181
Europa	48/119 (40,3%)	43/107 (40,2%)	0,93 [0,51; 1,72] p=0,8283	0,97 [0,71; 1,32] p=0,8248	-1,40% [-13,90%; 11,10%] p=0,8251
Asien	12/26 (46,2%)	12/27 (44,4%)	1,15 [0,30; 4,43] p=0,8411	1,06 [0,61; 1,83] p=0,8439	2,50% [-21,30%; 26,30%] p=0,8373
Südamerika	12/25 (48,0%)	10/28 (35,7%)	1,56 [0,54; 4,46] p=0,3970	1,34 [0,67; 2,70] p=0,4108	12,50% [-16,70%; 41,70%] p=0,4022
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5697					
≤ Median	60/129 (46,5%)	53/118 (44,9%)	0,96 [0,53; 1,74] p=0,8964	0,98 [0,73; 1,31] p=0,8948	-0,90% [-14,10%; 12,30%] p=0,8953
> Median	47/97 (48,5%)	41/107 (38,3%)	1,49 [0,68; 3,26] p=0,3165	1,17 [0,87; 1,57] p=0,2958	7,20% [-6,70%; 21,10%] p=0,3081

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3069					
AD Mono	47/106 (44,3%)	48/109 (44,0%)	0,99 [0,55; 1,79] p=0,9840	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9841	-0,10% [-13,20%; 13,00%] p=0,9840
AD plus Augmentationstherapie	60/123 (48,8%)	46/118 (39,0%)	1,47 [0,81; 2,67] p=0,2085	1,19 [0,91; 1,55] p=0,2035	7,90% [-4,20%; 19,90%] p=0,2002
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3069					
ja	70/145 (48,3%)	54/140 (38,6%)	1,81 [1,02; 3,21] p=0,0434	1,31 [1,01; 1,70] p=0,0411	12,40% [0,70%; 24,20%] p=0,0382
nein	37/81 (45,7%)	40/85 (47,1%)	0,99 [0,44; 2,23] p=0,9768	0,99 [0,68; 1,46] p=0,9772	-0,30% [-18,80%; 18,30%] p=0,9772
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4969					
ja	35/68 (51,5%)	23/56 (41,1%)	2,13 [0,79; 5,72] p=0,1294	1,46 [0,89; 2,40] p=0,1371	18,90% [-4,70%; 42,60%] p=0,1165
nein	72/161 (44,7%)	71/171 (41,5%)	1,00 [0,59; 1,68] p=0,9867	1,00 [0,77; 1,29] p=0,9869	-0,10% [-11,20%; 11,00%] p=0,9869
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.					
AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-18: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	112/229 (48,9%)	95/227 (41,9%)	1,46 [0,96; 2,23] p=0,0778	1,20 [0,98; 1,46] p=0,0773	8,10% [-0,80%; 16,90%] p=0,0742
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9086					
männlich	47/93 (50,5%)	38/86 (44,2%)	0,86 [0,41; 1,83] p=0,6908	0,93 [0,66; 1,32] p=0,6977	-3,50% [-21,30%; 14,30%] p=0,7026
weiblich	65/136 (47,8%)	57/141 (40,4%)	1,55 [0,87; 2,77] p=0,1460	1,23 [0,93; 1,62] p=0,1440	9,40% [-2,90%; 21,60%] p=0,1334
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,3942					
weiß	81/171 (47,4%)	70/163 (42,9%)	1,42 [0,87; 2,32] p=0,1548	1,18 [0,94; 1,49] p=0,1587	7,70% [-3,00%; 18,40%] p=0,1601
schwarz	8/12 (66,7%)	6/15 (40,0%)	7,11 [0,87; 58,22] p=0,0785	2,57 [0,92; 7,19] p=0,0718	48,70% [9,70%; 87,70%] p=0,0145
Asien	13/29 (44,8%)	13/30 (43,3%)	0,57 [0,13; 2,47] p=0,4811	0,82 [0,49; 1,38] p=0,4610	-8,60% [-30,70%; 13,50%] p=0,4457
andere	5/11 (45,5%)	3/11 (27,3%)	2,11 [0,26; 17,35] p=0,4728	1,77 [0,38; 8,30] p=0,4694	21,10% [-35,40%; 77,60%] p=0,4637
unbekannt	5/6 (83,3%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1784	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1020					
18-34 Jahre	35/81 (43,2%)	39/88 (44,3%)	0,69 [0,31; 1,56] p=0,3885	0,85 [0,58; 1,24] p=0,3940	-7,80% [-24,70%; 9,10%] p=0,3659
35-54 Jahre	57/104 (54,8%)	39/105 (37,1%)	2,45 [1,20; 5,00] p=0,0111	1,59 [1,09; 2,31] p=0,0164	20,60% [5,10%; 36,10%] p=0,0090
55+ Jahre	20/44 (45,5%)	17/34 (50,0%)	3,80 [0,78; 18,45] p=0,0801	1,82 [0,89; 3,73] p=0,0993	31,10% [-2,90%; 65,10%] p=0,0726
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8311					
Nordamerika	33/59 (55,9%)	28/65 (43,1%)	1,94 [0,88; 4,29] p=0,1145	1,34 [0,94; 1,92] p=0,1099	14,30% [-2,70%; 31,30%] p=0,0994
Europa	56/119 (47,1%)	43/107 (40,2%)	1,48 [0,80; 2,72] p=0,2058	1,21 [0,90; 1,61] p=0,2052	8,20% [-4,40%; 20,80%] p=0,2009
Asien	12/26 (46,2%)	13/27 (48,1%)	0,57 [0,13; 2,47] p=0,4811	0,82 [0,49; 1,38] p=0,4610	-8,60% [-30,70%; 13,50%] p=0,4457
Südamerika	11/25 (44,0%)	11/28 (39,3%)	1,43 [0,48; 4,26] p=0,4916	1,24 [0,64; 2,40] p=0,5156	9,30% [-18,70%; 37,20%] p=0,5155
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8311					
≤ Median	65/129 (50,4%)	48/118 (40,7%)	1,51 [0,82; 2,79] p=0,1910	1,21 [0,91; 1,61] p=0,1883	8,70% [-4,10%; 21,40%] p=0,1829
> Median	47/97 (48,5%)	47/107 (43,9%)	1,33 [0,67; 2,65] p=0,4124	1,14 [0,84; 1,56] p=0,3989	6,50% [-9,10%; 22,10%] p=0,4133

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9553					
AD Mono	54/106 (50,9%)	48/109 (44,0%)	1,35 [0,73; 2,50] p=0,3398	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3341	6,20% [-6,40%; 18,70%] p=0,3358
AD plus Augmentationstherapie	58/123 (47,2%)	47/118 (39,8%)	1,57 [0,88; 2,79] p=0,1285	1,25 [0,93; 1,68] p=0,1312	9,80% [-2,60%; 22,30%] p=0,1222
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9553					
ja	74/145 (51,0%)	61/140 (43,6%)	1,58 [0,92; 2,73] p=0,0938	1,25 [0,96; 1,61] p=0,0930	10,70% [-1,70%; 23,10%] p=0,0902
nein	38/81 (46,9%)	34/85 (40,0%)	2,02 [0,85; 4,84] p=0,1111	1,37 [0,92; 2,03] p=0,1183	14,50% [-3,00%; 31,90%] p=0,1036
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2717					
ja	36/68 (52,9%)	21/56 (37,5%)	2,84 [1,12; 7,21] p=0,0221	1,87 [1,07; 3,30] p=0,0293	30,80% [5,80%; 55,80%] p=0,0157
nein	76/161 (47,2%)	74/171 (43,3%)	1,18 [0,70; 2,01] p=0,5274	1,08 [0,85; 1,38] p=0,5273	3,50% [-7,50%; 14,50%] p=0,5298
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.					
AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-19: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, bis zu Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	184/229 (80,3%)	0,16 [0,10; 0,26]	172/227 (75,8%)	0,26 [0,23; 0,33]	1,28 [1,04; 1,58] p=0,0190
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8045					
männlich	76/93 (81,7%)	0,16 [0,07; 0,26]	67/86 (77,9%)	0,30 [0,23; 0,39]	1,34 [0,96; 1,86] p=0,0803
weiblich	108/136 (79,4%)	0,13 [0,07; 0,26]	105/141 (74,5%)	0,26 [0,13; 0,33]	1,24 [0,95; 1,62] p=0,1167
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8720					
weiß	138/171 (80,7%)	0,16 [0,07; 0,26]	123/163 (75,5%)	0,26 [0,16; 0,33]	1,26 [0,99; 1,61] p=0,0611
schwarz	10/12 (83,3%)	0,05 [0,03; 0,13]	12/15 (80,0%)	0,26 [0,03; 0,49]	2,25 [0,94; 5,42] p=0,0693
Asien	22/29 (75,9%)	0,26 [0,10; 0,39]	21/30 (70,0%)	0,33 [0,13; 0,82]	1,24 [0,68; 2,26] p=0,4861
andere	9/11 (81,8%)	0,30 [0,03; 0,59]	9/11 (81,8%)	0,62 [0,07; 0,85]	1,24 [0,48; 3,17] p=0,6603
unbekannt	5/6 (83,3%)	0,08 [0,07; NA]	7/8 (87,5%)	0,46 [0,13; 0,85]	1,97 [0,60; 6,51] p=0,2658
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0210					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
18-34 Jahre	64/81 (79,0%)	0,26 [0,13; 0,33]	68/88 (77,3%)	0,26 [0,13; 0,36]	1,07 [0,76; 1,51] p=0,7031
35-54 Jahre	87/104 (83,7%)	0,10 [0,07; 0,23]	74/105 (70,5%)	0,33 [0,23; 0,56]	1,82 [1,33; 2,49] p=0,0002
55+ Jahre	33/44 (75,0%)	0,13 [0,07; 0,39]	30/34 (88,2%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,84 [0,51; 1,39] p=0,5009
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8053					
Nordamerika	49/59 (83,1%)	0,07 [0,03; 0,23]	54/65 (83,1%)	0,13 [0,07; 0,30]	1,21 [0,82; 1,78] p=0,3398
Europa	95/119 (79,8%)	0,23 [0,10; 0,36]	76/107 (71,0%)	0,33 [0,23; 0,49]	1,47 [1,09; 1,99] p=0,0126
Asien	20/26 (76,9%)	0,26 [0,13; 0,46]	19/27 (70,4%)	0,33 [0,07; 0,82]	1,19 [0,63; 2,24] p=0,5883
Südamerika	20/25 (80,0%)	0,13 [0,07; 0,49]	23/28 (82,1%)	0,23 [0,10; 0,49]	1,07 [0,59; 1,96] p=0,8187
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6919					
≤ Median	102/129 (79,1%)	0,13 [0,07; 0,26]	93/118 (78,8%)	0,26 [0,13; 0,33]	1,18 [0,89; 1,56] p=0,2550
> Median	82/97 (84,5%)	0,16 [0,07; 0,30]	79/107 (73,8%)	0,33 [0,23; 0,46]	1,46 [1,07; 1,99] p=0,0175
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5633					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
AD Mono	85/106 (80,2%)	0,16 [0,10; 0,30]	85/109 (78,0%)	0,26 [0,16; 0,33]	1,20 [0,89; 1,62] p=0,2379
AD plus Augmentationstherapie	99/123 (80,5%)	0,13 [0,07; 0,26]	87/118 (73,7%)	0,30 [0,16; 0,39]	1,36 [1,02; 1,82] p=0,0350
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7309					
ja	119/145 (82,1%)	0,13 [0,10; 0,26]	105/140 (75,0%)	0,33 [0,23; 0,39]	1,39 [1,07; 1,81] p=0,0145
nein	65/81 (80,2%)	0,16 [0,07; 0,36]	67/85 (78,8%)	0,23 [0,13; 0,36]	1,15 [0,82; 1,63] p=0,4151
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9994					
ja	57/68 (83,8%)	0,16 [0,07; 0,30]	43/56 (76,8%)	0,26 [0,13; 0,56]	1,29 [0,87; 1,93] p=0,2096
nein	127/161 (78,9%)	0,13 [0,07; 0,26]	129/171 (75,4%)	0,26 [0,23; 0,33]	1,28 [1,00; 1,64] p=0,0471
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-20: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, bis zu Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	197/229 (86,0%)	0,16 [0,10; 0,26]	191/227 (84,1%)	0,26 [0,23; 0,33]	1,24 [1,02; 1,52] p=0,0319
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7819					
männlich	81/93 (87,1%)	0,16 [0,07; 0,26]	72/86 (83,7%)	0,30 [0,23; 0,39]	1,30 [0,95; 1,79] p=0,1016
weiblich	116/136 (85,3%)	0,13 [0,07; 0,26]	119/141 (84,4%)	0,26 [0,13; 0,33]	1,21 [0,93; 1,56] p=0,1545
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,7205					
weiß	148/171 (86,5%)	0,16 [0,07; 0,26]	138/163 (84,7%)	0,26 [0,16; 0,33]	1,25 [0,99; 1,58] p=0,0606
schwarz	10/12 (83,3%)	0,05 [0,03; 0,13]	12/15 (80,0%)	0,26 [0,03; 0,49]	2,25 [0,94; 5,42] p=0,0693
Asien	24/29 (82,8%)	0,26 [0,10; 0,39]	24/30 (80,0%)	0,33 [0,10; 0,82]	1,14 [0,65; 2,01] p=0,6568
andere	9/11 (81,8%)	0,30 [0,03; 0,59]	10/11 (90,9%)	0,62 [0,07; 0,85]	1,09 [0,44; 2,74] p=0,8464
unbekannt	6/6 (100,0%)	0,08 [0,07; 2,86]	7/8 (87,5%)	0,46 [0,16; 0,85]	2,03 [0,61; 6,73] p=0,2473

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0122					
18-34 Jahre	70/81 (86,4%)	0,26 [0,10; 0,33]	75/88 (85,2%)	0,26 [0,13; 0,36]	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9245
35-54 Jahre	90/104 (86,5%)	0,10 [0,07; 0,20]	84/105 (80,0%)	0,33 [0,23; 0,56]	1,80 [1,33; 2,45] p=0,0001
55+ Jahre	37/44 (84,1%)	0,13 [0,07; 0,39]	32/34 (94,1%)	0,16 [0,07; 0,26]	0,80 [0,49; 1,29] p=0,3539
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9109					
Nordamerika	51/59 (86,4%)	0,07 [0,03; 0,20]	57/65 (87,7%)	0,16 [0,07; 0,26]	1,18 [0,81; 1,73] p=0,3845
Europa	100/119 (84,0%)	0,16 [0,10; 0,36]	87/107 (81,3%)	0,33 [0,23; 0,49]	1,38 [1,03; 1,84] p=0,0287
Asien	22/26 (84,6%)	0,26 [0,13; 0,46]	22/27 (81,5%)	0,33 [0,07; 0,82]	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6794
Südamerika	24/25 (96,0%)	0,13 [0,07; 0,49]	25/28 (89,3%)	0,23 [0,10; 0,49]	1,09 [0,62; 1,92] p=0,7587
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5274					
≤ Median	113/129 (87,6%)	0,13 [0,07; 0,26]	101/118 (85,6%)	0,26 [0,13; 0,33]	1,17 [0,89; 1,53] p=0,2576
> Median	84/97 (86,6%)	0,16 [0,07; 0,30]	90/107 (84,1%)	0,33 [0,23; 0,46]	1,38 [1,02; 1,86] p=0,0356

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7987					
AD Mono	91/106 (85,8%)	0,16 [0,10; 0,26]	92/109 (84,4%)	0,26 [0,16; 0,33]	1,20 [0,90; 1,61] p=0,2115
AD plus Augmentationstherapie	106/123 (86,2%)	0,13 [0,07; 0,26]	99/118 (83,9%)	0,30 [0,16; 0,39]	1,28 [0,98; 1,69] p=0,0733
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2161					
ja	129/145 (89,0%)	0,13 [0,10; 0,26]	118/140 (84,3%)	0,33 [0,23; 0,39]	1,40 [1,09; 1,79] p=0,0089
nein	67/81 (82,7%)	0,16 [0,07; 0,36]	73/85 (85,9%)	0,26 [0,13; 0,36]	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7218
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9709					
ja	63/68 (92,6%)	0,16 [0,07; 0,30]	48/56 (85,7%)	0,26 [0,13; 0,56]	1,23 [0,84; 1,79] p=0,2910
nein	134/161 (83,2%)	0,13 [0,07; 0,26]	143/171 (83,6%)	0,26 [0,23; 0,33]	1,23 [0,97; 1,56] p=0,0853
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-21: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	181	40,33 (5,60)	15,71 (0,86)	-24,68 (0,86)	180	40,41 (6,04)	18,78 (0,85)	-21,61 (0,85)	-3,07 [-5,41; -0,73] p=0,0102	-0,27 [-0,47; -0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	73	39,55 (5,24)	16,14 (1,35)	-24,25 (1,35)	67	39,74 (5,84)	16,53 (1,40)	-23,86 (1,40)	-0,38 [-4,15; 3,39] p=0,8417	-0,03 [-0,36; 0,30]
weiblich	108	40,86 (5,79)	15,40 (1,11)	-24,99 (1,11)	113	40,82 (6,15)	20,12 (1,07)	-20,27 (1,07)	-4,72 [-7,71; -1,72] p=0,0021	-0,41 [-0,68; -0,14]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	131	40,31 (5,73)	14,66 (1,12)	-25,73 (1,12)	127	40,70 (6,08)	17,43 (1,14)	-22,96 (1,14)	-2,77 [-5,53; -0,01] p=0,0491	-0,22 [-0,46; 0,03]
schwarz	11	37,17 (3,16)	16,58 (3,76)	-23,80 (3,76)	11	39,53 (6,85)	19,86 (3,51)	-20,53 (3,51)	-3,28 [-13,05; 6,50] p=0,5103	-0,26 [-1,10; 0,58]
Asien	25	41,38 (5,51)	21,08 (3,47)	-19,30 (3,47)	27	39,37 (5,90)	24,06 (3,38)	-16,33 (3,38)	-2,98 [-9,29; 3,33] p=0,3543	-0,17 [-0,71; 0,38]
andere	9	40,91 (5,99)	15,84 (3,92)	-24,55 (3,92)	8	38,27 (5,42)	17,29 (4,15)	-23,10 (4,15)	-1,45 [-12,17; 9,27] p=0,7906	-0,12 [-1,07; 0,84]
unbekannt	5	41,00 (3,95)	9,38 (5,67)	-31,01 (5,67)	7	43,25 (4,37)	21,29 (5,04)	-19,10 (5,04)	-11,91 [-25,20; 1,39] p=0,0790	-0,84 [-2,06; 0,38]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Alter										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
18-34 Jahre	65	40,10 (5,49)	17,38 (1,43)	-23,01 (1,43)	68	38,85 (5,73)	20,48 (1,38)	-19,91 (1,38)	-3,10 [-6,93; 0,72] p=0,1111	-0,27 [-0,61; 0,07]
35-54 Jahre	82	40,49 (6,13)	14,11 (1,25)	-26,28 (1,25)	84	41,53 (5,98)	18,92 (1,25)	-21,47 (1,25)	-4,81 [-8,24; -1,38] p=0,0061	-0,42 [-0,73; -0,11]
55+ Jahre	34	40,37 (4,35)	16,51 (1,98)	-23,88 (1,98)	28	41,00 (6,32)	14,02 (2,17)	-26,37 (2,17)	2,49 [-3,25; 8,23] p=0,3937	0,21 [-0,29; 0,72]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	46	40,50 (5,53)	14,18 (1,65)	-26,21 (1,65)	47	40,63 (6,53)	19,54 (1,57)	-20,85 (1,57)	-5,36 [-9,84; -0,88] p=0,0191	-0,48 [-0,90; -0,07]
Europa	91	40,51 (5,81)	14,81 (1,15)	-25,58 (1,15)	88	41,16 (5,71)	17,61 (1,19)	-22,78 (1,19)	-2,80 [-6,05; 0,46] p=0,0919	-0,25 [-0,55; 0,04]
Asien	23	41,50 (5,09)	19,33 (2,40)	-21,06 (2,40)	25	39,30 (6,00)	22,40 (2,34)	-17,99 (2,34)	-3,07 [-9,55; 3,42] p=0,3528	-0,26 [-0,83; 0,31]
Südamerika	21	37,84 (4,73)	16,14 (2,46)	-24,25 (2,46)	20	38,07 (5,70)	15,06 (2,42)	-25,33 (2,42)	1,08 [-5,58; 7,73] p=0,7512	0,10 [-0,52; 0,71]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	107	36,40 (3,31)	15,73 (1,10)	-20,64 (1,14)	93	35,94 (3,93)	17,97 (1,15)	-17,83 (1,19)	-2,81 [-5,96; 0,33] p=0,0793	-0,24 [-0,52; 0,04]
> Median	74	45,55 (3,25)	15,39 (1,27)	-30,06 (1,32)	87	45,35 (3,64)	19,41 (1,19)	-25,68 (1,23)	-4,38 [-7,87; -0,90] p=0,0138	-0,38 [-0,69; -0,07]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	84	40,74 (5,92)	NA (NA)	NA (NA)	90	40,63 (6,13)	NA (NA)	NA (NA)	-2,62 [-6,01; 0,77] p=0,1291	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	97	39,97 (5,29)	NA (NA)	NA (NA)	90	40,21 (5,98)	NA (NA)	NA (NA)	-3,55 [-6,79; -0,31] p=0,0316	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	114	40,23 (5,94)	15,51 (1,04)	-24,88 (1,04)	113	40,51 (6,21)	20,47 (1,05)	-19,93 (1,05)	-4,96 [-7,84; -2,07] p=0,0008	-0,44 [-0,71; -0,18]
nein	66	40,54 (4,97)	15,38 (1,42)	-25,02 (1,42)	67	40,25 (5,79)	15,84 (1,37)	-24,56 (1,37)	-0,46 [-4,27; 3,35] p=0,8113	-0,04 [-0,38; 0,30]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	58	39,87 (6,11)	15,47 (1,54)	-24,92 (1,54)	41	40,98 (5,72)	19,69 (1,75)	-20,70 (1,75)	-4,22 [-8,77; 0,33] p=0,0687	-0,36 [-0,77; 0,04]
nein	123	40,53 (5,37)	15,79 (1,03)	-24,59 (1,03)	139	40,23 (6,15)	18,44 (0,99)	-21,94 (0,99)	-2,65 [-5,43; 0,13] p=0,0616	-0,23 [-0,47; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-22: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	177	40,33 (5,60)	11,92 (0,74)	-28,47 (0,74)	175	40,41 (6,04)	15,28 (0,73)	-25,11 (0,73)	-3,36 [-5,36; -1,36] p=0,0010	-0,34 [-0,56; -0,13]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	70	39,55 (5,24)	12,27 (1,17)	-28,12 (1,17)	66	39,74 (5,84)	13,79 (1,21)	-26,59 (1,21)	-1,52 [-4,77; 1,72] p=0,3568	-0,15 [-0,49; 0,18]
weiblich	107	40,86 (5,79)	11,67 (0,95)	-28,71 (0,95)	109	40,82 (6,15)	16,16 (0,92)	-24,23 (0,92)	-4,49 [-7,06; -1,92] p=0,0006	-0,46 [-0,73; -0,19]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	128	40,31 (5,73)	11,07 (1,00)	-29,32 (1,00)	122	40,70 (6,08)	14,10 (1,01)	-26,29 (1,01)	-3,03 [-5,39; -0,68] p=0,0118	-0,27 [-0,52; -0,02]
schwarz	10	37,17 (3,16)	11,59 (3,25)	-28,80 (3,25)	12	39,53 (6,85)	17,14 (3,00)	-23,25 (3,00)	-5,55 [-13,85; 2,76] p=0,1897	-0,52 [-1,37; 0,34]
Asien	25	41,38 (5,51)	17,45 (3,24)	-22,94 (3,24)	26	39,37 (5,90)	20,63 (3,18)	-19,76 (3,18)	-3,18 [-8,53; 2,16] p=0,2428	-0,19 [-0,74; 0,36]
andere	9	40,91 (5,99)	10,17 (3,38)	-30,22 (3,38)	8	38,27 (5,42)	12,13 (3,60)	-28,26 (3,60)	-1,96 [-11,09; 7,17] p=0,6729	-0,18 [-1,14; 0,77]
unbekannt	5	41,00 (3,95)	5,77 (5,02)	-34,62 (5,02)	7	43,25 (4,37)	15,14 (4,47)	-25,25 (4,47)	-9,36 [-20,79; 2,06] p=0,1078	-0,75 [-1,95; 0,46]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	65	40,10 (5,49)	13,12 (1,22)	-27,27 (1,22)	64	38,85 (5,73)	15,90 (1,20)	-24,49 (1,20)	-2,78 [-6,04; 0,48] p=0,0948	-0,28 [-0,63; 0,06]
35-54 Jahre	79	40,49 (6,13)	10,23 (1,07)	-30,16 (1,07)	83	41,53 (5,98)	16,15 (1,07)	-24,24 (1,07)	-5,93 [-8,84; -3,01] p<0,0001	-0,61 [-0,93; -0,30]
55+ Jahre	33	40,37 (4,35)	13,82 (1,70)	-26,57 (1,70)	28	41,00 (6,32)	10,86 (1,86)	-29,53 (1,86)	2,95 [-1,96; 7,86] p=0,2376	0,30 [-0,21; 0,80]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	45	40,50 (5,53)	8,78 (1,46)	-31,61 (1,46)	47	40,63 (6,53)	14,04 (1,39)	-26,34 (1,39)	-5,27 [-9,23; -1,31] p=0,0092	-0,54 [-0,96; -0,12]
Europa	88	40,51 (5,81)	11,68 (1,02)	-28,71 (1,02)	84	41,16 (5,71)	15,20 (1,05)	-25,19 (1,05)	-3,52 [-6,40; -0,64] p=0,0169	-0,36 [-0,67; -0,06]
Asien	23	41,50 (5,09)	15,85 (2,13)	-24,54 (2,13)	24	39,30 (6,00)	18,81 (2,08)	-21,58 (2,08)	-2,96 [-8,68; 2,76] p=0,3094	-0,29 [-0,86; 0,29]
Südamerika	21	37,84 (4,73)	12,97 (2,18)	-27,42 (2,18)	20	38,07 (5,70)	12,42 (2,15)	-27,96 (2,15)	0,54 [-5,34; 6,43] p=0,8560	0,05 [-0,56; 0,67]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	104	36,40 (3,31)	11,57 (0,96)	-24,82 (0,99)	89	35,94 (3,93)	13,43 (1,01)	-22,39 (1,04)	-2,44 [-5,16; 0,28] p=0,0788	-0,24 [-0,53; 0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
> Median	73	45,55 (3,25)	12,12 (1,11)	-33,34 (1,15)	86	45,35 (3,64)	17,09 (1,04)	-28,02 (1,07)	-5,31 [-8,33; -2,30] p=0,0006	-0,54 [-0,85; -0,22]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	83	40,74 (5,92)	NA (NA)	NA (NA)	89	40,63 (6,13)	NA (NA)	NA (NA)	-2,92 [-5,81; -0,03] p=0,0473	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	94	39,97 (5,29)	NA (NA)	NA (NA)	86	40,21 (5,98)	NA (NA)	NA (NA)	-3,84 [-6,61; -1,06] p=0,0069	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	113	40,23 (5,94)	11,92 (0,91)	-28,47 (0,91)	111	40,51 (6,21)	16,33 (0,91)	-24,07 (0,91)	-4,40 [-6,91; -1,90] p=0,0006	-0,46 [-0,72; -0,19]
nein	63	40,54 (4,97)	11,52 (1,24)	-28,87 (1,24)	64	40,25 (5,79)	13,46 (1,20)	-26,94 (1,20)	-1,93 [-5,25; 1,39] p=0,2533	-0,20 [-0,55; 0,15]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	57	39,87 (6,11)	11,85 (1,32)	-28,54 (1,32)	42	40,98 (5,72)	16,34 (1,50)	-24,05 (1,50)	-4,49 [-8,39; -0,60] p=0,0240	-0,45 [-0,85; -0,05]
nein	120	40,53 (5,37)	11,93 (0,89)	-28,46 (0,89)	133	40,23 (6,15)	14,91 (0,85)	-25,48 (0,85)	-2,98 [-5,37; -0,60] p=0,0145	-0,30 [-0,55; -0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-23: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	164	40,33 (5,60)	14,24 (0,98)	-26,12 (0,98)	165	40,41 (6,04)	14,75 (0,98)	-25,61 (0,98)	-0,51 [-3,20; 2,19] p=0,7125	-0,04 [-0,26; 0,18]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	65	39,55 (5,24)	15,65 (1,56)	-24,71 (1,56)	61	39,74 (5,84)	12,72 (1,61)	-27,64 (1,61)	2,93 [-1,43; 7,29] p=0,1869	0,23 [-0,12; 0,58]
weiblich	99	40,86 (5,79)	13,31 (1,26)	-27,05 (1,26)	104	40,82 (6,15)	15,94 (1,23)	-24,42 (1,23)	-2,63 [-6,06; 0,81] p=0,1338	-0,21 [-0,48; 0,07]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	121	40,31 (5,73)	14,66 (1,24)	-26,05 (1,19)	116	40,70 (6,08)	13,87 (1,26)	-26,72 (1,21)	0,68 [-2,29; 3,64] p=0,6547	0,05 [-0,20; 0,31]
schwarz	8	37,17 (3,16)	9,72 (4,39)	-31,08 (4,15)	8	39,53 (6,85)	14,82 (4,18)	-26,01 (3,99)	-5,07 [-16,10; 5,96] p=0,3679	-0,42 [-1,41; 0,58]
Asien	20	41,38 (5,51)	17,01 (3,74)	-21,81 (3,69)	26	39,37 (5,90)	16,80 (3,52)	-22,59 (3,48)	0,78 [-5,94; 7,49] p=0,8203	0,04 [-0,54; 0,63]
andere	9	40,91 (5,99)	9,89 (4,26)	-30,43 (4,02)	8	38,27 (5,42)	13,98 (4,63)	-27,98 (4,39)	-2,45 [-13,73; 8,83] p=0,6706	-0,19 [-1,15; 0,77]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
unbekannt	6	41,00 (3,95)	2,76 (5,83)	-38,61 (5,55)	7	43,25 (4,37)	20,56 (5,35)	-20,03 (5,11)	-18,58 [-31,88; - 5,29] p=0,0061	-1,28 [-2,51; -0,04]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	55	40,10 (5,49)	15,94 (1,67)	-24,42 (1,67)	62	38,85 (5,73)	15,07 (1,59)	-25,30 (1,59)	0,88 [-3,57; 5,33] p=0,6984	0,07 [-0,29; 0,43]
35-54 Jahre	76	40,49 (6,13)	12,12 (1,44)	-28,24 (1,44)	77	41,53 (5,98)	15,14 (1,44)	-25,22 (1,44)	-3,01 [-6,98; 0,95] p=0,1357	-0,24 [-0,56; 0,08]
55+ Jahre	33	40,37 (4,35)	16,17 (2,21)	-24,19 (2,21)	26	41,00 (6,32)	12,76 (2,46)	-27,61 (2,46)	3,41 [-3,06; 9,88] p=0,3003	0,27 [-0,25; 0,78]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	34	40,50 (5,53)	17,79 (1,94)	-22,57 (1,94)	39	40,63 (6,53)	17,32 (1,83)	-23,04 (1,83)	0,46 [-4,77; 5,69] p=0,8617	0,04 [-0,42; 0,50]
Europa	86	40,51 (5,81)	13,00 (1,27)	-27,36 (1,27)	79	41,16 (5,71)	13,30 (1,32)	-27,06 (1,32)	-0,30 [-3,90; 3,31] p=0,8718	-0,03 [-0,33; 0,28]
Asien	20	41,50 (5,09)	15,15 (2,64)	-25,21 (2,64)	24	39,30 (6,00)	16,25 (2,50)	-24,11 (2,50)	-1,10 [-8,17; 5,97] p=0,7600	-0,09 [-0,68; 0,50]
Südamerika	24	37,84 (4,73)	10,00 (2,54)	-30,36 (2,54)	23	38,07 (5,70)	11,98 (2,54)	-28,38 (2,54)	-1,98 [-8,93; 4,97] p=0,5756	-0,16 [-0,73; 0,41]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	97	36,40 (3,31)	13,17 (1,27)	-23,20 (1,30)	84	35,94 (3,93)	14,82 (1,34)	-20,99 (1,38)	-2,22 [-5,86; 1,43] p=0,2331	-0,17 [-0,47; 0,12]
> Median	67	45,55 (3,25)	15,59 (1,50)	-29,94 (1,54)	81	45,35 (3,64)	14,41 (1,39)	-30,52 (1,42)	0,58 [-3,48; 4,64] p=0,7789	0,05 [-0,28; 0,37]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	77	40,74 (5,92)	NA (NA)	NA (NA)	80	40,63 (6,13)	NA (NA)	NA (NA)	0,58 [-3,33; 4,49] p=0,7708	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	87	39,97 (5,29)	NA (NA)	NA (NA)	85	40,21 (5,98)	NA (NA)	NA (NA)	-1,56 [-5,30; 2,17] p=0,4109	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	104	40,23 (5,94)	13,96 (1,23)	-26,41 (1,23)	100	40,51 (6,21)	15,88 (1,24)	-24,49 (1,24)	-1,92 [-5,34; 1,51] p=0,2716	-0,15 [-0,43; 0,12]
nein	60	40,54 (4,97)	14,59 (1,64)	-25,78 (1,64)	65	40,25 (5,79)	12,89 (1,58)	-27,48 (1,58)	1,70 [-2,73; 6,13] p=0,4508	0,13 [-0,22; 0,48]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	49	39,87 (6,11)	12,94 (1,78)	-27,42 (1,78)	37	40,98 (5,72)	14,24 (2,04)	-26,12 (2,04)	-1,30 [-6,57; 3,98] p=0,6297	-0,10 [-0,53; 0,32]
nein	115	40,53 (5,37)	14,80 (1,18)	-25,56 (1,18)	128	40,23 (6,15)	14,88 (1,12)	-25,48 (1,12)	-0,08 [-3,26; 3,10] p=0,9601	-0,01 [-0,26; 0,25]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-24: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	222	40,33 (5,60)	27,84 (0,62)	-12,55 (0,62)	224	40,41 (6,04)	31,22 (0,62)	-9,17 (0,62)	-3,38 [-5,05; -1,71] p<0,0001	-0,36 [-0,55; -0,18]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	90	39,55 (5,24)	27,48 (0,98)	-12,91 (0,98)	84	39,74 (5,84)	31,43 (1,03)	-8,96 (1,03)	-3,95 [-6,68; -1,21] p=0,0048	-0,42 [-0,72; -0,12]
weiblich	132	40,86 (5,79)	28,08 (0,81)	-12,31 (0,81)	140	40,82 (6,15)	31,07 (0,78)	-9,31 (0,78)	-2,99 [-5,15; -0,83] p=0,0067	-0,32 [-0,56; -0,08]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	167	40,31 (5,73)	26,99 (0,87)	-13,40 (0,87)	160	40,70 (6,08)	30,30 (0,89)	-10,09 (0,89)	-3,31 [-5,26; -1,37] p=0,0009	-0,29 [-0,51; -0,07]
schwarz	9	37,17 (3,16)	20,13 (3,05)	-20,26 (3,05)	15	39,53 (6,85)	34,89 (2,49)	-5,50 (2,49)	-14,76 [-22,06; -7,45] p<0,0001	-1,50 [-2,45; -0,56]
Asien	29	41,38 (5,51)	34,65 (3,02)	-5,74 (3,02)	30	39,37 (5,90)	33,32 (3,02)	-7,07 (3,02)	1,33 [-3,20; 5,86] p=0,5647	0,08 [-0,43; 0,59]
andere	11	40,91 (5,99)	27,89 (2,90)	-12,50 (2,90)	11	38,27 (5,42)	28,22 (3,02)	-12,17 (3,02)	-0,33 [-7,86; 7,20] p=0,9309	-0,03 [-0,87; 0,80]
unbekannt	6	41,00 (3,95)	25,40 (4,52)	-14,99 (4,52)	8	43,25 (4,37)	35,41 (4,08)	-4,98 (4,08)	-10,01 [-19,86; -0,17] p=0,0463	-0,83 [-1,94; 0,29]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	81	40,10 (5,49)	28,76 (1,05)	-11,63 (1,05)	86	38,85 (5,73)	30,80 (1,03)	-9,58 (1,03)	-2,05 [-4,82; 0,73] p=0,1480	-0,21 [-0,52; 0,09]
35-54 Jahre	101	40,49 (6,13)	27,19 (0,92)	-13,19 (0,92)	104	41,53 (5,98)	31,97 (0,92)	-8,41 (0,92)	-4,78 [-7,26; -2,29] p=0,0002	-0,51 [-0,79; -0,23]
55+ Jahre	40	40,37 (4,35)	27,81 (1,49)	-12,58 (1,49)	34	41,00 (6,32)	29,94 (1,63)	-10,45 (1,63)	-2,13 [-6,41; 2,15] p=0,3279	-0,22 [-0,68; 0,24]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	54	40,50 (5,53)	22,93 (1,26)	-17,46 (1,26)	65	40,63 (6,53)	28,03 (1,16)	-12,36 (1,16)	-5,10 [-8,46; -1,75] p=0,0029	-0,55 [-0,91; -0,18]
Europa	117	40,51 (5,81)	28,28 (0,87)	-12,11 (0,87)	106	41,16 (5,71)	32,16 (0,91)	-8,23 (0,91)	-3,88 [-6,34; -1,42] p=0,0021	-0,41 [-0,68; -0,15]
Asien	26	41,50 (5,09)	33,29 (1,88)	-7,10 (1,88)	27	39,30 (6,00)	32,22 (1,85)	-8,16 (1,85)	1,06 [-3,98; 6,11] p=0,6798	0,11 [-0,43; 0,65]
Südamerika	25	37,84 (4,73)	27,74 (1,92)	-12,65 (1,92)	26	38,07 (5,70)	30,90 (1,87)	-9,49 (1,87)	-3,16 [-8,27; 1,95] p=0,2251	-0,32 [-0,88; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	126	36,40 (3,31)	24,81 (0,88)	-11,63 (0,84)	117	35,94 (3,93)	26,80 (0,90)	-9,01 (0,87)	-2,62 [-4,87; -0,36] p=0,0234	-0,28 [-0,53; -0,02]
> Median	96	45,55 (3,25)	31,72 (1,00)	-13,76 (0,96)	107	45,35 (3,64)	35,96 (0,94)	-9,28 (0,90)	-4,47 [-6,97; -1,98] p=0,0005	-0,48 [-0,76; -0,20]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	102	40,74 (5,92)	NA (NA)	NA (NA)	108	40,63 (6,13)	NA (NA)	NA (NA)	-3,21 [-5,63; -0,80] p=0,0093	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	120	39,97 (5,29)	NA (NA)	NA (NA)	116	40,21 (5,98)	NA (NA)	NA (NA)	-3,51 [-5,82; -1,20] p=0,0030	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	140	40,23 (5,94)	28,04 (0,77)	-12,35 (0,77)	140	40,51 (6,21)	31,76 (0,78)	-8,63 (0,78)	-3,72 [-5,85; -1,59] p=0,0006	-0,40 [-0,64; -0,17]
nein	81	40,54 (4,97)	27,37 (1,05)	-13,02 (1,05)	84	40,25 (5,79)	30,26 (1,02)	-10,14 (1,02)	-2,88 [-5,67; -0,09] p=0,0428	-0,31 [-0,61; 0,00]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	39,87 (6,11)	27,58 (1,14)	-12,81 (1,14)	55	40,98 (5,72)	31,54 (1,26)	-8,84 (1,26)	-3,97 [-7,26; -0,67] p=0,0183	-0,42 [-0,78; -0,06]
nein	155	40,53 (5,37)	27,95 (0,75)	-12,44 (0,75)	169	40,23 (6,15)	31,09 (0,73)	-9,30 (0,73)	-3,14 [-5,15; -1,14] p=0,0022	-0,33 [-0,55; -0,12]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-25: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2(SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	221	40,33 (5,60)	24,58 (0,71)	-15,80 (0,71)	222	40,41 (6,04)	28,18 (0,71)	-12,21 (0,71)	-3,59 [-5,51; -1,67] p=0,0003	-0,34 [-0,53; -0,15]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	91	39,55 (5,24)	23,76 (1,12)	-16,63 (1,12)	83	39,74 (5,84)	27,96 (1,17)	-12,43 (1,17)	-4,19 [-7,31; -1,07] p=0,0086	-0,39 [-0,69; -0,09]
weiblich	130	40,86 (5,79)	25,15 (0,92)	-15,24 (0,92)	139	40,82 (6,15)	28,28 (0,89)	-12,11 (0,89)	-3,14 [-5,62; -0,66] p=0,0134	-0,30 [-0,54; -0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	165	40,31 (5,73)	23,93 (0,97)	-16,46 (0,97)	158	40,70 (6,08)	27,10 (0,98)	-13,28 (0,98)	-3,18 [-5,44; -0,92] p=0,0059	-0,26 [-0,47; -0,04]
schwarz	10	37,17 (3,16)	20,08 (3,36)	-20,31 (3,36)	15	39,53 (6,85)	31,69 (2,84)	-8,70 (2,84)	-11,60 [-19,84; -3,37] p=0,0059	-1,04 [-1,89; -0,18]
Asien	29	41,38 (5,51)	29,72 (3,17)	-10,67 (3,17)	30	39,37 (5,90)	31,89 (3,17)	-8,50 (3,17)	-2,17 [-7,43; 3,10] p=0,4183	-0,12 [-0,64; 0,39]
andere	11	40,91 (5,99)	26,34 (3,30)	-14,05 (3,30)	11	38,27 (5,42)	23,76 (3,41)	-16,63 (3,41)	2,58 [-6,14; 11,29] p=0,5613	0,22 [-0,62; 1,06]
unbekannt	6	41,00 (3,95)	17,06 (5,00)	-23,32 (5,00)	8	43,25 (4,37)	31,41 (4,48)	-8,98 (4,48)	-14,35 [-25,65; -3,04] p=0,0130	-1,07 [-2,23; 0,08]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Alter										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
18-34 Jahre	81	40,10 (5,49)	25,66 (1,20)	-14,73 (1,20)	85	38,85 (5,73)	28,26 (1,17)	-12,13 (1,17)	-2,61 [-5,80; 0,58] p=0,1090	-0,24 [-0,55; 0,06]
35-54 Jahre	100	40,49 (6,13)	24,00 (1,05)	-16,38 (1,05)	104	41,53 (5,98)	28,52 (1,05)	-11,87 (1,05)	-4,52 [-7,38; -1,66] p=0,0021	-0,42 [-0,70; -0,15]
55+ Jahre	40	40,37 (4,35)	24,08 (1,69)	-16,30 (1,69)	33	41,00 (6,32)	26,88 (1,87)	-13,51 (1,87)	-2,80 [-7,70; 2,11] p=0,2631	-0,26 [-0,72; 0,20]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	56	40,50 (5,53)	19,04 (1,44)	-21,34 (1,44)	64	40,63 (6,53)	25,69 (1,35)	-14,70 (1,35)	-6,65 [-10,53; -2,77] p=0,0008	-0,61 [-0,98; -0,24]
Europa	114	40,51 (5,81)	25,69 (1,01)	-14,70 (1,01)	105	41,16 (5,71)	28,98 (1,06)	-11,41 (1,06)	-3,29 [-6,16; -0,42] p=0,0250	-0,30 [-0,57; -0,04]
Asien	26	41,50 (5,09)	28,44 (2,17)	-11,95 (2,17)	27	39,30 (6,00)	30,89 (2,14)	-9,50 (2,14)	-2,45 [-8,32; 3,41] p=0,4118	-0,22 [-0,76; 0,32]
Südamerika	25	37,84 (4,73)	24,50 (2,22)	-15,89 (2,22)	26	38,07 (5,70)	24,85 (2,15)	-15,54 (2,15)	-0,35 [-6,28; 5,59] p=0,9081	-0,03 [-0,58; 0,52]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	126	36,40 (3,31)	22,45 (0,99)	-13,97 (0,96)	117	35,94 (3,93)	24,41 (1,02)	-11,41 (0,99)	-2,57 [-5,17; 0,03] p=0,0530	-0,24 [-0,49; 0,01]
> Median	95	45,55 (3,25)	27,28 (1,13)	-18,19 (1,09)	105	45,35 (3,64)	32,22 (1,07)	-13,04 (1,03)	-5,16 [-8,03; -2,28] p=0,0005	-0,48 [-0,77; -0,20]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	102	40,74 (5,92)	NA (NA)	NA (NA)	105	40,63 (6,13)	NA (NA)	NA (NA)	-3,83 [-6,61; -1,04] p=0,0072	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	119	39,97 (5,29)	NA (NA)	NA (NA)	117	40,21 (5,98)	NA (NA)	NA (NA)	-3,36 [-6,00; -0,71] p=0,0130	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	141	40,23 (5,94)	24,47 (0,88)	-15,92 (0,88)	139	40,51 (6,21)	29,02 (0,89)	-11,38 (0,89)	-4,54 [-6,97; -2,11] p=0,0003	-0,43 [-0,67; -0,20]
nein	79	40,54 (4,97)	24,60 (1,20)	-15,80 (1,20)	83	40,25 (5,79)	26,73 (1,16)	-13,67 (1,16)	-2,13 [-5,33; 1,07] p=0,1909	-0,20 [-0,51; 0,11]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	39,87 (6,11)	24,18 (1,30)	-16,21 (1,30)	54	40,98 (5,72)	28,89 (1,44)	-11,50 (1,44)	-4,71 [-8,47; -0,95] p=0,0143	-0,44 [-0,81; -0,08]
nein	154	40,53 (5,37)	24,75 (0,85)	-15,64 (0,85)	168	40,23 (6,15)	27,92 (0,82)	-12,47 (0,82)	-3,17 [-5,46; -0,88] p=0,0068	-0,30 [-0,52; -0,08]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-26: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	216	40,33 (5,60)	22,46 (0,74)	-17,93 (0,74)	221	40,41 (6,04)	25,63 (0,74)	-14,76 (0,74)	-3,17 [-5,20; -1,15] p=0,0022	-0,29 [-0,48; -0,10]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	88	39,55 (5,24)	22,24 (1,18)	-18,15 (1,18)	83	39,74 (5,84)	26,20 (1,23)	-14,19 (1,23)	-3,96 [-7,25; -0,66] p=0,0186	-0,35 [-0,66; -0,05]
weiblich	128	40,86 (5,79)	22,61 (0,97)	-17,78 (0,97)	138	40,82 (6,15)	25,27 (0,94)	-15,12 (0,94)	-2,66 [-5,28; -0,04] p=0,0465	-0,24 [-0,48; 0,00]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	162	40,31 (5,73)	21,65 (1,00)	-18,74 (1,00)	158	40,70 (6,08)	25,07 (1,02)	-15,32 (1,02)	-3,42 [-5,80; -1,03] p=0,0051	-0,27 [-0,49; -0,05]
schwarz	11	37,17 (3,16)	20,58 (3,46)	-19,80 (3,46)	14	39,53 (6,85)	24,86 (3,01)	-15,53 (3,01)	-4,28 [-12,91; 4,35] p=0,3300	-0,36 [-1,16; 0,43]
Asien	27	41,38 (5,51)	26,66 (3,27)	-13,73 (3,27)	30	39,37 (5,90)	28,45 (3,23)	-11,93 (3,23)	-1,80 [-7,39; 3,80] p=0,5282	-0,10 [-0,62; 0,42]
andere	10	40,91 (5,99)	27,34 (3,50)	-13,05 (3,50)	11	38,27 (5,42)	19,94 (3,56)	-20,44 (3,56)	7,40 [-1,85; 16,64] p=0,1165	0,62 [-0,26; 1,50]
unbekannt	6	41,00 (3,95)	14,06 (5,19)	-26,32 (5,19)	8	43,25 (4,37)	31,66 (4,64)	-8,73 (4,64)	-17,60 [-29,47; -5,72] p=0,0038	-1,27 [-2,47; -0,08]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Alter										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
18-34 Jahre	78	40,10 (5,49)	22,99 (1,27)	-17,39 (1,27)	85	38,85 (5,73)	25,30 (1,23)	-15,08 (1,23)	-2,31 [-5,68; 1,06] p=0,1782	-0,20 [-0,51; 0,10]
35-54 Jahre	99	40,49 (6,13)	22,03 (1,11)	-18,36 (1,11)	103	41,53 (5,98)	26,29 (1,10)	-14,10 (1,10)	-4,26 [-7,28; -1,24] p=0,0057	-0,38 [-0,66; -0,10]
55+ Jahre	39	40,37 (4,35)	22,66 (1,79)	-17,72 (1,79)	33	41,00 (6,32)	24,40 (1,96)	-15,99 (1,96)	-1,73 [-6,90; 3,43] p=0,5102	-0,15 [-0,62; 0,31]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	40,50 (5,53)	16,68 (1,52)	-23,71 (1,52)	63	40,63 (6,53)	23,18 (1,42)	-17,21 (1,42)	-6,50 [-10,58; -2,43] p=0,0018	-0,57 [-0,94; -0,21]
Europa	111	40,51 (5,81)	23,61 (1,07)	-16,78 (1,07)	105	41,16 (5,71)	26,72 (1,11)	-13,67 (1,11)	-3,12 [-6,13; -0,10] p=0,0429	-0,28 [-0,54; -0,01]
Asien	25	41,50 (5,09)	25,57 (2,29)	-14,82 (2,29)	27	39,30 (6,00)	28,08 (2,23)	-12,31 (2,23)	-2,51 [-8,67; 3,65] p=0,4237	-0,21 [-0,76; 0,33]
Südamerika	25	37,84 (4,73)	23,66 (2,32)	-16,73 (2,32)	26	38,07 (5,70)	21,39 (2,25)	-19,00 (2,25)	2,27 [-3,94; 8,49] p=0,4725	0,19 [-0,36; 0,74]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	121	36,40 (3,31)	20,39 (1,03)	-16,04 (1,02)	115	35,94 (3,93)	22,02 (1,06)	-13,79 (1,05)	-2,25 [-5,02; 0,52] p=0,1111	-0,20 [-0,46; 0,06]
> Median	95	45,55 (3,25)	25,08 (1,17)	-20,39 (1,15)	106	45,35 (3,64)	29,49 (1,10)	-15,75 (1,09)	-4,64 [-7,68; -1,60] p=0,0029	-0,41 [-0,69; -0,13]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	99	40,74 (5,92)	NA (NA)	NA (NA)	107	40,63 (6,13)	NA (NA)	NA (NA)	-3,56 [-6,50; -0,62] p=0,0178	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	117	39,97 (5,29)	NA (NA)	NA (NA)	114	40,21 (5,98)	NA (NA)	NA (NA)	-2,82 [-5,62; -0,03] p=0,0477	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	139	40,23 (5,94)	21,84 (0,92)	-18,56 (0,92)	138	40,51 (6,21)	27,03 (0,93)	-13,37 (0,93)	-5,19 [-7,73; -2,65] p<0,0001	-0,48 [-0,71; -0,24]
nein	76	40,54 (4,97)	23,38 (1,26)	-17,01 (1,26)	83	40,25 (5,79)	23,26 (1,20)	-17,14 (1,20)	0,13 [-3,22; 3,48] p=0,9401	0,01 [-0,30; 0,32]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	39,87 (6,11)	20,60 (1,36)	-19,79 (1,36)	54	40,98 (5,72)	26,37 (1,50)	-14,01 (1,50)	-5,77 [-9,71; -1,83] p=0,0042	-0,52 [-0,88; -0,15]
nein	149	40,53 (5,37)	23,29 (0,89)	-17,10 (0,89)	167	40,23 (6,15)	25,37 (0,86)	-15,02 (0,86)	-2,08 [-4,49; 0,33] p=0,0902	-0,19 [-0,41; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-27: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	203	40,33 (5,60)	20,93 (0,77)	-19,46 (0,77)	213	40,41 (6,04)	23,43 (0,76)	-16,96 (0,76)	-2,50 [-4,59; -0,41] p=0,0191	-0,23 [-0,42; -0,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	82	39,55 (5,24)	22,17 (1,22)	-18,22 (1,22)	79	39,74 (5,84)	22,68 (1,26)	-17,70 (1,26)	-0,52 [-3,91; 2,88] p=0,7642	-0,05 [-0,35; 0,26]
weiblich	121	40,86 (5,79)	20,08 (1,00)	-20,31 (1,00)	134	40,82 (6,15)	23,86 (0,96)	-16,52 (0,96)	-3,78 [-6,47; -1,09] p=0,0060	-0,34 [-0,59; -0,09]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	149	40,31 (5,73)	20,83 (1,03)	-19,56 (1,03)	153	40,70 (6,08)	22,95 (1,04)	-17,44 (1,04)	-2,12 [-4,58; 0,33] p=0,0900	-0,17 [-0,39; 0,06]
schwarz	11	37,17 (3,16)	16,49 (3,51)	-23,89 (3,51)	13	39,53 (6,85)	23,29 (3,13)	-17,10 (3,13)	-6,80 [-15,66; 2,06] p=0,1323	-0,57 [-1,40; 0,25]
Asien	27	41,38 (5,51)	25,07 (3,31)	-15,31 (3,31)	29	39,37 (5,90)	24,81 (3,26)	-15,57 (3,26)	0,26 [-5,47; 5,99] p=0,9290	0,01 [-0,51; 0,54]
andere	10	40,91 (5,99)	19,95 (3,55)	-20,44 (3,55)	11	38,27 (5,42)	21,49 (3,61)	-18,90 (3,61)	-1,54 [-10,92; 7,85] p=0,7474	-0,13 [-0,98; 0,73]
unbekannt	6	41,00 (3,95)	9,23 (5,25)	-31,16 (5,25)	7	43,25 (4,37)	27,02 (4,78)	-13,36 (4,78)	-17,79 [-29,98; -5,61] p=0,0043	-1,30 [-2,54; -0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Alter										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
18-34 Jahre	73	40,10 (5,49)	21,05 (1,31)	-19,34 (1,31)	84	38,85 (5,73)	23,97 (1,25)	-16,42 (1,25)	-2,92 [-6,38; 0,53] p=0,0970	-0,26 [-0,57; 0,06]
35-54 Jahre	93	40,49 (6,13)	20,82 (1,14)	-19,57 (1,14)	97	41,53 (5,98)	23,88 (1,14)	-16,50 (1,14)	-3,07 [-6,18; 0,04] p=0,0530	-0,28 [-0,56; 0,01]
55+ Jahre	37	40,37 (4,35)	21,14 (1,83)	-19,25 (1,83)	32	41,00 (6,32)	20,59 (2,00)	-19,80 (2,00)	0,55 [-4,74; 5,84] p=0,8383	0,05 [-0,42; 0,52]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	49	40,50 (5,53)	14,42 (1,57)	-25,97 (1,57)	60	40,63 (6,53)	22,38 (1,45)	-18,01 (1,45)	-7,96 [-12,17; -3,76] p=0,0002	-0,71 [-1,10; -0,32]
Europa	106	40,51 (5,81)	22,76 (1,09)	-17,62 (1,09)	101	41,16 (5,71)	23,67 (1,13)	-16,72 (1,13)	-0,91 [-3,99; 2,18] p=0,5637	-0,08 [-0,35; 0,19]
Asien	25	41,50 (5,09)	23,82 (2,32)	-16,57 (2,32)	26	39,30 (6,00)	23,15 (2,27)	-17,23 (2,27)	0,66 [-5,61; 6,93] p=0,8356	0,06 [-0,49; 0,61]
Südamerika	23	37,84 (4,73)	20,67 (2,38)	-19,72 (2,38)	26	38,07 (5,70)	22,07 (2,28)	-18,32 (2,28)	-1,41 [-7,75; 4,94] p=0,6636	-0,12 [-0,68; 0,44]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	115	36,40 (3,31)	19,62 (1,05)	-16,80 (1,06)	112	35,94 (3,93)	20,67 (1,07)	-15,14 (1,08)	-1,67 [-4,54; 1,21] p=0,2557	-0,15 [-0,41; 0,11]
> Median	88	45,55 (3,25)	22,56 (1,19)	-22,92 (1,20)	101	45,35 (3,64)	26,32 (1,11)	-18,89 (1,13)	-4,03 [-7,20; -0,85] p=0,0130	-0,35 [-0,64; -0,07]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	94	40,74 (5,92)	NA (NA)	NA (NA)	104	40,63 (6,13)	NA (NA)	NA (NA)	-2,51 [-5,55; 0,52] p=0,1043	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	109	39,97 (5,29)	NA (NA)	NA (NA)	109	40,21 (5,98)	NA (NA)	NA (NA)	-2,49 [-5,38; 0,40] p=0,0915	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	131	40,23 (5,94)	20,40 (0,95)	-19,99 (0,95)	132	40,51 (6,21)	25,23 (0,95)	-15,17 (0,95)	-4,83 [-7,44; -2,22] p=0,0003	-0,44 [-0,69; -0,20]
nein	71	40,54 (4,97)	21,67 (1,30)	-18,73 (1,30)	81	40,25 (5,79)	20,39 (1,23)	-20,01 (1,23)	1,28 [-2,16; 4,73] p=0,4650	0,12 [-0,20; 0,43]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	62	39,87 (6,11)	20,85 (1,40)	-19,54 (1,40)	51	40,98 (5,72)	25,03 (1,55)	-15,35 (1,55)	-4,18 [-8,26; -0,10] p=0,0445	-0,37 [-0,75; 0,00]
nein	141	40,53 (5,37)	20,96 (0,93)	-19,43 (0,93)	162	40,23 (6,15)	22,90 (0,88)	-17,49 (0,88)	-1,94 [-4,42; 0,55] p=0,1265	-0,17 [-0,40; 0,05]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-28: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	195	40,33 (5,60)	19,30 (0,77)	-21,09 (0,77)	202	40,41 (6,04)	21,68 (0,76)	-18,71 (0,76)	-2,38 [-4,47; -0,30] p=0,0251	-0,22 [-0,42; -0,02]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	78	39,55 (5,24)	19,78 (1,22)	-20,61 (1,22)	72	39,74 (5,84)	20,61 (1,26)	-19,78 (1,26)	-0,83 [-4,22; 2,57] p=0,6319	-0,08 [-0,40; 0,24]
weiblich	117	40,86 (5,79)	18,97 (1,00)	-21,42 (1,00)	130	40,82 (6,15)	22,33 (0,95)	-18,06 (0,95)	-3,37 [-6,05; -0,69] p=0,0139	-0,31 [-0,56; -0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	143	40,31 (5,73)	18,79 (1,03)	-21,60 (1,03)	146	40,70 (6,08)	20,78 (1,04)	-19,60 (1,04)	-1,99 [-4,44; 0,46] p=0,1110	-0,16 [-0,39; 0,07]
schwarz	11	37,17 (3,16)	18,04 (3,48)	-22,35 (3,48)	10	39,53 (6,85)	22,85 (3,24)	-17,53 (3,24)	-4,82 [-13,79; 4,16] p=0,2919	-0,42 [-1,29; 0,45]
Asien	26	41,38 (5,51)	23,60 (3,31)	-16,79 (3,31)	29	39,37 (5,90)	24,45 (3,25)	-15,94 (3,25)	-0,85 [-6,55; 4,85] p=0,7697	-0,05 [-0,58; 0,48]
andere	9	40,91 (5,99)	18,95 (3,58)	-21,44 (3,58)	10	38,27 (5,42)	19,60 (3,63)	-20,79 (3,63)	-0,65 [-10,11; 8,81] p=0,8924	-0,06 [-0,96; 0,84]
unbekannt	6	41,00 (3,95)	10,06 (5,21)	-30,32 (5,21)	7	43,25 (4,37)	27,02 (4,74)	-13,37 (4,74)	-16,96 [-29,02; -4,89] p=0,0060	-1,25 [-2,48; -0,02]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Alter										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
18-34 Jahre	67	40,10 (5,49)	19,89 (1,31)	-20,50 (1,31)	82	38,85 (5,73)	22,19 (1,24)	-18,20 (1,24)	-2,30 [-5,75; 1,14] p=0,1899	-0,21 [-0,53; 0,12]
35-54 Jahre	92	40,49 (6,13)	18,45 (1,13)	-21,93 (1,13)	89	41,53 (5,98)	21,69 (1,14)	-18,70 (1,14)	-3,23 [-6,34; -0,13] p=0,0411	-0,30 [-0,59; 0,00]
55+ Jahre	36	40,37 (4,35)	20,39 (1,82)	-20,00 (1,82)	31	41,00 (6,32)	20,19 (1,99)	-20,20 (1,99)	0,20 [-5,06; 5,46] p=0,9406	0,02 [-0,46; 0,50]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	44	40,50 (5,53)	15,08 (1,58)	-25,31 (1,58)	57	40,63 (6,53)	20,66 (1,44)	-19,73 (1,44)	-5,58 [-9,78; -1,38] p=0,0094	-0,52 [-0,92; -0,12]
Europa	105	40,51 (5,81)	19,84 (1,08)	-20,55 (1,08)	96	41,16 (5,71)	22,10 (1,12)	-18,29 (1,12)	-2,26 [-5,31; 0,80] p=0,1475	-0,20 [-0,48; 0,07]
Asien	24	41,50 (5,09)	22,33 (2,30)	-18,05 (2,30)	26	39,30 (6,00)	22,37 (2,25)	-18,02 (2,25)	-0,04 [-6,24; 6,17] p=0,9904	0,00 [-0,56; 0,55]
Südamerika	22	37,84 (4,73)	20,12 (2,36)	-20,27 (2,36)	23	38,07 (5,70)	18,68 (2,29)	-21,71 (2,29)	1,44 [-4,88; 7,77] p=0,6540	0,13 [-0,46; 0,71]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	111	36,40 (3,31)	18,08 (1,04)	-18,34 (1,05)	104	35,94 (3,93)	19,78 (1,07)	-16,05 (1,07)	-2,29 [-5,14; 0,56] p=0,1151	-0,21 [-0,48; 0,06]
> Median	84	45,55 (3,25)	20,82 (1,19)	-24,67 (1,19)	98	45,35 (3,64)	23,66 (1,11)	-21,55 (1,11)	-3,12 [-6,25; 0,01] p=0,0510	-0,28 [-0,58; 0,01]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	88	40,74 (5,92)	NA (NA)	NA (NA)	98	40,63 (6,13)	NA (NA)	NA (NA)	-2,41 [-5,43; 0,62] p=0,1189	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	107	39,97 (5,29)	NA (NA)	NA (NA)	104	40,21 (5,98)	NA (NA)	NA (NA)	-2,42 [-5,29; 0,45] p=0,0981	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	125	40,23 (5,94)	18,68 (0,95)	-21,71 (0,95)	128	40,51 (6,21)	22,58 (0,95)	-17,82 (0,95)	-3,90 [-6,51; -1,29] p=0,0035	-0,36 [-0,61; -0,12]
nein	69	40,54 (4,97)	20,08 (1,30)	-20,32 (1,30)	74	40,25 (5,79)	20,18 (1,24)	-20,22 (1,24)	-0,10 [-3,56; 3,37] p=0,9560	-0,01 [-0,34; 0,32]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	60	39,87 (6,11)	18,14 (1,39)	-22,25 (1,39)	50	40,98 (5,72)	23,18 (1,54)	-17,21 (1,54)	-5,04 [-9,08; -1,00] p=0,0147	-0,46 [-0,84; -0,08]
nein	135	40,53 (5,37)	19,81 (0,92)	-20,58 (0,92)	152	40,23 (6,15)	21,18 (0,88)	-19,21 (0,88)	-1,37 [-3,85; 1,11] p=0,2781	-0,13 [-0,36; 0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-29: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	196	15,35 (4,24)	8,28 (0,45)	-7,35 (0,45)	194	15,76 (4,28)	9,29 (0,45)	-6,33 (0,45)	-1,01 [-2,23; 0,21] p=0,1028	-0,16 [-0,36; 0,04]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	78	15,00 (4,73)	8,81 (0,72)	-6,82 (0,72)	73	15,58 (4,57)	8,27 (0,74)	-7,36 (0,74)	0,54 [-1,45; 2,53] p=0,5934	0,08 [-0,23; 0,40]
weiblich	118	15,58 (3,88)	7,92 (0,58)	-7,71 (0,58)	121	15,87 (4,10)	9,89 (0,56)	-5,74 (0,56)	-1,97 [-3,52; -0,41] p=0,0133	-0,31 [-0,57; -0,06]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	143	15,41 (4,21)	7,82 (0,66)	-7,80 (0,66)	137	15,67 (4,34)	8,74 (0,67)	-6,89 (0,67)	-0,91 [-2,35; 0,53] p=0,2130	-0,12 [-0,35; 0,12]
schwarz	11	11,58 (6,26)	7,84 (2,06)	-7,79 (2,06)	13	15,87 (3,81)	7,83 (1,83)	-7,79 (1,83)	0,01 [-5,08; 5,10] p=0,9974	0,00 [-0,80; 0,80]
Asien	26	15,82 (3,35)	10,11 (2,37)	-5,51 (2,37)	28	16,33 (4,43)	12,01 (2,32)	-3,61 (2,32)	-1,90 [-5,18; 1,39] p=0,2569	-0,15 [-0,69; 0,38]
andere	10	16,55 (3,05)	10,75 (2,09)	-4,88 (2,09)	8	14,36 (4,76)	8,53 (2,31)	-7,09 (2,31)	2,21 [-3,45; 7,87] p=0,4427	0,32 [-0,62; 1,26]
unbekannt	6	16,67 (2,94)	5,69 (3,34)	-9,94 (3,34)	8	17,13 (2,47)	11,87 (3,07)	-3,75 (3,07)	-6,19 [-13,12; 0,75] p=0,0802	-0,68 [-1,78; 0,42]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Alter										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
18-34 Jahre	68	15,78 (3,84)	8,97 (0,77)	-6,66 (0,77)	76	15,43 (4,56)	10,65 (0,74)	-4,98 (0,74)	-1,68 [-3,69; 0,32] p=0,1001	-0,26 [-0,59; 0,07]
35-54 Jahre	89	15,10 (4,63)	8,01 (0,66)	-7,62 (0,66)	89	15,88 (4,09)	9,19 (0,67)	-6,44 (0,67)	-1,18 [-2,98; 0,62] p=0,1980	-0,19 [-0,48; 0,11]
55+ Jahre	39	15,14 (4,00)	7,67 (1,04)	-7,95 (1,04)	29	16,24 (4,17)	5,89 (1,18)	-9,73 (1,18)	1,78 [-1,28; 4,83] p=0,2534	0,27 [-0,21; 0,76]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	49	14,97 (5,03)	7,61 (0,86)	-8,02 (0,86)	52	15,52 (4,67)	8,52 (0,83)	-7,11 (0,83)	-0,91 [-3,26; 1,45] p=0,4487	-0,15 [-0,54; 0,24]
Europa	99	15,56 (3,96)	8,16 (0,61)	-7,46 (0,61)	93	16,05 (4,05)	9,08 (0,63)	-6,54 (0,63)	-0,92 [-2,65; 0,81] p=0,2955	-0,15 [-0,43; 0,13]
Asien	24	15,85 (3,33)	9,36 (1,28)	-6,26 (1,28)	26	16,33 (4,57)	11,06 (1,26)	-4,57 (1,26)	-1,69 [-5,12; 1,74] p=0,3323	-0,26 [-0,82; 0,30]
Südamerika	24	14,76 (4,42)	9,34 (1,31)	-6,29 (1,31)	23	14,63 (3,85)	7,88 (1,30)	-7,75 (1,30)	1,46 [-2,05; 4,97] p=0,4145	0,23 [-0,35; 0,80]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	113	14,93 (4,28)	8,45 (0,65)	-6,91 (0,65)	102	15,02 (4,73)	9,54 (0,67)	-5,81 (0,67)	-1,10 [-2,84; 0,64] p=0,2144	-0,16 [-0,43; 0,11]
> Median	82	15,94 (4,16)	8,29 (0,75)	-8,07 (0,74)	92	16,57 (3,57)	9,38 (0,70)	-7,22 (0,70)	-0,85 [-2,80; 1,09] p=0,3892	-0,13 [-0,42; 0,17]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	89	14,98 (4,63)	NA (NA)	NA (NA)	96	15,98 (4,20)	NA (NA)	NA (NA)	-0,85 [-2,62; 0,91] p=0,3436	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	107	15,66 (3,88)	NA (NA)	NA (NA)	98	15,55 (4,35)	NA (NA)	NA (NA)	-1,20 [-2,89; 0,49] p=0,1638	NA [NA; NA]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	125	15,58 (4,18)	8,56 (0,56)	-7,07 (0,56)	123	16,44 (3,93)	9,70 (0,57)	-5,92 (0,57)	-1,15 [-2,70; 0,40] p=0,1452	-0,18 [-0,43; 0,07]
nein	70	14,94 (4,38)	7,67 (0,77)	-7,96 (0,77)	71	14,62 (4,61)	8,57 (0,75)	-7,06 (0,75)	-0,90 [-2,96; 1,16] p=0,3896	-0,14 [-0,47; 0,19]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	61	15,07 (4,24)	8,09 (0,82)	-7,53 (0,82)	47	15,40 (5,05)	10,03 (0,92)	-5,59 (0,92)	-1,94 [-4,34; 0,46] p=0,1123	-0,30 [-0,68; 0,08]
nein	135	15,46 (4,25)	8,35 (0,54)	-7,28 (0,54)	147	15,88 (4,00)	9,03 (0,53)	-6,59 (0,53)	-0,69 [-2,14; 0,77] p=0,3536	-0,11 [-0,34; 0,13]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-30: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	162	15,35 (4,24)	7,44 (0,49)	-8,13 (0,49)	165	15,76 (4,28)	8,10 (0,49)	-7,48 (0,49)	-0,65 [-1,98; 0,67] p=0,3309	-0,10 [-0,32; 0,11]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	64	15,00 (4,73)	7,56 (0,78)	-8,02 (0,78)	61	15,58 (4,57)	7,34 (0,81)	-8,23 (0,81)	0,22 [-1,95; 2,38] p=0,8449	0,03 [-0,32; 0,38]
weiblich	98	15,58 (3,88)	7,35 (0,63)	-8,23 (0,63)	104	15,87 (4,10)	8,52 (0,61)	-7,06 (0,61)	-1,17 [-2,85; 0,52] p=0,1737	-0,19 [-0,47; 0,09]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	119	15,41 (4,21)	6,96 (0,68)	-8,61 (0,68)	116	15,67 (4,34)	7,73 (0,69)	-7,85 (0,69)	-0,76 [-2,30; 0,78] p=0,3314	-0,10 [-0,36; 0,15]
schwarz	8	11,58 (6,26)	8,72 (2,19)	-6,86 (2,19)	8	15,87 (3,81)	4,26 (2,10)	-11,31 (2,10)	4,45 [-1,26; 10,17] p=0,1262	0,69 [-0,32; 1,71]
Asien	21	15,82 (3,35)	10,10 (2,40)	-5,48 (2,40)	26	16,33 (4,43)	9,92 (2,28)	-5,65 (2,28)	0,17 [-3,30; 3,65] p=0,9223	0,01 [-0,56; 0,59]
andere	9	16,55 (3,05)	7,89 (2,14)	-7,68 (2,14)	8	14,36 (4,76)	7,46 (2,36)	-8,11 (2,36)	0,43 [-5,45; 6,31] p=0,8856	0,06 [-0,89; 1,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
unbekannt	5	16,67 (2,94)	2,38 (3,31)	-13,20 (3,31)	7	17,13 (2,47)	13,03 (3,01)	-2,54 (3,01)	-10,66 [-17,89; - 3,43] p=0,0040	-1,27 [-2,58; 0,03]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	55	15,78 (3,84)	8,24 (0,84)	-7,33 (0,84)	62	15,43 (4,56)	8,53 (0,80)	-7,05 (0,80)	-0,29 [-2,48; 1,91] p=0,7979	-0,05 [-0,41; 0,32]
35-54 Jahre	74	15,10 (4,63)	6,45 (0,72)	-9,12 (0,72)	77	15,88 (4,09)	8,53 (0,72)	-7,05 (0,72)	-2,08 [-4,03; -0,12] p=0,0373	-0,33 [-0,65; -0,01]
55+ Jahre	33	15,14 (4,00)	8,34 (1,10)	-7,23 (1,10)	26	16,24 (4,17)	5,54 (1,25)	-10,03 (1,25)	2,80 [-0,43; 6,04] p=0,0895	0,44 [-0,09; 0,96]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	34	14,97 (5,03)	8,22 (1,00)	-7,35 (1,00)	39	15,52 (4,67)	7,58 (0,94)	-8,00 (0,94)	0,65 [-2,05; 3,34] p=0,6382	0,11 [-0,35; 0,57]
Europa	84	15,56 (3,96)	6,77 (0,66)	-8,81 (0,66)	79	16,05 (4,05)	7,82 (0,68)	-7,76 (0,68)	-1,05 [-2,92; 0,82] p=0,2708	-0,17 [-0,48; 0,14]
Asien	21	15,85 (3,33)	9,48 (1,37)	-6,10 (1,37)	24	16,33 (4,57)	9,23 (1,31)	-6,35 (1,31)	0,25 [-3,38; 3,89] p=0,8924	0,04 [-0,55; 0,62]
Südamerika	23	14,76 (4,42)	6,94 (1,34)	-8,63 (1,34)	23	14,63 (3,85)	6,90 (1,33)	-8,68 (1,33)	0,04 [-3,58; 3,66] p=0,9813	0,01 [-0,57; 0,58]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	95	14,93 (4,28)	7,32 (0,67)	-8,00 (0,70)	84	15,02 (4,73)	8,34 (0,70)	-6,90 (0,74)	-1,09 [-3,01; 0,83] p=0,2630	-0,16 [-0,45; 0,13]
> Median	66	15,94 (4,16)	7,76 (0,79)	-8,47 (0,83)	81	16,57 (3,57)	8,18 (0,72)	-8,34 (0,76)	-0,12 [-2,28; 2,03] p=0,9091	-0,02 [-0,34; 0,31]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	75	14,98 (4,63)	NA (NA)	NA (NA)	80	15,98 (4,20)	NA (NA)	NA (NA)	-1,07 [-2,98; 0,85] p=0,2730	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	87	15,66 (3,88)	NA (NA)	NA (NA)	85	15,55 (4,35)	NA (NA)	NA (NA)	-0,29 [-2,12; 1,54] p=0,7553	NA [NA; NA]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	103	15,58 (4,18)	7,51 (0,61)	-8,07 (0,61)	100	16,44 (3,93)	8,18 (0,62)	-7,39 (0,62)	-0,68 [-2,37; 1,02] p=0,4321	-0,11 [-0,38; 0,17]
nein	58	14,94 (4,38)	7,24 (0,83)	-8,34 (0,83)	65	14,62 (4,61)	7,90 (0,80)	-7,68 (0,80)	-0,67 [-2,87; 1,54] p=0,5528	-0,10 [-0,46; 0,25]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	50	15,07 (4,24)	6,34 (0,88)	-9,24 (0,88)	37	15,40 (5,05)	7,58 (1,01)	-7,99 (1,01)	-1,25 [-3,84; 1,35] p=0,3469	-0,20 [-0,63; 0,23]
nein	112	15,46 (4,25)	7,92 (0,59)	-7,65 (0,59)	128	15,88 (4,00)	8,22 (0,56)	-7,35 (0,56)	-0,30 [-1,87; 1,27] p=0,7065	-0,05 [-0,30; 0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-31: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	215	15,35 (4,24)	9,83 (0,41)	-5,80 (0,41)	216	15,76 (4,28)	10,55 (0,41)	-5,07 (0,41)	-0,73 [-1,83; 0,38] p=0,1958	-0,12 [-0,31; 0,07]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	88	15,00 (4,73)	10,98 (0,65)	-4,65 (0,65)	82	15,58 (4,57)	10,37 (0,68)	-5,26 (0,68)	0,61 [-1,19; 2,41] p=0,5071	0,10 [-0,20; 0,40]
weiblich	127	15,58 (3,88)	9,05 (0,53)	-6,58 (0,53)	134	15,87 (4,10)	10,64 (0,51)	-4,98 (0,51)	-1,60 [-3,02; -0,18] p=0,0271	-0,27 [-0,51; -0,02]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	159	15,41 (4,21)	9,84 (0,62)	-5,78 (0,62)	155	15,67 (4,34)	10,52 (0,63)	-5,10 (0,63)	-0,68 [-1,98; 0,62] p=0,3037	-0,09 [-0,31; 0,13]
schwarz	11	11,58 (6,26)	7,38 (1,95)	-8,24 (1,95)	14	15,87 (3,81)	9,50 (1,70)	-6,12 (1,70)	-2,12 [-6,85; 2,62] p=0,3802	-0,32 [-1,11; 0,48]
Asien	28	15,82 (3,35)	11,02 (2,32)	-4,61 (2,32)	29	16,33 (4,43)	11,15 (2,25)	-4,47 (2,25)	-0,14 [-3,15; 2,88] p=0,9286	-0,01 [-0,53; 0,51]
andere	11	16,55 (3,05)	10,78 (1,93)	-4,85 (1,93)	11	14,36 (4,76)	9,15 (2,03)	-6,47 (2,03)	1,63 [-3,33; 6,59] p=0,5193	0,24 [-0,60; 1,08]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
unbekannt	6	16,67 (2,94)	4,85 (3,22)	-10,77 (3,22)	7	17,13 (2,47)	11,53 (2,99)	-4,10 (2,99)	-6,67 [-13,32; - 0,03] p=0,0490	-0,79 [-1,94; 0,36]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	76	15,78 (3,84)	10,10 (0,71)	-5,52 (0,71)	85	15,43 (4,56)	11,51 (0,68)	-4,12 (0,68)	-1,40 [-3,23; 0,42] p=0,1321	-0,22 [-0,54; 0,09]
35-54 Jahre	98	15,10 (4,63)	9,69 (0,61)	-5,93 (0,61)	99	15,88 (4,09)	10,36 (0,61)	-5,27 (0,61)	-0,66 [-2,30; 0,98] p=0,4265	-0,11 [-0,39; 0,17]
55+ Jahre	41	15,14 (4,00)	9,64 (0,97)	-5,99 (0,97)	32	16,24 (4,17)	8,49 (1,09)	-7,13 (1,09)	1,14 [-1,67; 3,96] p=0,4252	0,18 [-0,28; 0,65]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	57	14,97 (5,03)	8,08 (0,78)	-7,54 (0,78)	61	15,52 (4,67)	9,07 (0,75)	-6,56 (0,75)	-0,98 [-3,12; 1,15] p=0,3654	-0,17 [-0,53; 0,20]
Europa	109	15,56 (3,96)	10,70 (0,57)	-4,93 (0,57)	102	16,05 (4,05)	11,34 (0,58)	-4,28 (0,58)	-0,64 [-2,24; 0,95] p=0,4279	-0,11 [-0,38; 0,16]
Asien	26	15,85 (3,33)	10,24 (1,20)	-5,39 (1,20)	26	16,33 (4,57)	10,21 (1,20)	-5,41 (1,20)	0,03 [-3,20; 3,25] p=0,9876	0,00 [-0,54; 0,55]
Südamerika	23	14,76 (4,42)	9,64 (1,26)	-5,99 (1,26)	27	14,63 (3,85)	9,08 (1,18)	-6,54 (1,18)	0,56 [-2,73; 3,84] p=0,7396	0,09 [-0,47; 0,65]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	122	14,93 (4,28)	9,65 (0,62)	-5,72 (0,59)	113	15,02 (4,73)	10,12 (0,64)	-5,24 (0,61)	-0,48 [-2,05; 1,09] p=0,5487	-0,07 [-0,33; 0,18]
> Median	92	15,94 (4,16)	10,26 (0,71)	-6,02 (0,67)	103	16,57 (3,57)	11,41 (0,66)	-5,24 (0,63)	-0,78 [-2,53; 0,96] p=0,3785	-0,12 [-0,40; 0,16]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	99	14,98 (4,63)	NA (NA)	NA (NA)	105	15,98 (4,20)	NA (NA)	NA (NA)	-0,13 [-1,72; 1,47] p=0,8766	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	116	15,66 (3,88)	NA (NA)	NA (NA)	111	15,55 (4,35)	NA (NA)	NA (NA)	-1,26 [-2,79; 0,26] p=0,1033	NA [NA; NA]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	139	15,58 (4,18)	9,50 (0,51)	-6,13 (0,51)	134	16,44 (3,93)	10,53 (0,52)	-5,10 (0,52)	-1,03 [-2,43; 0,37] p=0,1492	-0,17 [-0,41; 0,07]
nein	75	14,94 (4,38)	10,30 (0,71)	-5,33 (0,71)	82	14,62 (4,61)	10,57 (0,68)	-5,06 (0,68)	-0,27 [-2,13; 1,59] p=0,7781	-0,04 [-0,36; 0,27]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	65	15,07 (4,24)	9,20 (0,76)	-6,42 (0,76)	52	15,40 (5,05)	11,24 (0,84)	-4,39 (0,84)	-2,03 [-4,21; 0,14] p=0,0671	-0,33 [-0,70; 0,03]
nein	150	15,46 (4,25)	10,09 (0,49)	-5,53 (0,49)	164	15,88 (4,00)	10,31 (0,48)	-5,31 (0,48)	-0,22 [-1,54; 1,10] p=0,7412	-0,04 [-0,26; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-32: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	158/229 (69,0%)	0,26 [0,26; 0,30]	142/227 (62,6%)	0,46 [0,26; 0,79]	1,37 [0,91; 2,05] p=0,1267	1,12 [0,97; 1,29] p=0,1299	7,20% [-2,00%; 16,50%] p=0,1257	1,29 [1,03; 1,63] p=0,0259
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2273								
männlich	60/93 (64,5%)	0,66 [0,26; 0,79]	56/86 (65,1%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,32 [0,61; 2,85] p=0,4727	1,10 [0,84; 1,44] p=0,4732	6,40% [-11,10%; 23,80%] p=0,4751	1,07 [0,74; 1,54] p=0,7258
weiblich	98/136 (72,1%)	0,26 [0,26; 0,30]	86/141 (61,0%)	0,76 [0,26; 0,82]	1,93 [1,06; 3,52] p=0,0274	1,23 [1,02; 1,48] p=0,0288	14,00% [1,90%; 26,10%] p=0,0235	1,47 [1,10; 1,97] p=0,0094
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,9074								
weiß	119/171 (69,6%)	0,26 [0,26; 0,66]	107/163 (65,6%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,40 [0,87; 2,27] p=0,1548	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1620	8,00% [-3,10%; 19,00%] p=0,1588	1,22 [0,94; 1,59] p=0,1320
schwarz	8/12 (66,7%)	0,23 [0,23; NA]	10/15 (66,7%)	0,28 [0,26; 0,85]	0,45 [0,07; 2,87] p=0,3673	0,71 [0,33; 1,57] p=0,4019	-21,20% [-67,20%; 24,70%] p=0,3647	1,58 [0,62; 4,05] p=0,3364
Asien	18/29 (62,1%)	0,26 [0,26; 0,85]	16/30 (53,3%)	0,79 [0,26; NA]	1,24 [0,39; 3,90] p=0,7156	1,09 [0,68; 1,75] p=0,7115	5,30% [-22,70%; 33,20%] p=0,7121	1,36 [0,69; 2,68] p=0,3675
andere	8/11 (72,7%)	0,30 [0,23; NA]	5/11 (45,5%)	NA [0,26; NA]	3,75 [0,28; 51,12] p=0,3610	1,52 [0,65; 3,54] p=0,3363	23,20% [-20,00%; 66,50%] p=0,2923	1,66 [0,54; 5,07] p=0,3757
unbekannt	5/6 (83,3%)	0,28 [0,26; NA]	4/8 (50,0%)	0,82 [0,23; NA]	NA [NA; NA] p=0,1138	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1784	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143	1,99 [0,53; 7,52] p=0,3114

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6919								
18-34 Jahre	58/81 (71,6%)	0,26 [0,26; 0,66]	53/88 (60,2%)	0,79 [0,30; 0,82]	1,71 [0,78; 3,73] p=0,1800	1,20 [0,92; 1,55] p=0,1754	12,40% [-5,20%; 30,00%] p=0,1675	1,49 [1,02; 2,16] p=0,0374
35-54 Jahre	70/104 (67,3%)	0,26 [0,26; 0,79]	64/105 (61,0%)	0,30 [0,26; 0,82]	1,34 [0,66; 2,70] p=0,4074	1,11 [0,86; 1,42] p=0,4194	6,40% [-8,80%; 21,60%] p=0,4125	1,23 [0,87; 1,73] p=0,2396
55+ Jahre	30/44 (68,2%)	0,30 [0,26; 0,82]	25/34 (73,5%)	0,26 [0,26; 0,79]	4,00 [0,41; 38,62] p=0,1699	1,30 [0,91; 1,86] p=0,1507	20,00% [-7,00%; 47,00%] p=0,1464	1,01 [0,59; 1,73] p=0,9626
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6513								
Nordamerika	42/59 (71,2%)	0,26 [NA; NA]	43/65 (66,2%)	0,26 [0,26; 0,82]	1,32 [0,61; 2,85] p=0,4721	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4820	6,40% [-11,20%; 24,00%] p=0,4748	1,41 [0,92; 2,16] p=0,1117
Europa	82/119 (68,9%)	0,30 [0,26; 0,79]	64/107 (59,8%)	0,82 [0,30; 0,82]	1,65 [0,91; 2,98] p=0,0903	1,19 [0,97; 1,47] p=0,0952	11,50% [-1,70%; 24,60%] p=0,0879	1,40 [1,00; 1,94] p=0,0472
Asien	17/26 (65,4%)	0,26 [0,26; 0,85]	15/27 (55,6%)	0,79 [0,26; NA]	1,24 [0,39; 3,90] p=0,7156	1,09 [0,68; 1,75] p=0,7115	5,30% [-22,70%; 33,20%] p=0,7121	1,35 [0,67; 2,71] p=0,3965
Südamerika	17/25 (68,0%)	0,28 [0,23; 0,85]	20/28 (71,4%)	0,26 [0,26; 0,76]	0,77 [0,24; 2,48] p=0,6599	0,92 [0,64; 1,33] p=0,6527	-6,00% [-32,30%; 20,30%] p=0,6545	0,83 [0,43; 1,59] p=0,5747
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3426								
\leq Median	89/129 (69,0%)	0,26 [0,26; 0,79]	67/118 (56,8%)	0,79 [0,30; 0,85]	1,42 [0,81; 2,50] p=0,2187	1,14 [0,92; 1,42] p=0,2299	8,60% [-5,20%; 22,40%] p=0,2228	1,47 [1,07; 2,02] p=0,0174
$>$ Median	69/97 (71,1%)	0,26 [0,26; 0,46]	75/107 (70,1%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,53 [0,76; 3,08] p=0,2149	1,15 [0,92; 1,43] p=0,2177	9,70% [-5,90%; 25,20%] p=0,2231	1,19 [0,85; 1,65] p=0,3107

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8880								
AD Mono	70/106 (66,0%)	0,30 [0,26; 0,79]	66/109 (60,6%)	0,79 [0,26; 0,82]	1,21 [0,70; 2,09] p=0,4942	1,08 [0,87; 1,34] p=0,4920	4,90% [-9,20%; 19,10%] p=0,4961	1,31 [0,93; 1,83] p=0,1188
AD plus Augmentationstherapie	88/123 (71,5%)	0,26 [0,26; 0,30]	76/118 (64,4%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,58 [0,86; 2,88] p=0,1326	1,15 [0,95; 1,38] p=0,1419	9,40% [-2,70%; 21,40%] p=0,1279	1,26 [0,92; 1,71] p=0,1446
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8682								
ja	101/145 (69,7%)	0,26 [0,26; 0,30]	90/140 (64,3%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,47 [0,84; 2,58] p=0,1787	1,13 [0,95; 1,36] p=0,1664	8,40% [-3,60%; 20,40%] p=0,1680	1,28 [0,96; 1,71] p=0,0863
nein	57/81 (70,4%)	0,30 [0,26; 0,79]	52/85 (61,2%)	0,79 [0,26; 0,82]	2,20 [0,95; 5,14] p=0,0599	1,30 [0,99; 1,71] p=0,0551	18,30% [-0,20%; 36,70%] p=0,0526	1,36 [0,93; 1,99] p=0,1100
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6749								
ja	46/68 (67,6%)	0,26 [0,26; 0,79]	30/56 (53,6%)	0,82 [0,26; 0,89]	2,42 [0,89; 6,63] p=0,0938	1,40 [0,96; 2,04] p=0,0840	21,30% [-1,80%; 44,50%] p=0,0713	1,42 [0,89; 2,24] p=0,1396
nein	112/161 (69,6%)	0,26 [0,26; 0,76]	112/171 (65,5%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,25 [0,75; 2,08] p=0,3747	1,08 [0,91; 1,28] p=0,3831	5,10% [-6,40%; 16,60%] p=0,3823	1,26 [0,97; 1,64] p=0,0879

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-33: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	178/229 (77,7%)	0,26 [0,26; 0,30]	163/227 (71,8%)	0,46 [0,26; 0,79]	1,38 [0,88; 2,17] p=0,1594	1,08 [0,97; 1,21] p=0,1580	6,00% [-2,30%; 14,20%] p=0,1576	1,29 [1,04; 1,59] p=0,0202
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4206								
männlich	69/93 (74,2%)	0,66 [0,26; 0,82]	60/86 (69,8%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,76 [0,72; 4,30] p=0,2112	1,15 [0,93; 1,41] p=0,1884	10,10% [-5,20%; 25,40%] p=0,1956	1,10 [0,78; 1,55] p=0,6048
weiblich	109/136 (80,1%)	0,26 [0,26; 0,30]	103/141 (73,0%)	0,76 [0,26; 0,82]	1,42 [0,74; 2,70] p=0,2859	1,08 [0,94; 1,25] p=0,2896	6,00% [-5,00%; 17,10%] p=0,2835	1,41 [1,08; 1,85] p=0,0121
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8018								
weiß	134/171 (78,4%)	0,26 [0,26; 0,66]	121/163 (74,2%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,34 [0,79; 2,30] p=0,2704	1,07 [0,95; 1,22] p=0,2745	5,50% [-4,40%; 15,30%] p=0,2766	1,23 [0,96; 1,58] p=0,0968
schwarz	8/12 (66,7%)	0,23 [0,23; NA]	12/15 (80,0%)	0,28 [0,26; 1,51]	0,15 [0,02; 1,49] p=0,0540	0,57 [0,28; 1,15] p=0,1170	-39,80% [-79,30%; -0,40%] p=0,0478	1,33 [0,54; 3,28] p=0,5347
Asien	21/29 (72,4%)	0,26 [0,26; 1,51]	20/30 (66,7%)	0,79 [0,26; 2,73]	1,70 [0,45; 6,40] p=0,4464	1,15 [0,82; 1,63] p=0,4135	10,20% [-14,30%; 34,80%] p=0,4127	1,31 [0,70; 2,44] p=0,3971

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	9/11 (81,8%)	0,30 [0,23; 1,41]	5/11 (45,5%)	NA [0,26; NA]	3,75 [0,28; 51,12] p=0,3610	1,52 [0,65; 3,54] p=0,3363	23,20% [-20,00%; 66,50%] p=0,2923	1,90 [0,64; 5,68] p=0,2504
unbekannt	6/6 (100,0%)	0,28 [0,26; 2,86]	5/8 (62,5%)	0,82 [0,23; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	2,12 [0,63; 7,10] p=0,2231
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4440								
18-34 Jahre	66/81 (81,5%)	0,26 [0,26; 0,66]	62/88 (70,5%)	0,79 [0,30; 0,82]	2,67 [0,97; 7,37] p=0,0691	1,19 [1,00; 1,42] p=0,0559	13,90% [0,10%; 27,70%] p=0,0476	1,53 [1,08; 2,18] p=0,0165
35-54 Jahre	78/104 (75,0%)	0,26 [0,26; 0,79]	73/105 (69,5%)	0,30 [0,26; 0,82]	1,64 [0,79; 3,41] p=0,1723	1,15 [0,93; 1,43] p=0,1846	10,10% [-4,60%; 24,80%] p=0,1785	1,19 [0,87; 1,64] p=0,2761
55+ Jahre	34/44 (77,3%)	0,30 [0,26; 0,82]	28/34 (82,4%)	0,26 [0,26; 0,79]	3,33 [0,34; 32,57] p=0,2367	1,22 [0,88; 1,69] p=0,2375	15,60% [-10,00%; 41,10%] p=0,2333	0,96 [0,58; 1,58] p=0,8707
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7832								
Nordamerika	44/59 (74,6%)	0,26 [NA; NA]	46/65 (70,8%)	0,26 [0,26; 0,82]	1,28 [0,57; 2,89] p=0,5388	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5498	5,10% [-11,50%; 21,70%] p=0,5448	1,39 [0,92; 2,11] p=0,1176
Europa	93/119 (78,2%)	0,30 [0,26; 0,79]	77/107 (72,0%)	0,82 [0,30; 0,85]	1,37 [0,71; 2,66] p=0,3422	1,08 [0,92; 1,25] p=0,3411	5,60% [-6,00%; 17,30%] p=0,3440	1,36 [1,00; 1,84] p=0,0495

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asien	20/26 (76,9%)	0,26 [0,26; 1,51]	18/27 (66,7%)	0,79 [0,26; 2,73]	1,70 [0,45; 6,40] p=0,4464	1,15 [0,82; 1,63] p=0,4135	10,20% [-14,30%; 34,80%] p=0,4127	1,27 [0,67; 2,41] p=0,4619
Südamerika	21/25 (84,0%)	0,28 [0,23; 0,85]	22/28 (78,6%)	0,26 [0,26; 0,76]	1,39 [0,34; 5,65] p=0,6542	1,06 [0,81; 1,40] p=0,6494	5,10% [-16,80%; 27,00%] p=0,6484	0,99 [0,54; 1,84] p=0,9797
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2359								
\leq Median	102/129 (79,1%)	0,26 [0,26; 0,79]	81/118 (68,6%)	0,79 [0,30; 0,89]	1,40 [0,72; 2,69] p=0,3178	1,09 [0,93; 1,27] p=0,3100	6,20% [-5,90%; 18,20%] p=0,3141	1,48 [1,10; 1,99] p=0,0086
$>$ Median	76/97 (78,4%)	0,26 [0,26; 0,46]	82/107 (76,6%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,69 [0,76; 3,77] p=0,1955	1,12 [0,95; 1,33] p=0,1719	9,20% [-4,50%; 22,80%] p=0,1875	1,12 [0,82; 1,53] p=0,4836
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8733								
AD Mono	79/106 (74,5%)	0,30 [0,26; 0,79]	78/109 (71,6%)	0,79 [0,26; 0,82]	1,18 [0,63; 2,19] p=0,6100	1,05 [0,89; 1,23] p=0,5962	3,30% [-9,20%; 15,80%] p=0,6054	1,26 [0,92; 1,73] p=0,1435
AD plus Augmentationstherapie	99/123 (80,5%)	0,26 [0,26; 0,30]	85/118 (72,0%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,65 [0,85; 3,22] p=0,1298	1,12 [0,96; 1,30] p=0,1430	8,40% [-2,50%; 19,40%] p=0,1312	1,30 [0,97; 1,75] p=0,0757

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9885								
ja	115/145 (79,3%)	0,26 [0,26; 0,30]	101/140 (72,1%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,71 [0,92; 3,18] p=0,0957	1,14 [0,98; 1,31] p=0,0829	9,60% [-1,30%; 20,50%] p=0,0843	1,30 [0,99; 1,70] p=0,0560
nein	62/81 (76,5%)	0,30 [0,26; 0,79]	62/85 (72,9%)	0,79 [0,26; 0,82]	1,64 [0,67; 4,02] p=0,2533	1,13 [0,92; 1,39] p=0,2421	9,80% [-7,40%; 27,00%] p=0,2658	1,26 [0,89; 1,80] p=0,1986
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7492								
ja	57/68 (83,8%)	0,26 [0,26; 0,79]	38/56 (67,9%)	0,82 [0,26; 1,48]	2,09 [0,72; 6,06] p=0,1835	1,22 [0,91; 1,64] p=0,1762	15,20% [-6,70%; 37,00%] p=0,1739	1,39 [0,92; 2,09] p=0,1196
nein	121/161 (75,2%)	0,26 [0,26; 0,76]	125/171 (73,1%)	0,30 [0,26; 0,79]	1,12 [0,65; 1,93] p=0,6778	1,03 [0,89; 1,19] p=0,6860	2,20% [-8,50%; 12,80%] p=0,6877	1,24 [0,97; 1,60] p=0,0884

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-34: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
BHS, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	14/229 (6,1%)	NA [0,95; NA]	10/227 (4,4%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,64; 3,25] p=0,3602	1,43 [0,65; 3,14] p=0,3708	2,10% [-2,50%; 6,70%] p=0,3759	1,49 [0,66; 3,36] p=0,3367
BHS, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7106								
männlich	7/93 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/86 (4,7%)	NA [NA; NA]	2,22 [0,56; 8,78] p=0,2295	2,10 [0,59; 7,41] p=0,2490	6,40% [-4,00%; 16,80%] p=0,2304	1,68 [0,49; 5,74] p=0,4081
weiblich	7/136 (5,1%)	NA [0,95; NA]	6/141 (4,3%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,40; 4,70] p=0,6023	1,37 [0,42; 4,48] p=0,6038	1,50% [-4,30%; 7,30%] p=0,6144	1,30 [0,44; 3,88] p=0,6344
BHS, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,9998								
weiß	10/171 (5,8%)	NA [0,95; NA]	8/163 (4,9%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,46; 2,90] p=0,7524	1,15 [0,47; 2,84] p=0,7593	0,90% [-4,80%; 6,60%] p=0,7639	1,30 [0,51; 3,30] p=0,5791
schwarz	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Asien	3/29 (10,3%)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,0499	NA [NA; NA] NA	13,90% [-0,40%; 28,10%] p=0,0568	NA [NA; NA] p=0,9972
andere	1/11 (9,1%)	NA [0,76; NA]	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,3865	NA [NA; NA] NA	-12,70% [-36,00%; 10,60%] p=0,2861	0,89 [0,06; 14,36] p=0,9371
unbekannt	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,30; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	NA [NA; NA] p=0,9984

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
BHS, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9270								
18-34 Jahre	4/81 (4,9%)	NA [NA; NA]	3/88 (3,4%)	NA [NA; NA]	3,64 [0,26; 50,14] p=0,2841	3,64 [0,29; 45,89] p=0,3172	3,10% [-3,00%; 9,10%] p=0,3181	1,52 [0,34; 6,80] p=0,5830
35-54 Jahre	6/104 (5,8%)	NA [0,95; NA]	4/105 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,33; 4,37] p=0,7739	1,20 [0,35; 4,17] p=0,7742	1,20% [-7,00%; 9,30%] p=0,7829	1,52 [0,43; 5,42] p=0,5150
55+ Jahre	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,1167	NA [NA; NA] NA	-17,80% [-36,20%; 0,70%] p=0,0590	1,06 [0,24; 4,74] p=0,9389
BHS, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6489								
Nordamerika	3/59 (5,1%)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,08 [0,39; 42,37] p=0,2084	4,08 [0,38; 44,00] p=0,2461	4,30% [-2,50%; 11,20%] p=0,2171	3,42 [0,35; 32,85] p=0,2875
Europa	7/119 (5,9%)	0,95 [0,95; NA]	7/107 (6,5%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,34; 2,76] p=0,9404	0,96 [0,34; 2,74] p=0,9425	-0,30% [-7,50%; 7,00%] p=0,9429	0,95 [0,33; 2,70] p=0,9195
Asien	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,0499	NA [NA; NA] NA	13,90% [-0,40%; 28,10%] p=0,0568	NA [NA; NA] p=0,9972
Südamerika	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,02; 5,29] p=0,4593	0,42 [0,04; 4,10] p=0,4564	-4,90% [-17,10%; 7,40%] p=0,4347	0,52 [0,05; 5,74] p=0,5940
BHS, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7671								
≤ Median	8/129 (6,2%)	0,95 [0,95; NA]	6/118 (5,1%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,44; 5,17] p=0,5092	1,48 [0,47; 4,65] p=0,5070	2,10% [-4,30%; 8,60%] p=0,5117	1,38 [0,47; 4,03] p=0,5569
> Median	6/97 (6,2%)	NA [NA; NA]	4/107 (3,7%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,22; 4,69] p=0,9807	1,02 [0,20; 5,24] p=0,9807	0,10% [-6,90%; 7,10%] p=0,9793	1,75 [0,49; 6,20] p=0,3866

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
BHS, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1737								
AD Mono	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	2/109 (1,8%)	NA [NA; NA]	3,30 [0,65; 16,63] p=0,0990	3,30 [0,73; 14,85] p=0,1197	4,60% [-1,10%; 10,40%] p=0,1141	3,35 [0,68; 16,61] p=0,1387
AD plus Augmentationstherapie	8/123 (6,5%)	NA [0,95; NA]	8/118 (6,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,35; 2,63] p=0,9394	0,96 [0,36; 2,56] p=0,9409	-0,30% [-7,40%; 6,80%] p=0,9410	0,97 [0,36; 2,58] p=0,9468
BHS, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0688								
ja	11/145 (7,6%)	NA [NA; NA]	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,62; 6,45] p=0,2233	1,99 [0,62; 6,44] p=0,2489	3,70% [-2,40%; 9,80%] p=0,2317	2,86 [0,91; 8,99] p=0,0717
nein	3/81 (3,7%)	NA [0,95; NA]	6/85 (7,1%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,11; 3,49] p=0,5800	0,63 [0,12; 3,46] p=0,5968	-2,50% [-11,60%; 6,60%] p=0,5918	0,56 [0,14; 2,25] p=0,4163
BHS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5856								
ja	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,25; 9,07] p=0,6473	1,50 [0,26; 8,62] p=0,6496	3,00% [-10,00%; 15,90%] p=0,6527	2,04 [0,40; 10,51] p=0,3945
nein	9/161 (5,6%)	NA [0,95; NA]	8/171 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,54; 4,14] p=0,4226	1,46 [0,56; 3,83] p=0,4372	2,30% [-3,50%; 8,00%] p=0,4403	1,28 [0,49; 3,31] p=0,6144

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-35: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	19/229 (8,3%)	NA [NA; NA]	14/227 (6,2%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,75; 3,17] p=0,2311	1,50 [0,77; 2,93] p=0,2354	3,10% [-2,10%; 8,30%] p=0,2415	1,39 [0,70; 2,77] p=0,3509
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3107								
männlich	9/93 (9,7%)	NA [NA; NA]	4/86 (4,7%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,93; 17,23] p=0,0561	2,80 [0,94; 8,30] p=0,0632	10,40% [0,10%; 20,70%] p=0,0478	2,19 [0,67; 7,11] p=0,1921
weiblich	10/136 (7,4%)	NA [NA; NA]	10/141 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,44; 3,29] p=0,7184	1,19 [0,46; 3,09] p=0,7165	1,30% [-5,80%; 8,30%] p=0,7215	1,03 [0,43; 2,49] p=0,9382
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8518								
weiß	14/171 (8,2%)	NA [NA; NA]	11/163 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,58; 2,99] p=0,4976	1,29 [0,61; 2,74] p=0,5022	2,10% [-4,30%; 8,50%] p=0,5153	1,26 [0,57; 2,77] p=0,5694
schwarz	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Asien	4/29 (13,8%)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3%)	NA [NA; NA]	6,50 [0,54; 78,57] p=0,0934	6,50 [0,52; 80,83] p=0,1455	15,20% [-2,30%; 32,70%] p=0,0879	4,83 [0,54; 43,45] p=0,1598
andere	1/11 (9,1%)	NA [0,76; NA]	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,3865	NA [NA; NA] NA	-12,70% [-36,00%; 10,60%] p=0,2861	0,89 [0,06; 14,36] p=0,9371

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
unbekannt	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,30; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	NA [NA; NA] p=0,9984
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9202								
18-34 Jahre	5/81 (6,2%)	NA [NA; NA]	5/88 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,06 [0,31; 13,50] p=0,4166	2,06 [0,35; 12,18] p=0,4267	3,10% [-4,70%; 10,80%] p=0,4359	1,13 [0,33; 3,89] p=0,8517
35-54 Jahre	8/104 (7,7%)	NA [NA; NA]	6/105 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,28 [0,38; 4,26] p=0,6846	1,24 [0,46; 3,34] p=0,6753	1,80% [-7,00%; 10,60%] p=0,6897	1,42 [0,49; 4,11] p=0,5132
55+ Jahre	6/44 (13,6%)	NA [3,02; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,1167	NA [NA; NA] NA	-17,80% [-36,20%; 0,70%] p=0,0590	1,52 [0,38; 6,08] p=0,5534
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3258								
Nordamerika	4/59 (6,8%)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5%)	NA [NA; NA]	5,51 [0,57; 53,34] p=0,1003	5,51 [0,56; 54,54] p=0,1444	6,30% [-1,40%; 14,00%] p=0,1072	4,62 [0,52; 41,34] p=0,1712
Europa	9/119 (7,6%)	NA [NA; NA]	10/107 (9,3%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,33; 2,34] p=0,7868	0,88 [0,36; 2,17] p=0,7891	-1,10% [-8,90%; 6,70%] p=0,7903	0,86 [0,35; 2,11] p=0,7370
Asien	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	6,50 [0,54; 78,57] p=0,0934	6,50 [0,52; 80,83] p=0,1455	15,20% [-2,30%; 32,70%] p=0,0879	4,66 [0,52; 41,86] p=0,1693

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Südamerika	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	2/28 (7,1%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,16; 7,86] p=0,9127	1,10 [0,22; 5,55] p=0,9102	0,80% [-14,80%; 16,50%] p=0,9177	0,96 [0,14; 6,87] p=0,9712
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3946								
\leq Median	10/129 (7,8%)	NA [NA; NA]	9/118 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,44; 3,63] p=0,6641	1,25 [0,46; 3,40] p=0,6621	1,60% [-5,80%; 9,10%] p=0,6658	1,01 [0,41; 2,49] p=0,9816
$>$ Median	8/97 (8,2%)	NA [NA; NA]	5/107 (4,7%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,31; 4,42] p=0,8159	1,16 [0,33; 4,10] p=0,8130	1,00% [-7,10%; 9,10%] p=0,8053	1,90 [0,62; 5,80] p=0,2618
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4746								
AD Mono	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	4/109 (3,7%)	NA [NA; NA]	2,85 [0,70; 11,66] p=0,1125	2,85 [0,74; 11,03] p=0,1293	5,00% [-1,30%; 11,20%] p=0,1207	1,94 [0,57; 6,64] p=0,2894
AD plus Augmentationstherapie	12/123 (9,8%)	NA [NA; NA]	10/118 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,48; 2,79] p=0,7340	1,15 [0,52; 2,52] p=0,7351	1,40% [-6,80%; 9,50%] p=0,7398	1,13 [0,49; 2,61] p=0,7812
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0407								
ja	13/145 (9,0%)	NA [NA; NA]	4/140 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,50 [0,80; 7,84] p=0,0866	2,50 [0,82; 7,69] p=0,1084	5,60% [-0,90%; 12,10%] p=0,0921	3,22 [1,05; 9,89] p=0,0408
nein	6/81 (7,4%)	NA [NA; NA]	10/85 (11,8%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,13; 2,86] p=0,5435	0,68 [0,20; 2,30] p=0,5358	-3,30% [-13,40%; 6,80%] p=0,5226	0,67 [0,24; 1,83] p=0,4324

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4385								
ja	6/68 (8,8%)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,25; 9,07] p=0,6473	1,50 [0,26; 8,62] p=0,6496	3,00% [-10,00%; 15,90%] p=0,6527	2,42 [0,49; 12,01] p=0,2784
nein	13/161 (8,1%)	NA [NA; NA]	12/171 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,67; 3,59] p=0,2705	1,52 [0,71; 3,23] p=0,2801	3,70% [-3,30%; 10,60%] p=0,3023	1,20 [0,55; 2,64] p=0,6450

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-36: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	180	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,92 (0,09)	181	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,74 (0,09)	-0,18 [-0,41; 0,06] p=0,1380	-0,15 [-0,36; 0,06]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	72	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,07 (0,14)	67	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,93 (0,14)	-0,14 [-0,53; 0,25] p=0,4833	-0,12 [-0,45; 0,21]
weiblich	108	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,78 (0,13)	114	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,67 (0,12)	-0,11 [-0,45; 0,23] p=0,5238	-0,08 [-0,34; 0,18]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	130	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,01 (0,10)	127	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,74 (0,10)	-0,27 [-0,52; - 0,01] p=0,0417	-0,24 [-0,49; 0,00]
schwarz	11	4,00 [1,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-1,94 (0,67)	12	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 4,00]	-1,99 (0,60)	0,05 [-1,85; 1,95] p=0,9556	0,02 [-0,80; 0,84]
Asien	25	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,59 (0,29)	27	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,60 (0,28)	0,01 [-0,71; 0,73] p=0,9749	0,01 [-0,54; 0,55]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	4,00 [3,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-3,48 (1,03)	8	4,00 [3,00; 5,00]	-3,50 [-4,00; -2,00]	-4,92 (1,08)	1,44 [-1,70; 4,57] p=0,2915	0,44 [-0,52; 1,41]
unbekannt	5	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -2,00]	-2,94 (0,52)	7	4,50 [4,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	-2,94 (0,44)	0,00 [-2,08; 2,08] NA	0,00 [-1,15; 1,15]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	64	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,71 (0,18)	69	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,67 (0,18)	-0,03 [-0,52; 0,46] p=0,8908	-0,02 [-0,36; 0,32]
35-54 Jahre	82	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,17 (0,13)	84	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,61 (0,13)	-0,57 [-0,93; - 0,21] p=0,0023	-0,47 [-0,78; -0,16]
55+ Jahre	34	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,26 (0,25)	28	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-3,07 (0,23)	-0,19 [-0,93; 0,55] p=0,5966	-0,14 [-0,64; 0,36]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	46	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,04 (0,17)	48	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,81 (0,17)	-0,24 [-0,70; 0,23] p=0,3162	-0,21 [-0,61; 0,20]
Europa	90	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,05 (0,12)	88	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 4,00]	-2,79 (0,12)	-0,26 [-0,59; 0,08] p=0,1298	-0,23 [-0,52; 0,07]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	23	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,68 (0,26)	25	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,61 (0,25)	-0,07 [-0,80; 0,66] p=0,8461	-0,06 [-0,62; 0,51]
Südamerika	21	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,78 (0,25)	20	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,75 (0,26)	-0,04 [-0,75; 0,68] p=0,9172	-0,03 [-0,64; 0,58]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	106	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,54 (0,15)	94	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,31 (0,16)	-0,23 [-0,63; 0,17] p=0,2571	-0,15 [-0,42; 0,13]
> Median	73	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,42 (0,18)	87	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-3,09 (0,16)	-0,33 [-0,79; 0,13] p=0,1568	-0,22 [-0,53; 0,09]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	84	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,97 (0,15)	91	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,82 (0,14)	-0,15 [-0,51; 0,21] p=0,4037	-0,11 [-0,41; 0,18]
AD + Augmentation	96	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,73 (0,13)	90	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,58 (0,13)	-0,15 [-0,49; 0,19] p=0,3869	-0,12 [-0,41; 0,17]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	114	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,93 (0,12)	114	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,55 (0,12)	-0,38 [-0,72; - 0,04] p=0,0273	-0,29 [-0,55; -0,03]
nein	65	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,86 (0,13)	67	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,96 (0,13)	0,10 [-0,27; 0,47] p=0,5822	0,09 [-0,25; 0,43]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	57	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,95 (0,23)	42	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,90 (0,26)	-0,05 [-0,79; 0,68] p=0,8845	-0,03 [-0,43; 0,37]
nein	123	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,91 (0,10)	139	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,73 (0,10)	-0,18 [-0,45; 0,09] p=0,1985	-0,15 [-0,40; 0,09]

a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-37: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	164	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,92 (0,10)	165	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,87 (0,10)	-0,05 [-0,30; 0,20] p=0,6903	-0,04 [-0,26; 0,17]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	65	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-3,06 (0,16)	61	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-2,90 (0,18)	-0,16 [-0,63; 0,32] p=0,5114	-0,12 [-0,47; 0,23]
weiblich	99	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,82 (0,12)	104	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,79 (0,11)	-0,03 [-0,35; 0,28] p=0,8312	-0,03 [-0,30; 0,25]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	121	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,74 (0,11)	116	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,81 (0,12)	0,07 [-0,23; 0,36] p=0,6594	0,05 [-0,20; 0,31]
schwarz	8	4,00 [1,00; 4,00]	-4,00 [-4,00; -3,00]	-2,95 (0,61)	8	4,00 [1,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; 2,00]	-2,74 (0,41)	-0,21 [-2,38; 1,96] p=0,8042	-0,13 [-1,11; 0,85]
Asien	20	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,93 (0,29)	26	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,82 (0,24)	-0,11 [-0,81; 0,59] p=0,7504	-0,09 [-0,67; 0,50]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
andere	9	4,00 [3,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	NA [NA; NA]	8	4,00 [3,00; 5,00]	-3,50 [-4,00; -1,00]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
unbekannt	6	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	-3,81 (0,68)	7	4,50 [4,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; -2,00]	-2,43 (0,57)	-1,37 [-3,71; 0,96] p=0,1908	-0,81 [-1,96; 0,34]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	55	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,72 (0,18)	62	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,71 (0,17)	-0,01 [-0,48; 0,46] p=0,9678	-0,01 [-0,37; 0,36]
35-54 Jahre	75	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,29 (0,14)	77	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,75 (0,14)	-0,54 [-0,91; -0,16] p=0,0056	-0,44 [-0,77; -0,12]
55+ Jahre	34	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,70 (0,24)	26	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -1,00]	-3,37 (0,23)	0,67 [-0,04; 1,38] p=0,0617	0,51 [-0,01; 1,03]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	35	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,96 (0,22)	39	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; -1,00]	-2,95 (0,21)	-0,01 [-0,62; 0,60] p=0,9734	-0,01 [-0,46; 0,45]
Europa	86	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,87 (0,12)	79	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,98 (0,13)	0,11 [-0,24; 0,45] p=0,5428	0,09 [-0,21; 0,40]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	20	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,92 (0,26)	24	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,70 (0,24)	-0,22 [-0,94; 0,49] p=0,5343	-0,19 [-0,78; 0,41]
Südamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; -1,00]	-3,47 (0,21)	23	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,11 (0,22)	-0,36 [-0,95; 0,22] p=0,2209	-0,34 [-0,93; 0,24]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	96	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,63 (0,16)	84	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,45 (0,17)	-0,17 [-0,60; 0,25] p=0,4213	-0,11 [-0,40; 0,18]
> Median	67	4,00 [2,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-3,44 (0,18)	81	4,00 [1,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 2,00]	-3,25 (0,16)	-0,20 [-0,65; 0,26] p=0,3873	-0,14 [-0,46; 0,18]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	77	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-3,00 (0,14)	80	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,97 (0,13)	-0,03 [-0,39; 0,32] p=0,8457	-0,03 [-0,34; 0,28]
AD + Augmentation	87	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,93 (0,14)	85	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,77 (0,14)	-0,17 [-0,54; 0,21] p=0,3759	-0,13 [-0,43; 0,17]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	104	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,99 (0,12)	100	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,76 (0,13)	-0,23 [-0,58; 0,12] p=0,1982	-0,18 [-0,45; 0,10]
nein	60	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-3,12 (0,16)	65	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,00 (0,15)	-0,12 [-0,55; 0,32] p=0,5971	-0,09 [-0,45; 0,26]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	49	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,19 (0,19)	37	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,76 (0,22)	-0,44 [-1,05; 0,17] p=0,1567	-0,33 [-0,76; 0,10]
nein	115	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,83 (0,11)	128	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,81 (0,11)	-0,03 [-0,32; 0,27] p=0,8622	-0,02 [-0,27; 0,23]

a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-38: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	221	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,32 (0,08)	224	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,91 (0,08)	-0,41 [-0,63; -0,18] p=0,0004	-0,32 [-0,51; -0,14]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	89	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,43 (0,15)	85	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,79 (0,15)	-0,64 [-1,04; -0,23] p=0,0022	-0,46 [-0,76; -0,16]
weiblich	132	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,40 (0,12)	139	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,98 (0,11)	-0,42 [-0,73; -0,12] p=0,0068	-0,32 [-0,56; -0,08]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	166	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,35 (0,10)	160	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,98 (0,10)	-0,38 [-0,63; -0,12] p=0,0043	-0,29 [-0,51; -0,08]
schwarz	9	4,00 [1,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-1,72 (0,59)	15	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,47 (0,41)	-1,25 [-2,67; 0,16] p=0,0765	-0,73 [-1,58; 0,13]
Asien	29	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,59 (0,22)	30	4,00 [2,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,80 (0,22)	0,21 [-0,31; 0,74] p=0,4223	0,17 [-0,34; 0,69]
andere	11	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,67 (0,82)	11	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,49 (0,99)	-0,18 [-2,37; 2,01] p=0,8604	-0,06 [-0,89; 0,78]
unbekannt	6	4,00 [2,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,43 (0,76)	8	4,50 [4,00; 5,00]	-0,50 [-2,00; 0,00]	-0,05 (0,65)	-1,38 [-3,83; 1,07] p=0,2164	-0,70 [-1,80; 0,40]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	80	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,00 (0,18)	87	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,74 (0,17)	-0,26 [-0,71; 0,19] p=0,2499	-0,17 [-0,47; 0,14]
35-54 Jahre	101	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,30 (0,13)	103	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,13)	-0,44 [-0,79; -0,09] p=0,0148	-0,33 [-0,60; -0,05]
55+ Jahre	40	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-1,55 (0,27)	34	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,27)	-0,22 [-1,07; 0,62] p=0,5991	-0,13 [-0,59; 0,33]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	54	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,91 (0,19)	65	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,21 (0,18)	-0,70 [-1,22; -0,18] p=0,0083	-0,49 [-0,85; -0,12]
Europa	116	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,29 (0,12)	105	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,85 (0,13)	-0,45 [-0,79; -0,10] p=0,0107	-0,34 [-0,61; -0,08]
Asien	26	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,65 (0,20)	27	4,00 [2,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,83 (0,20)	0,18 [-0,37; 0,73] p=0,5213	0,17 [-0,37; 0,71]
Südamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,35 (0,27)	27	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,82 (0,25)	-0,53 [-1,24; 0,17] p=0,1357	-0,40 [-0,95; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	125	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,20 (0,13)	117	3,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,76 (0,13)	-0,43 [-0,77; -0,09] p=0,0124	-0,29 [-0,55; -0,04]
> Median	95	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,51 (0,15)	107	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,00 (0,14)	-0,51 [-0,88; -0,14] p=0,0075	-0,36 [-0,64; -0,08]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	101	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,25 (0,13)	108	4,00 [1,00; 6,00]	-0,50 [-5,00; 1,00]	-0,95 (0,13)	-0,29 [-0,63; 0,04] p=0,0807	-0,22 [-0,49; 0,06]
AD + Augmentation	120	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,41 (0,12)	116	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,12)	-0,48 [-0,78; -0,17] p=0,0023	-0,37 [-0,63; -0,11]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	141	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,29 (0,11)	139	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,89 (0,11)	-0,40 [-0,70; -0,09] p=0,0103	-0,30 [-0,53; -0,06]
nein	79	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,47 (0,16)	85	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,05 (0,15)	-0,42 [-0,82; -0,02] p=0,0390	-0,31 [-0,61; 0,00]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,19 (0,19)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,76 (0,21)	-0,43 [-1,02; 0,15] p=0,1433	-0,27 [-0,63; 0,09]
nein	154	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,37 (0,10)	170	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,93 (0,10)	-0,44 [-0,71; -0,17] p=0,0015	-0,34 [-0,56; -0,12]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-39: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	219	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,47 (0,09)	223	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,26 (0,09)	-0,21 [-0,45; 0,02] p=0,0784	-0,16 [-0,35; 0,03]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	90	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,60 (0,16)	84	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,38 (0,17)	-0,22 [-0,67; 0,23] p=0,3302	-0,14 [-0,44; 0,15]
weiblich	129	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,55 (0,12)	139	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,30 (0,12)	-0,25 [-0,57; 0,07] p=0,1249	-0,18 [-0,42; 0,06]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	164	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,45 (0,11)	159	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,28 (0,11)	-0,17 [-0,44; 0,11] p=0,2360	-0,12 [-0,34; 0,10]
schwarz	10	4,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,43 (0,59)	15	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-5,00; 0,00]	-1,07 (0,46)	-0,36 [-1,84; 1,12] p=0,6048	-0,19 [-0,99; 0,61]
Asien	29	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,27 (0,28)	30	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,05 (0,29)	-0,22 [-0,90; 0,45] p=0,5079	-0,14 [-0,65; 0,37]
andere	10	4,00 [3,00; 6,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,74 (0,64)	11	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,60 (0,78)	0,87 [-1,05; 2,78] p=0,3340	0,35 [-0,51; 1,22]
unbekannt	6	4,00 [2,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; -1,00]	-2,19 (0,92)	8	4,50 [4,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,60 (0,78)	-1,60 [-4,56; 1,36] p=0,2353	-0,67 [-1,77; 0,43]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	80	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,17 (0,18)	86	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,16 (0,18)	-0,01 [-0,48; 0,46] p=0,9722	-0,01 [-0,31; 0,30]
35-54 Jahre	100	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,43 (0,14)	104	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,10 (0,14)	-0,33 [-0,70; 0,04] p=0,0780	-0,23 [-0,51; 0,04]
55+ Jahre	39	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,70 (0,24)	33	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,69 (0,25)	-0,01 [-0,76; 0,74] p=0,9753	-0,01 [-0,47; 0,46]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,96 (0,22)	65	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,78 (0,20)	-0,17 [-0,75; 0,40] p=0,5506	-0,11 [-0,47; 0,25]
Europa	114	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,38 (0,13)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,12 (0,14)	-0,26 [-0,63; 0,10] p=0,1588	-0,19 [-0,46; 0,08]
Asien	26	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,21 (0,26)	27	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,26)	-0,20 [-0,93; 0,53] p=0,5851	-0,15 [-0,69; 0,39]
Südamerika	24	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,44 (0,31)	26	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,31)	-0,12 [-0,97; 0,72] p=0,7702	-0,08 [-0,63; 0,48]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	124	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,40 (0,14)	117	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,26 (0,14)	-0,15 [-0,49; 0,20] p=0,4054	-0,10 [-0,35; 0,16]
> Median	94	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,62 (0,16)	106	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,20 (0,15)	-0,41 [-0,82; -0,01] p=0,0462	-0,27 [-0,55; 0,01]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	101	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,44 (0,14)	106	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,11 (0,14)	-0,33 [-0,68; 0,03] p=0,0693	-0,23 [-0,50; 0,05]
AD + Augmentation	118	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,54 (0,13)	117	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,36 (0,13)	-0,18 [-0,52; 0,16] p=0,2925	-0,13 [-0,38; 0,13]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	140	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,50 (0,12)	139	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,18 (0,12)	-0,33 [-0,65; 0,00] p=0,0499	-0,23 [-0,46; 0,01]
nein	78	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,39 (0,15)	84	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,14)	0,12 [-0,27; 0,51] p=0,5520	0,09 [-0,22; 0,40]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,62 (0,21)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,09 (0,22)	-0,52 [-1,14; 0,09] p=0,0926	-0,31 [-0,67; 0,05]
nein	152	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,41 (0,11)	169	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,31 (0,11)	-0,10 [-0,40; 0,20] p=0,5008	-0,07 [-0,29; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-40: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	216	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,93 (0,10)	221	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,69 (0,09)	-0,23 [-0,48; 0,02] p=0,0749	-0,16 [-0,35; 0,02]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	88	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,97 (0,18)	83	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,69 (0,19)	-0,29 [-0,78; 0,21] p=0,2558	-0,17 [-0,47; 0,13]
weiblich	128	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,98 (0,13)	138	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,79 (0,12)	-0,18 [-0,52; 0,15] p=0,2797	-0,13 [-0,37; 0,11]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	162	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,82 (0,11)	158	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,60 (0,11)	-0,22 [-0,51; 0,06] p=0,1254	-0,16 [-0,38; 0,06]
schwarz	11	4,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; -1,00]	-1,86 (0,50)	14	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,80 (0,45)	-0,06 [-1,44; 1,32] p=0,9266	-0,03 [-0,82; 0,76]
Asien	27	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,17 (0,32)	30	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,54 (0,30)	-0,63 [-1,39; 0,13] p=0,1022	-0,37 [-0,90; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,85 (0,81)	11	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,66 (0,98)	0,81 [-1,60; 3,22] p=0,4668	0,26 [-0,60; 1,12]
unbekannt	6	4,00 [2,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; -1,00]	-3,45 (1,03)	8	4,50 [4,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,85 (0,88)	-1,60 [-4,91; 1,72] p=0,2835	-0,60 [-1,69; 0,49]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	78	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,83 (0,19)	85	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,51 (0,19)	-0,32 [-0,82; 0,18] p=0,2059	-0,18 [-0,49; 0,12]
35-54 Jahre	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,90 (0,15)	103	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,54 (0,15)	-0,36 [-0,75; 0,03] p=0,0715	-0,24 [-0,52; 0,04]
55+ Jahre	39	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-2,21 (0,31)	33	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,81 (0,30)	-0,40 [-1,35; 0,54] p=0,3939	-0,21 [-0,68; 0,25]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,39 (0,20)	63	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,21 (0,19)	-0,18 [-0,71; 0,36] p=0,5137	-0,12 [-0,48; 0,24]
Europa	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,68 (0,14)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,45 (0,14)	-0,23 [-0,61; 0,15] p=0,2325	-0,16 [-0,43; 0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,98 (0,27)	27	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,41 (0,27)	-0,57 [-1,33; 0,19] p=0,1374	-0,41 [-0,96; 0,14]
Südamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,94 (0,32)	26	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,97 (0,31)	0,03 [-0,83; 0,90] p=0,9366	0,02 [-0,53; 0,57]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	121	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,87 (0,15)	115	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,65 (0,15)	-0,22 [-0,61; 0,16] p=0,2590	-0,13 [-0,39; 0,12]
> Median	94	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,13 (0,17)	106	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,79 (0,16)	-0,33 [-0,76; 0,10] p=0,1276	-0,20 [-0,48; 0,07]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,83 (0,15)	107	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,54 (0,15)	-0,28 [-0,66; 0,09] p=0,1389	-0,19 [-0,46; 0,09]
AD + Augmentation	117	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,94 (0,14)	114	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,73 (0,14)	-0,21 [-0,57; 0,14] p=0,2356	-0,14 [-0,40; 0,11]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	140	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,95 (0,13)	138	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,58 (0,13)	-0,37 [-0,71; - 0,02] p=0,0397	-0,24 [-0,47; 0,00]
nein	75	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,87 (0,15)	83	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,98 (0,14)	0,10 [-0,29; 0,50] p=0,5983	0,08 [-0,23; 0,39]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,26 (0,22)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,23)	-0,75 [-1,39; - 0,11] p=0,0228	-0,43 [-0,79; -0,06]
nein	149	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,83 (0,12)	167	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,74 (0,12)	-0,09 [-0,40; 0,22] p=0,5715	-0,06 [-0,28; 0,16]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-41: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	203	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,18 (0,09)	213	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,10 (0,09)	-0,08 [-0,33; 0,17] p=0,5219	-0,06 [-0,25; 0,13]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	82	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,95 (0,16)	79	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,19 (0,17)	0,23 [-0,22; 0,68] p=0,3048	0,16 [-0,15; 0,46]
weiblich	121	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,35 (0,13)	134	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,11 (0,11)	-0,24 [-0,55; 0,08] p=0,1399	-0,18 [-0,42; 0,07]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	149	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,09 (0,11)	153	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,09 (0,11)	0,00 [-0,28; 0,28] p=0,9917	0,00 [-0,23; 0,22]
schwarz	11	4,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; -1,00]	-1,76 (0,40)	13	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,90 (0,38)	0,15 [-1,00; 1,30] p=0,7816	0,11 [-0,70; 0,91]
Asien	27	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,17 (0,32)	29	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,89 (0,30)	-0,27 [-1,03; 0,49] p=0,4694	-0,17 [-0,69; 0,36]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	4,00 [3,00; 6,00]	-2,50 [-4,00; -1,00]	-3,15 (0,63)	11	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-3,20 (0,76)	0,05 [-1,72; 1,82] p=0,9516	0,02 [-0,84; 0,88]
unbekannt	6	4,00 [2,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; -1,00]	-3,99 (1,33)	7	4,50 [4,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-1,77 (1,10)	-2,22 [-6,77; 2,33] p=0,2653	-0,67 [-1,80; 0,46]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	73	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,93 (0,19)	84	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,91 (0,17)	-0,03 [-0,49; 0,44] p=0,9127	-0,02 [-0,33; 0,30]
35-54 Jahre	93	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,13 (0,14)	97	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,00 (0,15)	-0,13 [-0,51; 0,24] p=0,4826	-0,10 [-0,38; 0,19]
55+ Jahre	37	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,48 (0,27)	32	4,00 [2,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 0,00]	-2,34 (0,26)	-0,14 [-0,96; 0,68] p=0,7277	-0,09 [-0,56; 0,38]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	49	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,77 (0,19)	60	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,47 (0,17)	-0,30 [-0,79; 0,20] p=0,2384	-0,23 [-0,60; 0,15]
Europa	106	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,92 (0,14)	101	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,95 (0,14)	0,04 [-0,35; 0,42] p=0,8499	0,03 [-0,25; 0,30]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,17 (0,26)	26	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,93 (0,26)	-0,23 [-0,98; 0,51] p=0,5310	-0,17 [-0,72; 0,38]
Südamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,14 (0,31)	26	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,76 (0,29)	-0,37 [-1,20; 0,46] p=0,3722	-0,25 [-0,81; 0,32]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	115	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,11 (0,14)	112	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,01 (0,14)	-0,10 [-0,45; 0,26] p=0,5858	-0,07 [-0,33; 0,19]
> Median	87	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,36 (0,18)	101	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,28 (0,16)	-0,08 [-0,52; 0,37] p=0,7296	-0,05 [-0,34; 0,24]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	94	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,21 (0,15)	104	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,19 (0,15)	-0,02 [-0,39; 0,35] p=0,9239	-0,01 [-0,29; 0,27]
AD + Augmentation	109	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,10 (0,13)	109	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,99 (0,13)	-0,11 [-0,45; 0,23] p=0,5282	-0,08 [-0,34; 0,19]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	132	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,17 (0,13)	132	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,01 (0,13)	-0,16 [-0,51; 0,18] p=0,3462	-0,11 [-0,35; 0,13]
nein	70	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,14 (0,16)	81	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,26 (0,14)	0,12 [-0,28; 0,51] p=0,5594	0,09 [-0,23; 0,41]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	62	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,33 (0,21)	51	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,00 (0,22)	-0,32 [-0,94; 0,30] p=0,3006	-0,20 [-0,57; 0,17]
nein	141	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,05 (0,11)	162	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,05 (0,11)	0,00 [-0,29; 0,30] p=0,9860	0,00 [-0,22; 0,23]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-42: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	140/229 (61,1%)	123/227 (54,2%)	1,37 [0,92; 2,04] p=0,1181	1,14 [0,97; 1,34] p=0,1251	7,30% [-2,00%; 16,70%] p=0,1230
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8094					
männlich	58/93 (62,4%)	49/86 (57,0%)	0,84 [0,43; 1,65] p=0,5883	0,92 [0,69; 1,24] p=0,5931	-5,20% [-24,90%; 14,50%] p=0,6048
weiblich	82/136 (60,3%)	74/141 (52,5%)	1,54 [0,84; 2,81] p=0,1612	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1617	8,60% [-3,20%; 20,40%] p=0,1539
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8331					
weiß	105/171 (61,4%)	87/163 (53,4%)	1,54 [0,96; 2,48] p=0,0642	1,20 [0,99; 1,45] p=0,0705	10,30% [-0,80%; 21,40%] p=0,0699
schwarz	9/12 (75,0%)	8/15 (53,3%)	2,50 [0,45; 13,76] p=0,3225	1,50 [0,71; 3,18] p=0,2903	26,50% [-20,20%; 73,30%] p=0,2661
Asien	16/29 (55,2%)	16/30 (53,3%)	1,01 [0,30; 3,39] p=0,9836	1,00 [0,61; 1,65] p=0,9844	0,30% [-26,20%; 26,70%] p=0,9836
andere	6/11 (54,5%)	7/11 (63,6%)	0,49 [0,08; 3,23] p=0,4464	0,67 [0,22; 2,05] p=0,4826	-23,90% [-84,90%; 37,00%] p=0,4414
unbekannt	4/6 (66,7%)	5/8 (62,5%)	1,00 [0,03; 29,81] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,10] p=1,0000	0,00% [-75,40%; 75,40%] p=1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0998					
18-34 Jahre	44/81 (54,3%)	42/88 (47,7%)	1,29 [0,61; 2,72] p=0,4954	1,13 [0,77; 1,65] p=0,5285	6,20% [-11,90%; 24,30%] p=0,5023
35-54 Jahre	71/104 (68,3%)	57/105 (54,3%)	2,77 [1,32; 5,80] p=0,0054	1,45 [1,10; 1,91] p=0,0077	21,90% [7,10%; 36,80%] p=0,0038
55+ Jahre	25/44 (56,8%)	24/34 (70,6%)	6,00 [0,66; 54,48] p=0,0548	1,63 [1,00; 2,64] p=0,0491	33,30% [3,80%; 62,90%] p=0,0270
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8259					
Nordamerika	34/59 (57,6%)	29/65 (44,6%)	1,85 [0,87; 3,95] p=0,1043	1,35 [0,93; 1,96] p=0,1160	15,00% [-3,00%; 33,00%] p=0,1025
Europa	76/119 (63,9%)	63/107 (58,9%)	1,25 [0,70; 2,23] p=0,4332	1,09 [0,88; 1,34] p=0,4380	5,20% [-8,00%; 18,40%] p=0,4419
Asien	15/26 (57,7%)	16/27 (59,3%)	1,01 [0,30; 3,39] p=0,9836	1,00 [0,61; 1,65] p=0,9844	0,30% [-26,20%; 26,70%] p=0,9836
Südamerika	15/25 (60,0%)	15/28 (53,6%)	1,24 [0,41; 3,79] p=0,6949	1,09 [0,70; 1,71] p=0,6940	5,30% [-22,10%; 32,80%] p=0,7032
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8259					
≤ Median	79/129 (61,2%)	59/118 (50,0%)	1,13 [0,64; 1,99] p=0,6719	1,05 [0,82; 1,35] p=0,6775	3,00% [-10,80%; 16,70%] p=0,6733
> Median	61/97 (62,9%)	64/107 (59,8%)	1,45 [0,72; 2,90] p=0,2849	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2848	8,40% [-7,20%; 23,90%] p=0,2918

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6305					
AD Mono	69/106 (65,1%)	66/109 (60,6%)	1,13 [0,64; 2,00] p=0,6610	1,05 [0,84; 1,30] p=0,6708	3,00% [-10,70%; 16,60%] p=0,6700
AD plus Augmentationstherapie	71/123 (57,7%)	57/118 (48,3%)	1,64 [0,94; 2,89] p=0,0815	1,24 [0,97; 1,58] p=0,0839	11,40% [-1,40%; 24,10%] p=0,0799
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6305					
ja	87/145 (60,0%)	73/140 (52,1%)	1,89 [1,07; 3,33] p=0,0260	1,28 [1,03; 1,58] p=0,0232	13,80% [1,90%; 25,80%] p=0,0234
nein	53/81 (65,4%)	50/85 (58,8%)	1,88 [0,82; 4,34] p=0,1363	1,23 [0,94; 1,59] p=0,1261	14,00% [-4,20%; 32,20%] p=0,1316
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2993					
ja	43/68 (63,2%)	27/56 (48,2%)	2,60 [1,01; 6,66] p=0,0359	1,60 [1,01; 2,54] p=0,0456	27,10% [2,20%; 51,90%] p=0,0329
nein	97/161 (60,2%)	96/171 (56,1%)	1,13 [0,69; 1,85] p=0,6128	1,05 [0,86; 1,28] p=0,6185	3,00% [-8,80%; 14,80%] p=0,6219
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-43: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	124/229 (54,1%)	127/227 (55,9%)	0,99 [0,66; 1,48] p=0,9603	1,00 [0,84; 1,18] p=0,9610	-0,20% [-9,50%; 9,00%] p=0,9608
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8918					
männlich	52/93 (55,9%)	49/86 (57,0%)	1,38 [0,64; 2,97] p=0,3874	1,13 [0,86; 1,49] p=0,3848	7,50% [-10,00%; 25,00%] p=0,3993
weiblich	72/136 (52,9%)	78/141 (55,3%)	0,77 [0,44; 1,34] p=0,3428	0,90 [0,70; 1,14] p=0,3671	-6,00% [-18,80%; 6,70%] p=0,3550
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,0081					
weiß	90/171 (52,6%)	93/163 (57,1%)	0,88 [0,55; 1,41] p=0,5890	0,95 [0,78; 1,15] p=0,5921	-3,00% [-14,20%; 8,20%] p=0,5949
schwarz	8/12 (66,7%)	6/15 (40,0%)	1,85 [0,31; 11,13] p=0,5173	1,37 [0,56; 3,33] p=0,4884	15,00% [-29,60%; 59,70%] p=0,5093
Asien	12/29 (41,4%)	19/30 (63,3%)	0,54 [0,14; 2,02] p=0,3393	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3718	-11,60% [-36,30%; 13,00%] p=0,3544
andere	8/11 (72,7%)	6/11 (54,5%)	1,16 [0,20; 6,77] p=0,8578	1,09 [0,38; 3,16] p=0,8680	5,60% [-59,30%; 70,50%] p=0,8649
unbekannt	6/6 (100,0%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4185					
18-34 Jahre	41/81 (50,6%)	45/88 (51,1%)	1,27 [0,58; 2,76] p=0,5566	1,11 [0,79; 1,55] p=0,5590	5,20% [-12,00%; 22,50%] p=0,5523
35-54 Jahre	60/104 (57,7%)	59/105 (56,2%)	1,45 [0,74; 2,86] p=0,2719	1,16 [0,89; 1,52] p=0,2789	8,80% [-6,90%; 24,60%] p=0,2718
55+ Jahre	23/44 (52,3%)	23/34 (67,6%)	0,57 [0,11; 2,89] p=0,5002	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5046	-11,10% [-42,80%; 20,60%] p=0,4922
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2300					
Nordamerika	26/59 (44,1%)	27/65 (41,5%)	1,26 [0,60; 2,65] p=0,5473	1,14 [0,74; 1,77] p=0,5435	5,80% [-12,50%; 24,00%] p=0,5365
Europa	64/119 (53,8%)	63/107 (58,9%)	0,82 [0,47; 1,44] p=0,4799	0,92 [0,72; 1,17] p=0,4965	-4,80% [-18,50%; 9,00%] p=0,4962
Asien	12/26 (46,2%)	17/27 (63,0%)	0,54 [0,14; 2,02] p=0,3393	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3718	-11,60% [-36,30%; 13,00%] p=0,3544
Südamerika	22/25 (88,0%)	20/28 (71,4%)	2,90 [0,62; 13,52] p=0,1841	1,21 [0,92; 1,59] p=0,1644	15,40% [-5,90%; 36,60%] p=0,1557
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2300					
≤ Median	72/129 (55,8%)	66/118 (55,9%)	0,85 [0,47; 1,56] p=0,6060	0,94 [0,76; 1,17] p=0,5957	-3,40% [-16,50%; 9,60%] p=0,6056
> Median	52/97 (53,6%)	61/107 (57,0%)	1,11 [0,56; 2,17] p=0,7532	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7638	2,40% [-13,50%; 18,30%] p=0,7664

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9127					
AD Mono	58/106 (54,7%)	61/109 (56,0%)	1,04 [0,59; 1,85] p=0,8820	1,02 [0,80; 1,29] p=0,8831	1,00% [-12,40%; 14,50%] p=0,8835
AD plus Augmentationstherapie	66/123 (53,7%)	66/118 (55,9%)	0,94 [0,54; 1,65] p=0,8298	0,98 [0,77; 1,23] p=0,8344	-1,40% [-14,20%; 11,40%] p=0,8327
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9127					
ja	78/145 (53,8%)	71/140 (50,7%)	1,35 [0,79; 2,32] p=0,2731	1,14 [0,91; 1,43] p=0,2599	7,00% [-5,40%; 19,40%] p=0,2710
nein	46/81 (56,8%)	56/85 (65,9%)	0,85 [0,38; 1,90] p=0,6873	0,94 [0,70; 1,26] p=0,6873	-3,80% [-22,50%; 14,90%] p=0,6921
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0743					
ja	42/68 (61,8%)	28/56 (50,0%)	1,96 [0,76; 5,07] p=0,1243	1,36 [0,90; 2,07] p=0,1491	18,50% [-6,30%; 43,40%] p=0,1436
nein	82/161 (50,9%)	99/171 (57,9%)	0,76 [0,46; 1,26] p=0,2819	0,89 [0,73; 1,10] p=0,2892	-6,20% [-17,80%; 5,30%] p=0,2884

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-44: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1(SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	75/229 (32,8%)	45/227 (19,8%)	2,03 [1,21; 3,43] p=0,0078	1,48 [1,10; 1,98] p=0,0088	10,10% [2,80%; 17,40%] p=0,0069
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7145					
männlich	28/93 (30,1%)	14/86 (16,3%)	1,64 [0,58; 4,65] p=0,3592	1,32 [0,71; 2,46] p=0,3751	6,10% [-6,80%; 19,00%] p=0,3567
weiblich	47/136 (34,6%)	31/141 (22,0%)	2,55 [1,22; 5,33] p=0,0071	1,68 [1,15; 2,46] p=0,0077	14,40% [4,00%; 24,70%] p=0,0066
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,1550					
weiß	61/171 (35,7%)	37/163 (22,7%)	2,19 [1,16; 4,12] p=0,0148	1,48 [1,07; 2,03] p=0,0166	11,00% [2,40%; 19,60%] p=0,0123
schwarz	6/12 (50,0%)	3/15 (20,0%)	2,08 [0,22; 19,69] p=0,5245	1,43 [0,49; 4,21] p=0,5121	11,50% [-24,20%; 47,20%] p=0,5272
Asien	2/29 (6,9%)	4/30 (13,3%)	0,27 [0,03; 2,55] p=0,2278	0,27 [0,03; 2,62] p=0,2605	-11,10% [-27,80%; 5,60%] p=0,1929
andere	4/11 (36,4%)	1/11 (9,1%)	3,62 [0,37; 35,04] p=0,1628	3,62 [0,48; 27,31] p=0,2123	38,70% [-16,80%; 94,20%] p=0,1715
unbekannt	2/6 (33,3%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9252					
18-34 Jahre	24/81 (29,6%)	16/88 (18,2%)	1,34 [0,53; 3,42] p=0,5470	1,19 [0,70; 2,01] p=0,5262	4,40% [-9,80%; 18,60%] p=0,5431
35-54 Jahre	36/104 (34,6%)	21/105 (20,0%)	2,30 [1,02; 5,22] p=0,0416	1,59 [1,01; 2,52] p=0,0464	13,80% [0,60%; 27,10%] p=0,0411
55+ Jahre	15/44 (34,1%)	8/34 (23,5%)	2,00 [0,37; 10,90] p=0,4054	1,35 [0,68; 2,69] p=0,3883	13,30% [-18,00%; 44,70%] p=0,4048
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1444					
Nordamerika	26/59 (44,1%)	14/65 (21,5%)	2,95 [1,24; 7,06] p=0,0155	1,88 [1,12; 3,15] p=0,0163	20,40% [4,50%; 36,30%] p=0,0120
Europa	41/119 (34,5%)	22/107 (20,6%)	2,38 [1,01; 5,59] p=0,0449	1,47 [1,00; 2,16] p=0,0524	10,00% [0,50%; 19,40%] p=0,0381
Asien	1/26 (3,8%)	4/27 (14,8%)	0,27 [0,03; 2,55] p=0,2278	0,27 [0,03; 2,62] p=0,2605	-11,10% [-27,80%; 5,60%] p=0,1929
Südamerika	7/25 (28,0%)	5/28 (17,9%)	1,55 [0,39; 6,14] p=0,5273	1,35 [0,52; 3,47] p=0,5362	7,10% [-15,30%; 29,50%] p=0,5339
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5331					
≤ Median	43/129 (33,3%)	27/118 (22,9%)	1,61 [0,79; 3,29] p=0,1976	1,31 [0,87; 1,95] p=0,1931	7,50% [-3,60%; 18,60%] p=0,1835
> Median	31/97 (32,0%)	18/107 (16,8%)	4,31 [1,41; 13,15] p=0,0060	1,93 [1,17; 3,18] p=0,0100	15,90% [4,90%; 26,90%] p=0,0046

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1819					
AD Mono	28/106 (26,4%)	22/109 (20,2%)	1,35 [0,64; 2,85] p=0,4190	1,20 [0,77; 1,88] p=0,4213	4,20% [-6,20%; 14,60%] p=0,4259
AD plus Augmentationstherapie	47/123 (38,2%)	23/118 (19,5%)	3,00 [1,41; 6,38] p=0,0044	1,73 [1,17; 2,56] p=0,0057	15,50% [5,40%; 25,60%] p=0,0027
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1819					
ja	43/145 (29,7%)	27/140 (19,3%)	1,99 [1,01; 3,89] p=0,0442	1,50 [1,01; 2,24] p=0,0472	10,40% [0,30%; 20,50%] p=0,0435
nein	32/81 (39,5%)	18/85 (21,2%)	2,83 [1,02; 7,88] p=0,0426	1,66 [1,00; 2,75] p=0,0500	16,30% [0,80%; 31,80%] p=0,0397
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6235					
ja	18/68 (26,5%)	10/56 (17,9%)	1,29 [0,33; 5,06] p=0,7155	1,13 [0,58; 2,21] p=0,7129	3,10% [-13,60%; 19,70%] p=0,7174
nein	57/161 (35,4%)	35/171 (20,5%)	2,29 [1,20; 4,36] p=0,0110	1,55 [1,11; 2,16] p=0,0108	12,60% [3,10%; 22,00%] p=0,0091
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-45: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	78/229 (34,1%)	74/227 (32,6%)	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7643	1,04 [0,82; 1,31] p=0,7648	1,20% [-6,70%; 9,20%] p=0,7637
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6323					
männlich	33/93 (35,5%)	27/86 (31,4%)	1,15 [0,45; 2,94] p=0,7838	1,06 [0,70; 1,63] p=0,7760	2,00% [-12,10%; 16,10%] p=0,7785
weiblich	45/136 (33,1%)	47/141 (33,3%)	1,15 [0,63; 2,12] p=0,6385	1,08 [0,78; 1,50] p=0,6405	2,70% [-8,90%; 14,30%] p=0,6440
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,4167					
weiß	63/171 (36,8%)	55/163 (33,7%)	1,33 [0,75; 2,34] p=0,3273	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3330	4,70% [-4,60%; 14,00%] p=0,3258
schwarz	4/12 (33,3%)	6/15 (40,0%)	0,71 [0,08; 5,90] p=0,7676	0,82 [0,24; 2,81] p=0,7469	-6,20% [-44,60%; 32,20%] p=0,7520
Asien	5/29 (17,2%)	7/30 (23,3%)	0,72 [0,18; 2,85] p=0,6481	0,76 [0,24; 2,47] p=0,6537	-5,50% [-28,90%; 17,80%] p=0,6421
andere	3/11 (27,3%)	5/11 (45,5%)	0,32 [0,02; 5,37] p=0,4632	0,63 [0,19; 2,09] p=0,4538	-18,30% [-60,30%; 23,70%] p=0,3927
unbekannt	3/6 (50,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3884					
18-34 Jahre	25/81 (30,9%)	25/88 (28,4%)	0,75 [0,30; 1,87] p=0,5552	0,86 [0,53; 1,39] p=0,5323	-4,70% [-19,60%; 10,10%] p=0,5320
35-54 Jahre	39/104 (37,5%)	34/105 (32,4%)	1,35 [0,60; 3,05] p=0,4828	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4719	4,80% [-8,20%; 17,90%] p=0,4680
55+ Jahre	14/44 (31,8%)	15/34 (44,1%)	0,43 [0,04; 4,46] p=0,4328	0,85 [0,52; 1,36] p=0,4932	-8,90% [-32,30%; 14,50%] p=0,4571
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6589					
Nordamerika	26/59 (44,1%)	26/65 (40,0%)	1,07 [0,49; 2,36] p=0,8538	1,04 [0,71; 1,52] p=0,8534	1,60% [-15,60%; 18,70%] p=0,8573
Europa	40/119 (33,6%)	31/107 (29,0%)	1,33 [0,63; 2,82] p=0,4664	1,13 [0,81; 1,58] p=0,4680	3,90% [-6,30%; 14,10%] p=0,4560
Asien	4/26 (15,4%)	7/27 (25,9%)	0,72 [0,18; 2,85] p=0,6481	0,76 [0,24; 2,47] p=0,6537	-5,50% [-28,90%; 17,80%] p=0,6421
Südamerika	8/25 (32,0%)	10/28 (35,7%)	0,83 [0,24; 2,89] p=0,7678	0,90 [0,43; 1,85] p=0,7686	-3,80% [-28,50%; 21,00%] p=0,7653
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0442					
≤ Median	42/129 (32,6%)	48/118 (40,7%)	0,71 [0,36; 1,40] p=0,3368	0,85 [0,61; 1,19] p=0,3336	-5,80% [-17,40%; 5,70%] p=0,3239
> Median	35/97 (36,1%)	26/107 (24,3%)	2,05 [0,85; 4,96] p=0,0913	1,43 [0,93; 2,21] p=0,1067	11,00% [-1,80%; 23,80%] p=0,0921

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9127					
AD Mono	35/106 (33,0%)	35/109 (32,1%)	1,10 [0,56; 2,17] p=0,7736	1,05 [0,75; 1,47] p=0,7720	1,70% [-9,70%; 13,10%] p=0,7735
AD plus Augmentationstherapie	43/123 (35,0%)	39/118 (33,1%)	1,05 [0,55; 1,99] p=0,8880	1,02 [0,73; 1,43] p=0,8892	0,80% [-10,30%; 11,90%] p=0,8876
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9127					
ja	49/145 (33,8%)	41/140 (29,3%)	1,40 [0,78; 2,53] p=0,2648	1,20 [0,87; 1,66] p=0,2650	6,50% [-4,80%; 17,80%] p=0,2608
nein	29/81 (35,8%)	33/85 (38,8%)	0,82 [0,29; 2,35] p=0,7049	0,93 [0,63; 1,38] p=0,7269	-2,70% [-17,10%; 11,70%] p=0,7105
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4943					
ja	25/68 (36,8%)	17/56 (30,4%)	1,45 [0,55; 3,84] p=0,4672	1,25 [0,68; 2,29] p=0,4671	9,00% [-14,40%; 32,50%] p=0,4507
nein	53/161 (32,9%)	57/171 (33,3%)	0,82 [0,45; 1,51] p=0,5251	0,92 [0,70; 1,19] p=0,5210	-3,10% [-12,70%; 6,40%] p=0,5237
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-46: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	101/229 (44,1%)	96/227 (42,3%)	1,08 [0,69; 1,67] p=0,7517	1,03 [0,85; 1,25] p=0,7465	1,40% [-7,00%; 9,80%] p=0,7462
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3805					
männlich	40/93 (43,0%)	31/86 (36,0%)	1,32 [0,63; 2,79] p=0,4610	1,18 [0,76; 1,84] p=0,4530	6,60% [-11,10%; 24,40%] p=0,4636
weiblich	61/136 (44,9%)	65/141 (46,1%)	0,90 [0,49; 1,65] p=0,7348	0,96 [0,75; 1,22] p=0,7280	-2,00% [-13,70%; 9,60%] p=0,7335
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,7649					
weiß	80/171 (46,8%)	72/163 (44,2%)	1,25 [0,73; 2,13] p=0,4267	1,09 [0,89; 1,34] p=0,4166	4,00% [-5,80%; 13,90%] p=0,4200
schwarz	6/12 (50,0%)	7/15 (46,7%)	1,00 [0,15; 6,57] p=1,0000	1,00 [0,39; 2,56] p=1,0000	0,00% [-43,30%; 43,30%] p=1,0000
Asien	8/29 (27,6%)	9/30 (30,0%)	1,00 [0,27; 3,69] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,62] p=1,0000	0,00% [-24,40%; 24,40%] p=1,0000
andere	4/11 (36,4%)	6/11 (54,5%)	0,32 [0,02; 5,37] p=0,4632	0,63 [0,19; 2,09] p=0,4538	-18,30% [-60,30%; 23,70%] p=0,3927
unbekannt	3/6 (50,0%)	2/8 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4442					
18-34 Jahre	36/81 (44,4%)	35/88 (39,8%)	1,17 [0,53; 2,59] p=0,6991	1,09 [0,71; 1,65] p=0,7023	3,50% [-13,50%; 20,50%] p=0,6892
35-54 Jahre	48/104 (46,2%)	44/105 (41,9%)	1,01 [0,45; 2,30] p=0,9785	1,00 [0,74; 1,35] p=0,9782	0,20% [-12,80%; 13,10%] p=0,9778
55+ Jahre	17/44 (38,6%)	17/34 (50,0%)	3,00 [0,22; 41,35] p=0,4328	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4332	8,90% [-12,00%; 29,80%] p=0,4054
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7581					
Nordamerika	34/59 (57,6%)	31/65 (47,7%)	1,32 [0,61; 2,83] p=0,4835	1,13 [0,81; 1,57] p=0,4778	6,40% [-11,30%; 24,00%] p=0,4781
Europa	47/119 (39,5%)	41/107 (38,3%)	0,99 [0,50; 1,99] p=0,9821	1,00 [0,76; 1,31] p=0,9815	-0,10% [-11,10%; 10,80%] p=0,9814
Asien	7/26 (26,9%)	8/27 (29,6%)	1,00 [0,27; 3,69] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,62] p=1,0000	0,00% [-24,40%; 24,40%] p=1,0000
Südamerika	13/25 (52,0%)	16/28 (57,1%)	0,89 [0,27; 2,90] p=0,8483	0,95 [0,60; 1,53] p=0,8452	-2,60% [-28,60%; 23,50%] p=0,8471
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2473					
≤ Median	57/129 (44,2%)	57/118 (48,3%)	0,76 [0,40; 1,45] p=0,4186	0,89 [0,68; 1,16] p=0,3985	-5,20% [-17,30%; 6,90%] p=0,4021
> Median	43/97 (44,3%)	39/107 (36,4%)	1,66 [0,69; 3,99] p=0,2722	1,18 [0,88; 1,58] p=0,2597	7,30% [-5,20%; 19,80%] p=0,2519

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4902					
AD Mono	44/106 (41,5%)	47/109 (43,1%)	0,90 [0,48; 1,69] p=0,7450	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7411	-2,10% [-14,40%; 10,20%] p=0,7402
AD plus Augmentationstherapie	57/123 (46,3%)	49/118 (41,5%)	1,29 [0,69; 2,40] p=0,4446	1,11 [0,86; 1,43] p=0,4327	4,60% [-6,80%; 16,00%] p=0,4310
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4902					
ja	64/145 (44,1%)	55/140 (39,3%)	1,26 [0,70; 2,27] p=0,4480	1,11 [0,85; 1,43] p=0,4411	4,50% [-6,90%; 15,80%] p=0,4379
nein	37/81 (45,7%)	41/85 (48,2%)	0,84 [0,32; 2,20] p=0,7309	0,94 [0,67; 1,32] p=0,7285	-2,80% [-18,60%; 12,90%] p=0,7246
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2135					
ja	32/68 (47,1%)	20/56 (35,7%)	2,22 [0,70; 7,05] p=0,1767	1,38 [0,86; 2,21] p=0,1790	14,30% [-5,80%; 34,30%] p=0,1625
nein	69/161 (42,9%)	76/171 (44,4%)	0,78 [0,45; 1,37] p=0,4015	0,90 [0,72; 1,13] p=0,3835	-4,60% [-15,10%; 5,90%] p=0,3897
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-47: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	106/229 (46,3%)	102/227 (44,9%)	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6553	0,96 [0,79; 1,16] p=0,6584	-2,00% [-10,90%; 6,90%] p=0,6587
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4100					
männlich	37/93 (39,8%)	37/86 (43,0%)	0,52 [0,22; 1,22] p=0,1190	0,72 [0,47; 1,09] p=0,1180	-13,00% [-29,10%; 3,10%] p=0,1133
weiblich	69/136 (50,7%)	65/141 (46,1%)	1,16 [0,67; 2,01] p=0,5974	1,07 [0,83; 1,38] p=0,5961	3,40% [-9,40%; 16,20%] p=0,6023
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,3381					
weiß	76/171 (44,4%)	77/163 (47,2%)	0,82 [0,49; 1,37] p=0,4461	0,92 [0,74; 1,14] p=0,4379	-4,00% [-14,40%; 6,40%] p=0,4501
schwarz	7/12 (58,3%)	7/15 (46,7%)	1,00 [0,15; 6,57] p=1,0000	1,00 [0,39; 2,56] p=1,0000	0,00% [-43,30%; 43,30%] p=1,0000
Asien	14/29 (48,3%)	9/30 (30,0%)	1,59 [0,48; 5,27] p=0,4354	1,34 [0,61; 2,96] p=0,4695	10,50% [-16,40%; 37,50%] p=0,4439
andere	4/11 (36,4%)	5/11 (45,5%)	2,67 [0,15; 48,95] p=0,5487	1,38 [0,56; 3,37] p=0,4835	14,10% [-26,50%; 54,60%] p=0,4962
unbekannt	5/6 (83,3%)	4/8 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1784	66,70% [13,30%; 100,00%] p=0,0143

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4171					
18-34 Jahre	37/81 (45,7%)	39/88 (44,3%)	1,00 [0,47; 2,15] p=0,9929	1,00 [0,69; 1,45] p=0,9930	0,10% [-17,60%; 17,80%] p=0,9926
35-54 Jahre	52/104 (50,0%)	46/105 (43,8%)	1,07 [0,53; 2,17] p=0,8415	1,03 [0,76; 1,41] p=0,8407	1,50% [-13,60%; 16,60%] p=0,8434
55+ Jahre	17/44 (38,6%)	17/34 (50,0%)	2,33 [0,25; 21,54] p=0,4328	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4333	8,90% [-14,50%; 32,30%] p=0,4571
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2068					
Nordamerika	33/59 (55,9%)	30/65 (46,2%)	1,34 [0,64; 2,80] p=0,4261	1,15 [0,81; 1,65] p=0,4323	7,30% [-11,00%; 25,70%] p=0,4350
Europa	47/119 (39,5%)	51/107 (47,7%)	0,49 [0,25; 0,97] p=0,0406	0,75 [0,57; 0,98] p=0,0371	-12,40% [-23,80%; -0,90%] p=0,0344
Asien	13/26 (50,0%)	9/27 (33,3%)	1,59 [0,48; 5,27] p=0,4354	1,34 [0,61; 2,96] p=0,4695	10,50% [-16,40%; 37,50%] p=0,4439
Südamerika	13/25 (52,0%)	12/28 (42,9%)	1,29 [0,43; 3,92] p=0,6368	1,14 [0,65; 2,01] p=0,6491	6,40% [-21,20%; 34,10%] p=0,6482
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5379					
≤ Median	63/129 (48,8%)	55/118 (46,6%)	0,73 [0,40; 1,34] p=0,3145	0,87 [0,66; 1,14] p=0,3147	-6,60% [-19,50%; 6,20%] p=0,3110
> Median	42/97 (43,3%)	47/107 (43,9%)	0,83 [0,40; 1,74] p=0,6208	0,92 [0,67; 1,27] p=0,6219	-3,60% [-18,20%; 10,90%] p=0,6250

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,2506					
AD Mono	47/106 (44,3%)	53/109 (48,6%)	0,70 [0,39; 1,26] p=0,2139	0,84 [0,63; 1,12] p=0,2273	-8,20% [-21,40%; 5,00%] p=0,2250
AD plus Augmentationstherapie	59/123 (48,0%)	49/118 (41,5%)	1,20 [0,66; 2,19] p=0,5476	1,09 [0,83; 1,42] p=0,5442	3,70% [-8,20%; 15,60%] p=0,5429
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2506					
ja	67/145 (46,2%)	60/140 (42,9%)	1,16 [0,67; 2,00] p=0,5892	1,08 [0,82; 1,41] p=0,5887	3,40% [-8,90%; 15,60%] p=0,5913
nein	39/81 (48,1%)	42/85 (49,4%)	0,87 [0,36; 2,08] p=0,7572	0,94 [0,66; 1,34] p=0,7528	-2,80% [-20,10%; 14,60%] p=0,7556
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1570					
ja	35/68 (51,5%)	22/56 (39,3%)	1,69 [0,61; 4,71] p=0,3350	1,27 [0,79; 2,05] p=0,3218	11,80% [-10,80%; 34,40%] p=0,3058
nein	71/161 (44,1%)	80/171 (46,8%)	0,68 [0,40; 1,15] p=0,1379	0,84 [0,66; 1,06] p=0,1407	-8,30% [-19,30%; 2,80%] p=0,1424
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-48: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ende der Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs.
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	187/229 (81,7%)	0,13 [0,07; 0,23]	178/227 (78,4%)	0,23 [0,13; 0,33]	1,26 [1,03; 1,55] p=0,0273
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8788					
männlich	74/93 (79,6%)	0,16 [0,07; 0,30]	67/86 (77,9%)	0,26 [0,13; 0,46]	1,30 [0,93; 1,81] p=0,1257
weiblich	113/136 (83,1%)	0,13 [0,07; 0,23]	111/141 (78,7%)	0,16 [0,13; 0,33]	1,25 [0,96; 1,62] p=0,0977
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8043					
weiß	142/171 (83,0%)	0,10 [0,07; 0,16]	128/163 (78,5%)	0,16 [0,13; 0,30]	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0262
schwarz	10/12 (83,3%)	0,08 [0,03; 0,33]	12/15 (80,0%)	0,10 [0,03; 0,36]	1,32 [0,57; 3,07] p=0,5199
Asien	21/29 (72,4%)	0,26 [0,23; 0,49]	22/30 (73,3%)	0,39 [0,16; 0,59]	1,13 [0,62; 2,06] p=0,6882
andere	9/11 (81,8%)	0,13 [0,03; 0,59]	10/11 (90,9%)	0,13 [0,07; 0,39]	0,66 [0,25; 1,73] p=0,3955

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs.
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
unbekannt	5/6 (83,3%)	0,16 [0,03; NA]	6/8 (75,0%)	0,46 [0,07; NA]	1,58 [0,48; 5,20] p=0,4553
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5253					
18-34 Jahre	67/81 (82,7%)	0,16 [0,07; 0,30]	68/88 (77,3%)	0,23 [0,13; 0,36]	1,19 [0,85; 1,67] p=0,3129
35-54 Jahre	83/104 (79,8%)	0,13 [0,07; 0,26]	78/105 (74,3%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,39 [1,02; 1,90] p=0,0377
55+ Jahre	37/44 (84,1%)	0,13 [0,03; 0,30]	32/34 (94,1%)	0,13 [0,07; 0,30]	1,01 [0,63; 1,63] p=0,9576
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6444					
Nordamerika	50/59 (84,7%)	0,07 [0,03; 0,13]	50/65 (76,9%)	0,13 [0,07; 0,26]	1,39 [0,94; 2,06] p=0,0994
Europa	98/119 (82,4%)	0,16 [0,07; 0,26]	83/107 (77,6%)	0,26 [0,16; 0,39]	1,37 [1,02; 1,84] p=0,0350
Asien	20/26 (76,9%)	0,26 [0,23; 0,49]	21/27 (77,8%)	0,39 [0,16; 0,49]	1,09 [0,59; 2,02] p=0,7740
Südamerika	19/25 (76,0%)	0,10 [0,07; 0,26]	24/28 (85,7%)	0,13 [0,07; 0,39]	0,92 [0,51; 1,69] p=0,7944

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs.
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9221					
≤ Median	106/129 (82,2%)	0,13 [0,07; 0,23]	95/118 (80,5%)	0,13 [0,07; 0,26]	1,17 [0,89; 1,54] p=0,2642
> Median	80/97 (82,5%)	0,16 [0,07; 0,36]	83/107 (77,6%)	0,33 [0,16; 0,39]	1,33 [0,98; 1,81] p=0,0675
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1879					
AD Mono	86/106 (81,1%)	0,26 [0,10; 0,33]	88/109 (80,7%)	0,16 [0,13; 0,33]	1,08 [0,80; 1,45] p=0,6179
AD plus Augmentationstherapie	101/123 (82,1%)	0,10 [0,07; 0,16]	90/118 (76,3%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,44 [1,08; 1,91] p=0,0130
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9618					
ja	118/145 (81,4%)	0,13 [0,10; 0,26]	109/140 (77,9%)	0,26 [0,13; 0,33]	1,25 [0,96; 1,62] p=0,0961
nein	69/81 (85,2%)	0,13 [0,03; 0,26]	69/85 (81,2%)	0,16 [0,07; 0,33]	1,34 [0,96; 1,87] p=0,0865
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7762					
ja	56/68 (82,4%)	0,13 [0,07; 0,26]	43/56 (76,8%)	0,33 [0,13; 0,46]	1,32 [0,89; 1,97] p=0,1717
nein	131/161 (81,4%)	0,13 [0,07; 0,26]	135/171 (78,9%)	0,23 [0,13; 0,33]	1,24 [0,97; 1,57] p=0,0828

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs.
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-49: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ende der Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	203/229 (88,6%)	0,13 [0,07; 0,23]	197/227 (86,8%)	0,23 [0,13; 0,33]	1,21 [0,99; 1,47] p=0,0584
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7423					
männlich	81/93 (87,1%)	0,16 [0,07; 0,30]	74/86 (86,0%)	0,26 [0,10; 0,46]	1,27 [0,93; 1,74] p=0,1385
weiblich	122/136 (89,7%)	0,13 [0,07; 0,20]	123/141 (87,2%)	0,16 [0,13; 0,30]	1,18 [0,92; 1,52] p=0,1908
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,7243					
weiß	155/171 (90,6%)	0,10 [0,07; 0,16]	145/163 (89,0%)	0,16 [0,13; 0,30]	1,26 [1,00; 1,58] p=0,0496
schwarz	11/12 (91,7%)	0,08 [0,03; 0,33]	12/15 (80,0%)	0,10 [0,03; 0,33]	1,25 [0,54; 2,90] p=0,6067
Asien	21/29 (72,4%)	0,26 [0,23; 0,49]	23/30 (76,7%)	0,39 [0,16; 0,56]	1,06 [0,58; 1,92] p=0,8482
andere	10/11 (90,9%)	0,13 [0,03; 0,59]	10/11 (90,9%)	0,13 [0,07; 0,39]	0,70 [0,27; 1,85] p=0,4769
	6/6 (100,0%)	0,16 [0,03; 1,02]	7/8 (87,5%)	0,46 [0,07; 1,08]	1,80 [0,57; 5,64] p=0,3139

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6378					
18-34 Jahre	72/81 (88,9%)	0,16 [0,07; 0,30]	75/88 (85,2%)	0,23 [0,13; 0,36]	1,13 [0,82; 1,56] p=0,4608
35-54 Jahre	92/104 (88,5%)	0,13 [0,07; 0,20]	89/105 (84,8%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,30 [0,97; 1,74] p=0,0828
55+ Jahre	39/44 (88,6%)	0,10 [0,03; 0,30]	33/34 (97,1%)	0,12 [0,07; 0,30]	1,03 [0,65; 1,63] p=0,9117
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6765					
Nordamerika	54/59 (91,5%)	0,07 [0,03; 0,13]	54/65 (83,1%)	0,13 [0,07; 0,26]	1,41 [0,97; 2,06] p=0,0733
Europa	105/119 (88,2%)	0,16 [0,07; 0,26]	96/107 (89,7%)	0,26 [0,16; 0,39]	1,24 [0,94; 1,64] p=0,1296
Asien	20/26 (76,9%)	0,26 [0,23; 0,49]	21/27 (77,8%)	0,39 [0,16; 0,49]	1,08 [0,58; 2,00] p=0,8079
Südamerika	24/25 (96,0%)	0,10 [0,07; 0,26]	26/28 (92,9%)	0,13 [0,07; 0,39]	0,92 [0,52; 1,62] p=0,7675
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9090					
≤ Median	115/129 (89,1%)	0,13 [0,07; 0,23]	103/118 (87,3%)	0,13 [0,07; 0,26]	1,16 [0,89; 1,51] p=0,2717
> Median	87/97 (89,7%)	0,16 [0,07; 0,33]	94/107 (87,9%)	0,33 [0,16; 0,39]	1,23 [0,92; 1,65] p=0,1718

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ende der Suizidaliät, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5303					
AD Mono	94/106 (88,7%)	0,20 [0,10; 0,30]	93/109 (85,3%)	0,16 [0,13; 0,33]	1,13 [0,84; 1,50] p=0,4227
AD plus Augmentationstherapie	109/123 (88,6%)	0,10 [0,07; 0,16]	104/118 (88,1%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,28 [0,98; 1,68] p=0,0735
Zeit bis zum Ende der Suizidaliät, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6859					
ja	133/145 (91,7%)	0,13 [0,10; 0,26]	118/140 (84,3%)	0,26 [0,13; 0,33]	1,27 [0,99; 1,62] p=0,0616
nein	70/81 (86,4%)	0,13 [0,03; 0,26]	79/85 (92,9%)	0,16 [0,07; 0,33]	1,18 [0,85; 1,63] p=0,3118
Zeit bis zum Ende der Suizidaliät, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6454					
ja	63/68 (92,6%)	0,13 [0,07; 0,26]	46/56 (82,1%)	0,33 [0,13; 0,46]	1,28 [0,87; 1,89] p=0,2068
nein	140/161 (87,0%)	0,13 [0,07; 0,26]	151/171 (88,3%)	0,16 [0,13; 0,30]	1,18 [0,93; 1,48] p=0,1676

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	180	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,86 (0,08)	181	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,65 (0,08)	-0,21 [-0,43; 0,01] p=0,0670	-0,19 [-0,39; 0,02]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	72	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,89 (0,12)	67	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,74 (0,13)	-0,15 [-0,50; 0,20] p=0,3895	-0,15 [-0,48; 0,19]
weiblich	108	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,80 (0,13)	114	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,61 (0,12)	-0,20 [-0,52; 0,12] p=0,2280	-0,15 [-0,42; 0,11]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	130	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,98 (0,09)	127	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,67 (0,09)	-0,31 [-0,55; - 0,07] p=0,0130	-0,29 [-0,54; -0,05]
schwarz	11	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-1,72 (0,56)	12	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-1,99 (0,50)	0,27 [-1,35; 1,89] p=0,7168	0,15 [-0,67; 0,96]
Asien	25	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,60 (0,25)	27	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,60 (0,25)	0,00 [-0,63; 0,63] p=0,9973	0,00 [-0,55; 0,54]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	5,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 1,00]	-2,57 (0,77)	8	4,00 [3,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; -2,00]	-5,32 (1,34)	2,75 [-1,30; 6,80] p=0,1414	0,84 [-0,16; 1,85]
unbekannt	5	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,85 (0,65)	7	4,00 [3,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -1,00]	-2,23 (0,51)	-0,63 [-3,08; 1,83] p=0,5190	-0,42 [-1,58; 0,75]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	64	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,76 (0,18)	69	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,75 (0,18)	-0,02 [-0,49; 0,46] p=0,9489	-0,01 [-0,35; 0,33]
35-54 Jahre	82	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,97 (0,12)	84	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,42 (0,13)	-0,55 [-0,89; - 0,21] p=0,0016	-0,48 [-0,79; -0,18]
55+ Jahre	34	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,09 (0,26)	28	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-3,04 (0,23)	-0,05 [-0,81; 0,70] p=0,8855	-0,04 [-0,54; 0,46]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	46	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,02 (0,16)	48	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,72 (0,16)	-0,30 [-0,75; 0,14] p=0,1793	-0,28 [-0,68; 0,13]
Europa	90	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,88 (0,11)	88	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,62 (0,11)	-0,27 [-0,58; 0,04] p=0,0919	-0,25 [-0,55; 0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	23	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,63 (0,24)	25	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,51 (0,23)	-0,12 [-0,79; 0,54] p=0,7128	-0,11 [-0,67; 0,46]
Südamerika	21	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,91 (0,24)	20	3,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-2,85 (0,25)	-0,06 [-0,75; 0,64] p=0,8727	-0,05 [-0,66; 0,56]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	106	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,44 (0,16)	94	3,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,31 (0,17)	-0,14 [-0,55; 0,28] p=0,5139	-0,08 [-0,36; 0,19]
> Median	73	4,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 1,00]	-3,47 (0,19)	87	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,92 (0,17)	-0,55 [-1,05; - 0,05] p=0,0319	-0,34 [-0,65; -0,02]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	84	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,84 (0,14)	91	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,74 (0,13)	-0,10 [-0,45; 0,25] p=0,5699	-0,08 [-0,37; 0,22]
AD + Augmentation	96	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,79 (0,12)	90	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,57 (0,12)	-0,22 [-0,54; 0,09] p=0,1611	-0,20 [-0,48; 0,09]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	114	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,89 (0,11)	114	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,53 (0,12)	-0,36 [-0,67; - 0,04] p=0,0260	-0,29 [-0,55; -0,03]
nein	65	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,69 (0,13)	67	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,77 (0,13)	0,08 [-0,28; 0,44] p=0,6555	0,08 [-0,27; 0,42]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	57	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,83 (0,21)	42	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,76 (0,24)	-0,07 [-0,75; 0,62] p=0,8433	-0,04 [-0,44; 0,36]
nein	123	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,90 (0,10)	139	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,67 (0,09)	-0,23 [-0,49; 0,03] p=0,0854	-0,21 [-0,45; 0,04]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-51: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	164	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,88 (0,09)	165	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,88 (0,09)	0,00 [-0,23; 0,23] p=0,9898	0,00 [-0,22; 0,21]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	65	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,86 (0,15)	61	4,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-2,79 (0,16)	-0,07 [-0,50; 0,36] p=0,7498	-0,06 [-0,41; 0,29]
weiblich	99	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,91 (0,11)	104	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,91 (0,11)	0,00 [-0,29; 0,29] p=0,9980	0,00 [-0,28; 0,28]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	121	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,70 (0,11)	116	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,76 (0,11)	0,05 [-0,23; 0,33] p=0,7145	0,04 [-0,21; 0,30]
schwarz	8	4,00 [2,00; 5,00]	-3,50 [-4,00; -2,00]	-3,29 (0,71)	8	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,66 (0,62)	-0,63 [-3,35; 2,10] p=0,5583	-0,31 [-1,30; 0,67]
Asien	20	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,08 (0,24)	26	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,97 (0,20)	-0,11 [-0,69; 0,48] p=0,7134	-0,10 [-0,68; 0,48]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	5,00 [0,00; 6,00]	-5,00 [-5,00; 0,00]	NA [NA; NA]	8	4,00 [3,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; 0,00]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
unbekannt	6	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -1,00]	-2,93 (0,14)	7	4,00 [3,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	-3,13 (0,11)	0,20 [-0,28; 0,67] p=0,3389	0,58 [-0,55; 1,70]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	55	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,83 (0,17)	62	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,86 (0,16)	0,03 [-0,43; 0,49] p=0,8947	0,02 [-0,34; 0,39]
35-54 Jahre	75	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,08 (0,12)	77	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,72 (0,12)	-0,36 [-0,69; - 0,02] p=0,0373	-0,33 [-0,65; -0,01]
55+ Jahre	34	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,80 (0,20)	26	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-3,03 (0,19)	0,22 [-0,35; 0,80] p=0,4382	0,20 [-0,31; 0,72]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	35	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,84 (0,22)	39	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,77 (0,21)	-0,07 [-0,68; 0,54] p=0,8203	-0,05 [-0,51; 0,40]
Europa	86	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,80 (0,10)	79	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,01 (0,11)	0,22 [-0,08; 0,52] p=0,1479	0,23 [-0,08; 0,53]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	20	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,11 (0,25)	24	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,81 (0,23)	-0,29 [-0,98; 0,39] p=0,3943	-0,26 [-0,85; 0,34]
Südamerika	23	4,00 [2,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	-3,48 (0,20)	23	3,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,01 (0,20)	-0,48 [-1,04; 0,08] p=0,0904	-0,49 [-1,07; 0,10]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	96	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,62 (0,17)	84	3,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,51 (0,18)	-0,11 [-0,56; 0,35] p=0,6440	-0,06 [-0,36; 0,23]
> Median	67	4,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 1,00]	-3,32 (0,19)	81	4,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-3,32 (0,17)	0,00 [-0,50; 0,50] p=0,9973	0,00 [-0,32; 0,32]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	77	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,81 (0,13)	80	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,97 (0,13)	0,16 [-0,17; 0,49] p=0,3334	0,14 [-0,17; 0,46]
AD + Augmentation	87	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,02 (0,13)	85	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,74 (0,13)	-0,28 [-0,62; 0,07] p=0,1121	-0,23 [-0,53; 0,07]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	104	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,99 (0,12)	100	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,84 (0,13)	-0,15 [-0,49; 0,19] p=0,3817	-0,12 [-0,40; 0,15]
nein	60	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,95 (0,14)	65	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,92 (0,13)	-0,03 [-0,41; 0,35] p=0,8797	-0,03 [-0,38; 0,32]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	49	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,24 (0,18)	37	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,94 (0,20)	-0,30 [-0,87; 0,27] p=0,2943	-0,24 [-0,67; 0,19]
nein	115	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,80 (0,10)	128	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,77 (0,10)	-0,03 [-0,30; 0,25] p=0,8399	-0,02 [-0,28; 0,23]

a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-52: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	221	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,04 (0,08)	224	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,73 (0,08)	-0,32 [-0,53; - 0,11] p=0,0030	-0,27 [-0,46; -0,08]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	89	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,13 (0,13)	85	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,68 (0,14)	-0,45 [-0,81; - 0,08] p=0,0173	-0,35 [-0,65; -0,05]
weiblich	132	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,08 (0,10)	139	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,77 (0,10)	-0,30 [-0,57; - 0,04] p=0,0268	-0,26 [-0,50; -0,02]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	166	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,06 (0,09)	160	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,73 (0,10)	-0,33 [-0,58; - 0,09] p=0,0084	-0,27 [-0,49; -0,05]
schwarz	9	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,14 (0,55)	15	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	0,04 (0,38)	-1,18 [-2,50; 0,14] p=0,0739	-0,74 [-1,60; 0,11]
Asien	29	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,53 (0,23)	30	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,63 (0,23)	0,10 [-0,45; 0,64] p=0,7248	0,08 [-0,43; 0,59]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	11	5,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,63 (0,54)	11	4,00 [3,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,59 (0,68)	-0,04 [-1,71; 1,64] p=0,9605	-0,02 [-0,85; 0,82]
unbekannt	6	4,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-4,00; 1,00]	-1,31 (0,76)	8	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-2,00; 0,00]	0,19 (0,63)	-1,50 [-3,90; 0,90] p=0,1769	-0,77 [-1,89; 0,34]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	80	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,82 (0,16)	87	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,72 (0,16)	-0,10 [-0,52; 0,31] p=0,6323	-0,07 [-0,37; 0,23]
35-54 Jahre	101	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,03 (0,13)	103	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,59 (0,13)	-0,44 [-0,78; - 0,10] p=0,0106	-0,34 [-0,62; -0,06]
55+ Jahre	40	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,31 (0,19)	34	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,02 (0,19)	-0,29 [-0,87; 0,29] p=0,3212	-0,25 [-0,71; 0,21]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	54	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,38 (0,17)	65	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-1,00 (0,16)	-0,38 [-0,84; 0,08] p=0,1011	-0,30 [-0,66; 0,06]
Europa	116	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,05 (0,12)	105	4,00 [0,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,55 (0,13)	-0,50 [-0,84; - 0,16] p=0,0038	-0,39 [-0,66; -0,12]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	26	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,55 (0,20)	27	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,68 (0,19)	0,13 [-0,42; 0,68] p=0,6437	0,13 [-0,41; 0,66]
Südamerika	25	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,90 (0,19)	27	3,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,52 (0,18)	-0,37 [-0,87; 0,12] p=0,1377	-0,40 [-0,95; 0,15]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	125	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,90 (0,12)	117	3,00 [0,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,58 (0,12)	-0,32 [-0,63; - 0,01] p=0,0439	-0,24 [-0,49; 0,02]
> Median	95	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,26 (0,14)	107	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,80 (0,13)	-0,46 [-0,81; - 0,11] p=0,0111	-0,34 [-0,62; -0,06]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	101	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,99 (0,12)	108	4,00 [0,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,79 (0,12)	-0,20 [-0,50; 0,10] p=0,1887	-0,16 [-0,43; 0,11]
AD + Augmentation	120	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,17 (0,11)	116	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,75 (0,12)	-0,43 [-0,72; - 0,13] p=0,0050	-0,34 [-0,60; -0,09]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	141	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,00 (0,11)	139	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,70 (0,11)	-0,30 [-0,59; - 0,01] p=0,0420	-0,23 [-0,47; 0,00]
nein	79	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,21 (0,14)	85	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,78 (0,13)	-0,43 [-0,78; - 0,08] p=0,0167	-0,36 [-0,67; -0,05]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-0,89 (0,17)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-0,50 [-4,00; 2,00]	-0,62 (0,19)	-0,27 [-0,79; 0,26] p=0,3118	-0,19 [-0,55; 0,17]
nein	154	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,12 (0,10)	170	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,73 (0,09)	-0,38 [-0,63; - 0,13] p=0,0028	-0,32 [-0,54; -0,10]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-53: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	219	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,32 (0,08)	223	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,08 (0,08)	-0,24 [-0,47; - 0,02] p=0,0366	-0,19 [-0,38; 0,00]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	90	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,47 (0,16)	84	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,21 (0,17)	-0,27 [-0,72; 0,19] p=0,2507	-0,17 [-0,47; 0,13]
weiblich	129	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,31 (0,11)	139	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,10 (0,10)	-0,21 [-0,49; 0,07] p=0,1388	-0,17 [-0,41; 0,07]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	164	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,25 (0,10)	159	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,08 (0,11)	-0,17 [-0,43; 0,10] p=0,2256	-0,12 [-0,34; 0,09]
schwarz	10	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,57 (0,49)	15	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,41 (0,38)	-1,16 [-2,41; 0,09] p=0,0663	-0,75 [-1,58; 0,08]
Asien	29	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,26 (0,24)	30	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,88 (0,24)	-0,38 [-0,96; 0,21] p=0,1977	-0,28 [-0,80; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	5,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,32 (0,42)	11	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-2,05 (0,56)	0,73 [-0,73; 2,19] p=0,2894	0,43 [-0,44; 1,30]
unbekannt	6	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,94 (1,03)	8	4,00 [3,00; 5,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	0,20 (0,85)	-3,15 [-6,39; 0,09] p=0,0549	-1,20 [-2,38; -0,02]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	80	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,16 (0,17)	86	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,03 (0,17)	-0,13 [-0,57; 0,31] p=0,5701	-0,08 [-0,39; 0,22]
35-54 Jahre	100	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,25 (0,13)	104	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,91 (0,13)	-0,34 [-0,69; 0,01] p=0,0596	-0,25 [-0,53; 0,02]
55+ Jahre	39	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,70 (0,22)	33	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,32 (0,23)	-0,38 [-1,07; 0,32] p=0,2779	-0,27 [-0,74; 0,19]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,64 (0,19)	65	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,37 (0,18)	-0,27 [-0,78; 0,24] p=0,2941	-0,19 [-0,55; 0,17]
Europa	114	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,26 (0,13)	105	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,01 (0,14)	-0,25 [-0,63; 0,13] p=0,1901	-0,18 [-0,44; 0,09]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	26	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,12 (0,22)	27	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,81 (0,22)	-0,31 [-0,92; 0,30] p=0,3103	-0,28 [-0,82; 0,27]
Südamerika	24	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,34 (0,27)	26	3,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,15 (0,26)	-0,19 [-0,91; 0,53] p=0,5925	-0,14 [-0,70; 0,41]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	124	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,33 (0,12)	117	3,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,02 (0,12)	-0,31 [-0,62; 0,00] p=0,0518	-0,23 [-0,48; 0,02]
> Median	94	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,43 (0,17)	106	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,11 (0,16)	-0,33 [-0,75; 0,10] p=0,1347	-0,20 [-0,48; 0,08]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	101	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,26 (0,14)	106	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,03 (0,14)	-0,22 [-0,56; 0,11] p=0,1925	-0,16 [-0,43; 0,11]
AD + Augmentation	118	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,45 (0,12)	117	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,11 (0,12)	-0,34 [-0,66; - 0,02] p=0,0365	-0,25 [-0,51; 0,00]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	140	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,37 (0,11)	139	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,00 (0,12)	-0,37 [-0,67; -0,06] p=0,0187	-0,27 [-0,51; -0,04]
nein	78	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,25 (0,15)	84	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,28 (0,14)	0,03 [-0,35; 0,41] p=0,8700	0,02 [-0,28; 0,33]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,43 (0,19)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,86 (0,21)	-0,57 [-1,14; 0,00] p=0,0496	-0,37 [-0,73; -0,01]
nein	152	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,25 (0,11)	169	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,12 (0,10)	-0,13 [-0,41; 0,15] p=0,3600	-0,10 [-0,32; 0,12]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-54: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	216	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,76 (0,09)	221	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,54 (0,09)	-0,22 [-0,47; 0,02] p=0,0756	-0,16 [-0,35; 0,02]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	88	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,82 (0,17)	83	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,56 (0,18)	-0,26 [-0,72; 0,21] p=0,2775	-0,16 [-0,46; 0,14]
weiblich	128	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,79 (0,12)	138	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,65 (0,12)	-0,14 [-0,47; 0,18] p=0,3936	-0,10 [-0,34; 0,14]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	162	4,00 [0,00; 6,00]	-1,50 [-6,00; 2,00]	-1,69 (0,11)	158	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,53 (0,11)	-0,16 [-0,44; 0,11] p=0,2500	-0,12 [-0,34; 0,10]
schwarz	11	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,71 (0,59)	14	4,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,51)	-0,70 [-2,28; 0,88] p=0,3549	-0,35 [-1,15; 0,45]
Asien	27	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,06 (0,29)	30	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,55 (0,27)	-0,51 [-1,20; 0,17] p=0,1382	-0,34 [-0,86; 0,18]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	5,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,67)	11	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,75 (0,91)	1,13 [-1,23; 3,50] p=0,3051	0,41 [-0,45; 1,28]
unbekannt	6	4,00 [1,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; -1,00]	-3,83 (0,87)	8	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,71)	-2,90 [-5,63; - 0,17] p=0,0407	-1,31 [-2,52; -0,11]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	78	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,78 (0,19)	85	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,53 (0,18)	-0,25 [-0,74; 0,23] p=0,3087	-0,15 [-0,46; 0,16]
35-54 Jahre	99	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,72 (0,14)	103	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,30 (0,14)	-0,42 [-0,79; - 0,05] p=0,0274	-0,30 [-0,57; -0,02]
55+ Jahre	39	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,86 (0,28)	33	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,73 (0,27)	-0,13 [-0,97; 0,71] p=0,7507	-0,08 [-0,54; 0,38]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,18)	63	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,97 (0,17)	-0,09 [-0,58; 0,40] p=0,7187	-0,07 [-0,43; 0,30]
Europa	111	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,59 (0,14)	105	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,30 (0,14)	-0,30 [-0,69; 0,10] p=0,1396	-0,20 [-0,47; 0,07]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,75 (0,24)	27	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,28 (0,23)	-0,47 [-1,13; 0,20] p=0,1644	-0,38 [-0,93; 0,16]
Südamerika	25	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,95 (0,33)	26	3,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,07 (0,32)	0,12 [-0,78; 1,03] p=0,7847	0,07 [-0,48; 0,62]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	121	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,75 (0,14)	115	3,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,51 (0,14)	-0,23 [-0,59; 0,12] p=0,1990	-0,15 [-0,41; 0,10]
> Median	94	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,96 (0,19)	106	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,61 (0,17)	-0,34 [-0,81; 0,12] p=0,1485	-0,19 [-0,47; 0,09]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	99	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,79 (0,16)	107	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,51 (0,15)	-0,28 [-0,67; 0,11] p=0,1637	-0,17 [-0,45; 0,10]
AD + Augmentation	117	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,81 (0,13)	114	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,58 (0,13)	-0,23 [-0,56; 0,10] p=0,1672	-0,17 [-0,43; 0,09]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	140	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,77 (0,13)	138	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,49 (0,13)	-0,28 [-0,63; 0,06] p=0,1070	-0,19 [-0,42; 0,05]
nein	75	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,72 (0,15)	83	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,72 (0,14)	0,00 [-0,39; 0,39] p=0,9856	0,00 [-0,32; 0,31]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,06 (0,22)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,41 (0,24)	-0,65 [-1,30; 0,01] p=0,0547	-0,36 [-0,72; 0,00]
nein	149	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,67 (0,11)	167	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,58 (0,11)	-0,08 [-0,37; 0,21] p=0,5667	-0,06 [-0,28; 0,16]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-55: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	202	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,14 (0,09)	213	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,94 (0,09)	-0,20 [-0,44; 0,03] p=0,0890	-0,16 [-0,35; 0,03]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	81	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,99 (0,17)	79	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,85 (0,17)	-0,14 [-0,60; 0,32] p=0,5523	-0,09 [-0,40; 0,22]
weiblich	121	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,26 (0,12)	134	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,02 (0,11)	-0,24 [-0,53; 0,05] p=0,1010	-0,20 [-0,44; 0,05]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	148	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,12 (0,11)	153	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,93 (0,11)	-0,19 [-0,47; 0,08] p=0,1691	-0,15 [-0,37; 0,08]
schwarz	11	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; -1,00]	-1,86 (0,35)	13	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-0,99 (0,31)	-0,87 [-1,85; 0,11] p=0,0762	-0,73 [-1,57; 0,10]
Asien	27	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,99 (0,26)	29	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,02 (0,24)	0,03 [-0,59; 0,64] p=0,9335	0,02 [-0,51; 0,54]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	5,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,55 (0,58)	11	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,68 (0,72)	0,13 [-1,72; 1,98] p=0,8797	0,06 [-0,80; 0,91]
unbekannt	6	4,00 [1,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; -1,00]	-3,54 (1,04)	7	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,89 (0,83)	-1,64 [-5,21; 1,92] p=0,2895	-0,65 [-1,78; 0,48]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	73	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,96 (0,18)	84	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,96 (0,17)	0,01 [-0,45; 0,46] p=0,9794	0,00 [-0,31; 0,32]
35-54 Jahre	93	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,14)	97	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,75 (0,14)	-0,31 [-0,68; 0,05] p=0,0907	-0,23 [-0,52; 0,05]
55+ Jahre	36	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,48 (0,27)	32	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,11 (0,25)	-0,37 [-1,17; 0,43] p=0,3552	-0,24 [-0,72; 0,24]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	49	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,61 (0,19)	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,23 (0,17)	-0,38 [-0,89; 0,13] p=0,1445	-0,28 [-0,66; 0,10]
Europa	105	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,92 (0,14)	101	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,79 (0,14)	-0,13 [-0,51; 0,24] p=0,4862	-0,10 [-0,37; 0,18]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,83 (0,23)	26	4,00 [2,00; 6,00]	-1,50 [-5,00; 0,00]	-1,84 (0,23)	0,02 [-0,62; 0,66] p=0,9560	0,02 [-0,53; 0,56]
Südamerika	23	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,41 (0,29)	26	3,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,76 (0,27)	-0,66 [-1,44; 0,13] p=0,0981	-0,46 [-1,03; 0,10]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	115	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,14)	112	3,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,90 (0,14)	-0,19 [-0,55; 0,17] p=0,3038	-0,12 [-0,38; 0,14]
> Median	86	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,34 (0,17)	101	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,05 (0,15)	-0,28 [-0,71; 0,14] p=0,1863	-0,18 [-0,47; 0,10]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	93	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,19 (0,14)	104	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,10 (0,13)	-0,09 [-0,43; 0,26] p=0,6182	-0,06 [-0,34; 0,22]
AD + Augmentation	109	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,15 (0,13)	109	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,78 (0,13)	-0,37 [-0,71; - 0,04] p=0,0304	-0,27 [-0,54; -0,01]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	132	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,19 (0,12)	132	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,87 (0,12)	-0,33 [-0,65; 0,00] p=0,0508	-0,23 [-0,47; 0,01]
nein	69	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,01 (0,15)	81	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,99 (0,13)	-0,02 [-0,39; 0,36] p=0,9310	-0,01 [-0,34; 0,31]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	62	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,25 (0,20)	51	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,74 (0,21)	-0,51 [-1,10; 0,08] p=0,0914	-0,32 [-0,70; 0,05]
nein	140	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,01 (0,11)	162	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,87 (0,10)	-0,14 [-0,42; 0,13] p=0,3151	-0,11 [-0,34; 0,12]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-56: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	195	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,48 (0,09)	201	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,18 (0,09)	-0,30 [-0,53; - 0,07] p=0,0111	-0,25 [-0,44; -0,05]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	78	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,48 (0,15)	71	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,14 (0,15)	-0,33 [-0,74; 0,07] p=0,1083	-0,26 [-0,58; 0,06]
weiblich	117	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,43 (0,12)	130	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,22 (0,11)	-0,20 [-0,51; 0,10] p=0,1886	-0,16 [-0,41; 0,09]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	143	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,48 (0,10)	146	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,13 (0,10)	-0,35 [-0,61; - 0,09] p=0,0086	-0,29 [-0,52; -0,06]
schwarz	11	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-3,01 (0,61)	10	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,00 (0,62)	-1,01 [-2,96; 0,94] p=0,2695	-0,49 [-1,36; 0,38]
Asien	26	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,13 (0,28)	28	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,17 (0,26)	0,04 [-0,62; 0,71] p=0,8955	0,03 [-0,50; 0,56]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	5,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,25 (0,63)	10	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; -1,00]	-3,10 (0,87)	0,85 [-1,27; 2,98] p=0,3735	0,34 [-0,57; 1,25]
unbekannt	6	4,00 [1,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; -1,00]	-2,80 (1,30)	7	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,21 (1,04)	-1,59 [-6,03; 2,86] p=0,4002	-0,50 [-1,62; 0,61]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	67	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,41 (0,18)	81	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,26 (0,17)	-0,14 [-0,61; 0,33] p=0,5497	-0,09 [-0,42; 0,23]
35-54 Jahre	92	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,45 (0,12)	89	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,97 (0,13)	-0,48 [-0,82; - 0,14] p=0,0056	-0,40 [-0,69; -0,10]
55+ Jahre	36	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,87 (0,24)	31	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,31 (0,23)	-0,55 [-1,30; 0,19] p=0,1386	-0,40 [-0,89; 0,08]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	44	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,86 (0,17)	57	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,48 (0,15)	-0,38 [-0,83; 0,07] p=0,0979	-0,33 [-0,73; 0,06]
Europa	105	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,25 (0,12)	96	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,03 (0,13)	-0,22 [-0,58; 0,13] p=0,2130	-0,18 [-0,45; 0,10]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	24	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,15 (0,25)	25	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,27 (0,24)	0,12 [-0,58; 0,81] p=0,7314	0,10 [-0,46; 0,66]
Südamerika	22	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,69 (0,29)	23	3,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,13 (0,28)	-0,56 [-1,35; 0,23] p=0,1617	-0,41 [-1,00; 0,18]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	111	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,34 (0,15)	103	3,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,81 (0,15)	-0,53 [-0,91; - 0,14] p=0,0079	-0,34 [-0,61; -0,07]
> Median	83	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,88 (0,19)	98	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,58 (0,16)	-0,30 [-0,77; 0,16] p=0,1984	-0,18 [-0,48; 0,11]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	88	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,56 (0,13)	97	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,24 (0,13)	-0,32 [-0,65; 0,00] p=0,0523	-0,26 [-0,55; 0,03]
AD + Augmentation	107	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,29 (0,12)	104	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,97 (0,12)	-0,32 [-0,64; 0,01] p=0,0551	-0,25 [-0,52; 0,02]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	126	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,55 (0,11)	127	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,10 (0,12)	-0,45 [-0,76; -0,14] p=0,0047	-0,35 [-0,59; -0,10]
nein	68	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,28 (0,14)	74	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,22 (0,13)	-0,06 [-0,43; 0,31] p=0,7588	-0,05 [-0,38; 0,28]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	60	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,57 (0,20)	49	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,22)	-0,77 [-1,37; -0,17] p=0,0127	-0,50 [-0,88; -0,12]
nein	135	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,44 (0,10)	152	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,26 (0,10)	-0,18 [-0,45; 0,09] p=0,1818	-0,15 [-0,38; 0,08]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-57: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	180	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,13 (0,08)	181	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,02 (0,08)	-0,10 [-0,33; 0,12] p=0,3594	-0,09 [-0,30; 0,11]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	72	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,26 (0,14)	67	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,15)	-0,03 [-0,43; 0,37] p=0,8911	-0,02 [-0,36; 0,31]
weiblich	108	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,97 (0,12)	114	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,94 (0,11)	-0,04 [-0,34; 0,27] p=0,8079	-0,03 [-0,29; 0,23]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	130	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,15 (0,10)	127	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,03 (0,10)	-0,12 [-0,38; 0,13] p=0,3451	-0,11 [-0,36; 0,13]
schwarz	11	4,00 [3,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,11 (0,45)	12	5,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,90 (0,39)	-0,21 [-1,45; 1,03] p=0,7145	-0,14 [-0,96; 0,68]
Asien	25	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,10 (0,28)	27	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,74 (0,27)	-0,36 [-1,06; 0,34] p=0,3053	-0,25 [-0,80; 0,29]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,04 (0,49)	8	3,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,21 (0,82)	0,17 [-2,22; 2,55] p=0,8632	0,08 [-0,87; 1,04]
unbekannt	5	5,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,57 (0,61)	7	4,50 [4,00; 6,00]	-4,00 [-4,00; 0,00]	-1,77 (0,50)	0,20 [-2,19; 2,59] p=0,8276	0,14 [-1,01; 1,29]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	64	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,19 (0,17)	69	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,03 (0,18)	-0,16 [-0,63; 0,31] p=0,5117	-0,11 [-0,45; 0,23]
35-54 Jahre	82	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,16 (0,13)	84	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,81 (0,14)	-0,35 [-0,72; 0,03] p=0,0675	-0,28 [-0,58; 0,03]
55+ Jahre	34	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,40 (0,23)	28	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,23 (0,20)	-0,17 [-0,82; 0,47] p=0,5859	-0,14 [-0,64; 0,36]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	46	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,02 (0,19)	48	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,87 (0,19)	-0,15 [-0,69; 0,38] p=0,5715	-0,12 [-0,52; 0,29]
Europa	90	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,25 (0,12)	88	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,22 (0,12)	-0,02 [-0,37; 0,32] p=0,8982	-0,02 [-0,31; 0,27]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	23	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,05 (0,26)	25	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,64 (0,26)	-0,41 [-1,15; 0,34] p=0,2779	-0,31 [-0,88; 0,26]
Südamerika	21	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,11 (0,22)	20	3,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,33 (0,23)	0,22 [-0,42; 0,86] p=0,4961	0,21 [-0,41; 0,82]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	106	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,90 (0,14)	94	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,15)	-0,22 [-0,59; 0,15] p=0,2410	-0,15 [-0,43; 0,13]
> Median	73	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,56 (0,18)	87	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,13 (0,16)	-0,43 [-0,91; 0,05] p=0,0764	-0,28 [-0,59; 0,04]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	84	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,28 (0,14)	91	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,17 (0,13)	-0,11 [-0,45; 0,24] p=0,5345	-0,09 [-0,38; 0,21]
AD + Augmentation	96	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,87 (0,12)	90	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,82 (0,12)	-0,04 [-0,37; 0,28] p=0,7888	-0,04 [-0,33; 0,25]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	114	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,16 (0,11)	114	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,94 (0,11)	-0,23 [-0,53; 0,08] p=0,1466	-0,19 [-0,45; 0,07]
nein	65	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,98 (0,14)	67	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,04 (0,14)	0,06 [-0,32; 0,44] p=0,7482	0,05 [-0,29; 0,40]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	57	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,13 (0,20)	42	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,27 (0,23)	0,14 [-0,51; 0,79] p=0,6619	0,09 [-0,31; 0,49]
nein	123	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,15 (0,10)	139	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,95 (0,10)	-0,20 [-0,47; 0,07] p=0,1471	-0,17 [-0,42; 0,07]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-58: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	164	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,34 (0,09)	165	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,25 (0,09)	-0,09 [-0,33; 0,16] p=0,4762	-0,07 [-0,29; 0,14]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	65	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,43 (0,15)	61	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,28 (0,17)	-0,15 [-0,60; 0,30] p=0,5049	-0,12 [-0,47; 0,23]
weiblich	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,27 (0,12)	104	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,13 (0,11)	-0,14 [-0,45; 0,17] p=0,3719	-0,12 [-0,40; 0,15]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	121	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,18 (0,11)	116	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,19 (0,11)	0,02 [-0,27; 0,30] p=0,9134	0,01 [-0,24; 0,27]
schwarz	8	4,00 [3,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,37 (0,79)	8	5,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-3,42 (0,66)	1,05 [-1,96; 4,06] p=0,3879	0,48 [-0,52; 1,48]
Asien	20	4,00 [3,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,64 (0,32)	26	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,02 (0,27)	-0,62 [-1,39; 0,16] p=0,1140	-0,44 [-1,03; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	NA [NA; NA]	8	3,00 [3,00; 6,00]	-1,50 [-5,00; 0,00]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
unbekannt	6	5,00 [1,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; 0,00]	-2,46 (0,63)	7	4,50 [4,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-1,77 (0,54)	-0,69 [-2,89; 1,51] p=0,4562	-0,44 [-1,55; 0,67]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	55	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,53 (0,17)	62	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,04 (0,17)	-0,49 [-0,96; - 0,02] p=0,0408	-0,37 [-0,74; -0,01]
35-54 Jahre	75	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,49 (0,13)	77	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,94 (0,13)	-0,54 [-0,89; - 0,20] p=0,0024	-0,49 [-0,81; -0,16]
55+ Jahre	34	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,44 (0,24)	26	4,00 [1,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-2,74 (0,23)	0,30 [-0,39; 0,98] p=0,3881	0,22 [-0,29; 0,74]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	35	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,01 (0,25)	39	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,17 (0,23)	0,16 [-0,51; 0,84] p=0,6311	0,11 [-0,35; 0,57]
Europa	86	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,47 (0,13)	79	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,54 (0,13)	0,07 [-0,28; 0,43] p=0,6863	0,06 [-0,24; 0,37]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	20	4,00 [3,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,59 (0,30)	24	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,28)	-0,80 [-1,62; 0,03] p=0,0592	-0,57 [-1,18; 0,03]
Südamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,51 (0,24)	23	3,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,26 (0,24)	-0,25 [-0,91; 0,41] p=0,4531	-0,21 [-0,79; 0,37]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	96	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,18 (0,15)	84	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,99 (0,16)	-0,19 [-0,59; 0,21] p=0,3541	-0,13 [-0,42; 0,17]
> Median	67	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,77 (0,18)	81	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,46 (0,16)	-0,31 [-0,77; 0,14] p=0,1753	-0,22 [-0,54; 0,11]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	77	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,50 (0,14)	80	4,00 [1,00; 6,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,48 (0,14)	-0,01 [-0,37; 0,34] p=0,9417	-0,01 [-0,32; 0,30]
AD + Augmentation	87	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,27 (0,14)	85	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,08 (0,14)	-0,19 [-0,57; 0,19] p=0,3237	-0,14 [-0,44; 0,16]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	104	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,50 (0,13)	100	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,24 (0,13)	-0,25 [-0,61; 0,11] p=0,1686	-0,19 [-0,47; 0,09]
nein	60	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,29 (0,15)	65	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,22 (0,14)	-0,08 [-0,47; 0,32] p=0,6938	-0,07 [-0,42; 0,28]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	49	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,76 (0,17)	37	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,27 (0,19)	-0,50 [-1,03; 0,04] p=0,0690	-0,42 [-0,86; 0,01]
nein	115	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,21 (0,12)	128	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,16 (0,11)	-0,06 [-0,37; 0,25] p=0,7121	-0,05 [-0,30; 0,21]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-59: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	221	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,63 (0,06)	224	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,48 (0,06)	-0,16 [-0,32; 0,01] p=0,0593	-0,17 [-0,36; 0,01]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	89	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,82 (0,11)	85	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,44 (0,12)	-0,38 [-0,69; - 0,06] p=0,0189	-0,35 [-0,65; -0,05]
weiblich	132	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,63 (0,08)	139	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,57 (0,08)	-0,06 [-0,27; 0,15] p=0,5813	-0,06 [-0,30; 0,17]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	166	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,69 (0,08)	160	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,50 (0,08)	-0,19 [-0,39; 0,01] p=0,0588	-0,19 [-0,41; 0,02]
schwarz	9	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-2,00; 0,00]	-0,30 (0,30)	15	5,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 0,00]	-0,27 (0,21)	-0,03 [-0,74; 0,68] p=0,9288	-0,03 [-0,86; 0,79]
Asien	29	4,00 [3,00; 5,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,29 (0,19)	30	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,35 (0,19)	0,07 [-0,38; 0,51] p=0,7665	0,06 [-0,45; 0,57]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	11	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 0,00]	-0,31 (0,40)	11	3,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 0,00]	-0,44 (0,50)	0,12 [-1,17; 1,42] p=0,8380	0,08 [-0,76; 0,91]
unbekannt	6	5,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,33 (0,55)	8	4,50 [4,00; 6,00]	0,00 [-1,00; 0,00]	0,21 (0,48)	-0,54 [-2,31; 1,22] p=0,4788	-0,38 [-1,45; 0,69]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	80	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,49 (0,12)	87	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,40 (0,12)	-0,09 [-0,40; 0,22] p=0,5729	-0,08 [-0,39; 0,22]
35-54 Jahre	101	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,63 (0,10)	103	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,36 (0,10)	-0,27 [-0,53; - 0,01] p=0,0411	-0,27 [-0,55; 0,00]
55+ Jahre	40	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,86 (0,15)	34	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-0,85 (0,14)	-0,01 [-0,46; 0,44] p=0,9555	-0,01 [-0,47; 0,44]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	54	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,61 (0,13)	65	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,51 (0,12)	-0,10 [-0,45; 0,25] p=0,5868	-0,10 [-0,46; 0,26]
Europa	116	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,68 (0,10)	105	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,48 (0,10)	-0,21 [-0,48; 0,06] p=0,1339	-0,20 [-0,47; 0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	26	4,00 [3,00; 5,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,38 (0,15)	27	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,46 (0,15)	0,08 [-0,33; 0,49] p=0,7035	0,10 [-0,44; 0,64]
Südamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,80 (0,22)	27	3,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,44 (0,21)	-0,36 [-0,94; 0,23] p=0,2265	-0,32 [-0,87; 0,23]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	125	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,51 (0,10)	117	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,38 (0,10)	-0,13 [-0,37; 0,12] p=0,3189	-0,12 [-0,37; 0,14]
> Median	95	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,83 (0,11)	107	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,46 (0,10)	-0,37 [-0,64; - 0,10] p=0,0076	-0,36 [-0,64; -0,08]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	101	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,59 (0,09)	108	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,51 (0,09)	-0,08 [-0,31; 0,15] p=0,4914	-0,09 [-0,36; 0,19]
AD + Augmentation	120	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,67 (0,09)	116	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,44 (0,09)	-0,23 [-0,46; 0,00] p=0,0497	-0,24 [-0,49; 0,02]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	141	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,68 (0,08)	139	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,53 (0,08)	-0,16 [-0,36; 0,05] p=0,1290	-0,17 [-0,41; 0,06]
nein	79	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,62 (0,13)	85	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,45 (0,12)	-0,17 [-0,49; 0,16] p=0,3113	-0,15 [-0,46; 0,16]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,13)	54	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,71 (0,15)	0,02 [-0,38; 0,42] p=0,9248	0,02 [-0,34; 0,38]
nein	154	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,62 (0,08)	170	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,41 (0,07)	-0,21 [-0,41; - 0,01] p=0,0412	-0,22 [-0,44; 0,00]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	219	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,88 (0,07)	223	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,07)	-0,19 [-0,37; 0,00] p=0,0447	-0,18 [-0,37; 0,00]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	90	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,02 (0,13)	84	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,76 (0,13)	-0,25 [-0,60; 0,10] p=0,1574	-0,21 [-0,51; 0,09]
weiblich	129	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,87 (0,09)	139	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,72 (0,09)	-0,16 [-0,40; 0,09] p=0,2054	-0,15 [-0,39; 0,09]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	164	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,88 (0,09)	159	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,71 (0,09)	-0,17 [-0,40; 0,06] p=0,1407	-0,15 [-0,37; 0,07]
schwarz	10	4,00 [3,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 0,00]	-0,80 (0,38)	15	5,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 0,00]	-0,32 (0,30)	-0,47 [-1,43; 0,48] p=0,3000	-0,39 [-1,20; 0,42]
Asien	29	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,75 (0,18)	30	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,37 (0,18)	-0,38 [-0,81; 0,04] p=0,0744	-0,39 [-0,91; 0,12]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,25 (0,41)	11	3,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 0,00]	-0,98 (0,54)	0,72 [-0,74; 2,19] p=0,2942	0,44 [-0,43; 1,31]
unbekannt	6	5,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,15 (0,51)	8	4,50 [4,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 0,00]	0,00 (0,44)	-1,16 [-2,79; 0,47] p=0,1326	-0,87 [-1,99; 0,26]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	80	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,80 (0,13)	86	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,79 (0,13)	-0,01 [-0,34; 0,32] p=0,9742	0,00 [-0,31; 0,30]
35-54 Jahre	100	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,85 (0,11)	104	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,52 (0,11)	-0,33 [-0,62; - 0,04] p=0,0275	-0,30 [-0,57; -0,02]
55+ Jahre	39	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,22)	33	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,84 (0,22)	-0,09 [-0,75; 0,57] p=0,7839	-0,07 [-0,53; 0,40]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,88 (0,16)	65	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,87 (0,15)	-0,01 [-0,43; 0,42] p=0,9718	-0,01 [-0,37; 0,35]
Europa	114	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,88 (0,11)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,72 (0,12)	-0,16 [-0,48; 0,15] p=0,3052	-0,14 [-0,40; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	26	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,74 (0,17)	27	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,41 (0,17)	-0,33 [-0,81; 0,15] p=0,1729	-0,37 [-0,91; 0,17]
Südamerika	24	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,08 (0,25)	26	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,65 (0,24)	-0,43 [-1,10; 0,24] p=0,2017	-0,34 [-0,90; 0,21]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	124	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,89 (0,10)	117	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,66 (0,10)	-0,23 [-0,49; 0,02] p=0,0732	-0,21 [-0,46; 0,04]
> Median	94	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,98 (0,14)	106	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,68 (0,13)	-0,30 [-0,64; 0,05] p=0,0906	-0,23 [-0,50; 0,05]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	101	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,10)	106	4,00 [1,00; 6,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	-0,75 (0,10)	-0,17 [-0,43; 0,08] p=0,1801	-0,17 [-0,44; 0,11]
AD + Augmentation	118	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,92 (0,10)	117	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,67 (0,10)	-0,25 [-0,52; 0,02] p=0,0677	-0,22 [-0,48; 0,03]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	140	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,90 (0,09)	139	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,65 (0,09)	-0,25 [-0,48; - 0,01] p=0,0394	-0,24 [-0,47; 0,00]
nein	78	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,85 (0,13)	84	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,88 (0,12)	0,03 [-0,31; 0,36] p=0,8804	0,02 [-0,29; 0,33]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,14 (0,15)	54	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,62 (0,16)	-0,52 [-0,96; - 0,09] p=0,0199	-0,44 [-0,80; -0,07]
nein	152	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,75 (0,09)	169	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,73 (0,09)	-0,02 [-0,25; 0,21] p=0,8634	-0,02 [-0,24; 0,20]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-61: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	216	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,23 (0,07)	221	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,02 (0,07)	-0,21 [-0,40; - 0,01] p=0,0372	-0,19 [-0,38; 0,00]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	88	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,30 (0,12)	83	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,09 (0,13)	-0,22 [-0,56; 0,13] p=0,2160	-0,18 [-0,48; 0,12]
weiblich	128	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,23 (0,10)	138	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,05 (0,09)	-0,18 [-0,44; 0,08] p=0,1673	-0,16 [-0,40; 0,08]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	162	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,14 (0,09)	158	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,98 (0,09)	-0,16 [-0,38; 0,06] p=0,1591	-0,15 [-0,36; 0,07]
schwarz	11	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,95 (0,61)	14	5,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,17 (0,52)	-0,78 [-2,39; 0,84] p=0,3166	-0,38 [-1,18; 0,42]
Asien	27	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,43 (0,22)	30	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,89 (0,20)	-0,54 [-1,06; - 0,03] p=0,0385	-0,48 [-1,00; 0,05]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 0,00]	-0,95 (0,38)	11	3,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,22 (0,50)	0,27 [-1,08; 1,62] p=0,6630	0,18 [-0,68; 1,04]
unbekannt	6	5,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-2,43 (0,61)	8	4,50 [4,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,40 (0,53)	-2,04 [-3,99; - 0,08] p=0,0433	-1,28 [-2,47; -0,08]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	78	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,31 (0,15)	85	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,07 (0,15)	-0,24 [-0,63; 0,14] p=0,2113	-0,18 [-0,49; 0,12]
35-54 Jahre	99	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,21 (0,12)	103	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,84 (0,12)	-0,37 [-0,68; - 0,05] p=0,0224	-0,31 [-0,58; -0,03]
55+ Jahre	39	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,23 (0,21)	33	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,07 (0,19)	-0,16 [-0,76; 0,45] p=0,6047	-0,13 [-0,59; 0,34]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,37 (0,17)	63	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,28 (0,16)	-0,08 [-0,54; 0,37] p=0,7185	-0,07 [-0,43; 0,30]
Europa	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,08 (0,12)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,01 (0,12)	-0,07 [-0,39; 0,26] p=0,6748	-0,06 [-0,32; 0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,19 (0,20)	27	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,72 (0,19)	-0,47 [-1,03; 0,09] p=0,0957	-0,46 [-1,01; 0,09]
Südamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,73 (0,24)	26	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,23)	-0,42 [-1,05; 0,22] p=0,1950	-0,35 [-0,90; 0,20]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	121	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,20 (0,11)	115	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,95 (0,11)	-0,25 [-0,54; 0,03] p=0,0850	-0,20 [-0,46; 0,05]
> Median	94	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,46 (0,15)	106	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,08 (0,13)	-0,38 [-0,75; - 0,02] p=0,0414	-0,27 [-0,55; 0,01]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	99	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,29 (0,12)	107	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,93 (0,12)	-0,37 [-0,68; - 0,05] p=0,0225	-0,29 [-0,56; -0,01]
AD + Augmentation	117	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,21 (0,10)	114	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,08 (0,10)	-0,13 [-0,39; 0,13] p=0,3266	-0,12 [-0,38; 0,14]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	140	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,32 (0,10)	138	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,91 (0,10)	-0,41 [-0,67; -0,15] p=0,0022	-0,36 [-0,59; -0,12]
nein	75	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,94 (0,12)	83	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,25 (0,11)	0,31 [-0,01; 0,63] p=0,0586	0,29 [-0,03; 0,60]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,69 (0,16)	54	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,17)	-0,71 [-1,19; -0,24] p=0,0039	-0,55 [-0,91; -0,18]
nein	149	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,03 (0,09)	167	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,02 (0,09)	-0,02 [-0,26; 0,22] p=0,8865	-0,02 [-0,24; 0,21]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	203	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,57 (0,08)	213	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,40 (0,08)	-0,16 [-0,37; 0,04] p=0,1186	-0,15 [-0,34; 0,05]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	82	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,51 (0,14)	79	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,60 (0,14)	0,08 [-0,30; 0,46] p=0,6749	0,06 [-0,25; 0,37]
weiblich	121	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,62 (0,10)	134	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,33 (0,10)	-0,29 [-0,56; - 0,03] p=0,0305	-0,26 [-0,51; -0,01]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	149	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,46 (0,09)	153	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,34 (0,09)	-0,13 [-0,36; 0,11] p=0,2963	-0,11 [-0,34; 0,11]
schwarz	11	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,23 (0,55)	13	5,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,65 (0,49)	-0,59 [-2,10; 0,93] p=0,4125	-0,32 [-1,13; 0,49]
Asien	27	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,59 (0,25)	29	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,45 (0,24)	-0,14 [-0,74; 0,45] p=0,6299	-0,11 [-0,63; 0,41]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,33 (0,34)	11	3,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 0,00]	-1,31 (0,41)	-0,02 [-1,13; 1,08] p=0,9608	-0,02 [-0,88; 0,84]
unbekannt	6	5,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,96 (1,39)	7	4,50 [4,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (1,19)	-1,94 [-6,83; 2,95] p=0,3541	-0,55 [-1,67; 0,57]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	73	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,16)	84	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,48 (0,15)	-0,03 [-0,43; 0,38] p=0,8949	-0,02 [-0,33; 0,29]
35-54 Jahre	93	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,58 (0,12)	97	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,12 (0,12)	-0,45 [-0,77; - 0,14] p=0,0052	-0,39 [-0,68; -0,10]
55+ Jahre	37	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,59 (0,20)	32	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,67 (0,19)	0,08 [-0,52; 0,68] p=0,7955	0,07 [-0,41; 0,54]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	49	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,71 (0,18)	60	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,16)	-0,34 [-0,82; 0,15] p=0,1714	-0,26 [-0,64; 0,12]
Europa	106	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,48 (0,12)	101	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,39 (0,13)	-0,09 [-0,44; 0,26] p=0,6096	-0,07 [-0,34; 0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,47 (0,22)	26	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,34 (0,22)	-0,13 [-0,76; 0,50] p=0,6903	-0,11 [-0,66; 0,44]
Südamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,76 (0,23)	26	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,46 (0,22)	-0,30 [-0,92; 0,32] p=0,3383	-0,26 [-0,83; 0,30]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	115	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,12)	112	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,34 (0,12)	-0,13 [-0,43; 0,17] p=0,3903	-0,10 [-0,36; 0,16]
> Median	87	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,81 (0,16)	101	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,41 (0,14)	-0,40 [-0,81; 0,00] p=0,0514	-0,27 [-0,56; 0,02]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	94	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,75 (0,14)	104	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,63 (0,13)	-0,11 [-0,46; 0,23] p=0,5079	-0,08 [-0,36; 0,19]
AD + Augmentation	109	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,42 (0,10)	109	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,16 (0,10)	-0,26 [-0,52; 0,01] p=0,0574	-0,24 [-0,51; 0,03]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	132	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,57 (0,10)	132	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,31 (0,11)	-0,26 [-0,55; 0,02] p=0,0642	-0,22 [-0,46; 0,02]
nein	70	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,45 (0,14)	81	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,51 (0,12)	0,06 [-0,29; 0,41] p=0,7374	0,05 [-0,27; 0,37]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	62	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,65 (0,15)	51	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,30 (0,17)	-0,35 [-0,80; 0,11] p=0,1337	-0,29 [-0,66; 0,09]
nein	141	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,48 (0,10)	162	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,39 (0,09)	-0,09 [-0,33; 0,16] p=0,5025	-0,07 [-0,30; 0,15]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	195	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,74 (0,08)	201	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,08)	-0,21 [-0,42; 0,00] p=0,0510	-0,19 [-0,39; 0,01]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	78	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,90 (0,13)	71	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,14)	-0,29 [-0,67; 0,09] p=0,1294	-0,24 [-0,57; 0,08]
weiblich	117	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,62 (0,11)	130	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,54 (0,10)	-0,08 [-0,36; 0,20] p=0,5533	-0,07 [-0,32; 0,18]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	143	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,70 (0,09)	146	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,09)	-0,17 [-0,41; 0,07] p=0,1649	-0,15 [-0,38; 0,08]
schwarz	11	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,23 (0,56)	10	5,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; -1,00]	-2,22 (0,46)	-0,02 [-1,72; 1,69] p=0,9830	-0,01 [-0,87; 0,85]
Asien	26	4,00 [3,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,48 (0,29)	28	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,04 (0,27)	-0,43 [-1,13; 0,27] p=0,2166	-0,29 [-0,83; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,62 (0,51)	10	3,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,91 (0,72)	0,29 [-1,59; 2,17] p=0,7260	0,14 [-0,76; 1,04]
unbekannt	6	5,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-4,00; 0,00]	-2,18 (1,00)	7	4,50 [4,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 0,00]	-0,05 (0,86)	-2,12 [-5,65; 1,40] p=0,1816	-0,84 [-2,00; 0,32]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	67	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,75 (0,17)	81	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,56 (0,16)	-0,19 [-0,63; 0,25] p=0,3958	-0,14 [-0,46; 0,19]
35-54 Jahre	92	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,73 (0,12)	89	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,39 (0,13)	-0,34 [-0,67; - 0,02] p=0,0403	-0,29 [-0,58; 0,00]
55+ Jahre	36	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,86 (0,23)	31	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,55 (0,22)	-0,31 [-1,02; 0,41] p=0,3880	-0,23 [-0,71; 0,25]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	44	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,62 (0,19)	57	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,71 (0,16)	0,10 [-0,40; 0,59] p=0,6989	0,08 [-0,32; 0,47]
Europa	105	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,69 (0,12)	96	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,64 (0,12)	-0,05 [-0,39; 0,28] p=0,7635	-0,04 [-0,32; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	24	4,00 [3,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,47 (0,25)	25	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,25)	-0,30 [-1,01; 0,41] p=0,4033	-0,24 [-0,80; 0,33]
Südamerika	22	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,23 (0,24)	23	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,46 (0,24)	-0,77 [-1,44; - 0,10] p=0,0245	-0,66 [-1,26; -0,06]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	111	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,65 (0,13)	103	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,28 (0,13)	-0,37 [-0,70; - 0,04] p=0,0287	-0,28 [-0,55; -0,01]
> Median	83	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,08 (0,16)	98	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,14)	-0,48 [-0,88; - 0,08] p=0,0204	-0,33 [-0,63; -0,04]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	88	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,98 (0,14)	97	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,71 (0,13)	-0,27 [-0,61; 0,07] p=0,1164	-0,21 [-0,50; 0,08]
AD + Augmentation	107	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,49 (0,11)	104	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,26 (0,11)	-0,23 [-0,51; 0,05] p=0,1037	-0,21 [-0,48; 0,06]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	126	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,86 (0,11)	127	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,11)	-0,33 [-0,62; - 0,04] p=0,0274	-0,27 [-0,52; -0,02]
nein	68	4,00 [1,00; 6,00]	-1,50 [-4,00; 2,00]	-1,39 (0,12)	74	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,52 (0,11)	0,13 [-0,19; 0,45] p=0,4191	0,13 [-0,20; 0,46]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,07 (0,20)	49	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,28 (0,22)	-0,79 [-1,40; - 0,19] p=0,0111	-0,51 [-0,89; -0,13]
nein	135	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,61 (0,09)	152	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,08)	-0,08 [-0,30; 0,15] p=0,5158	-0,07 [-0,31; 0,16]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-64: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	180	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,52 (0,08)	181	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,43 (0,08)	-0,09 [-0,31; 0,14] p=0,4447	-0,08 [-0,28; 0,13]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	72	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,68 (0,12)	67	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,72 (0,13)	0,04 [-0,31; 0,40] p=0,8124	0,04 [-0,29; 0,37]
weiblich	108	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,35 (0,13)	114	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,28 (0,12)	-0,07 [-0,40; 0,26] p=0,6739	-0,05 [-0,32; 0,21]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	130	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,66 (0,09)	127	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,52 (0,09)	-0,14 [-0,39; 0,10] p=0,2597	-0,13 [-0,38; 0,11]
schwarz	11	3,00 [1,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-1,67 (0,62)	12	2,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-1,48 (0,55)	-0,20 [-1,93; 1,54] p=0,8043	-0,10 [-0,92; 0,72]
Asien	25	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,06 (0,22)	27	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,04 (0,21)	-0,02 [-0,57; 0,53] p=0,9462	-0,02 [-0,56; 0,53]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,15 (0,79)	8	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-4,41 (1,17)	2,25 [-1,13; 5,64] p=0,1478	0,75 [-0,24; 1,75]
unbekannt	5	3,00 [1,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-2,33 (0,57)	7	4,00 [2,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-1,78 (0,45)	-0,54 [-2,73; 1,64] p=0,5282	-0,41 [-1,57; 0,76]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	64	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,29 (0,18)	69	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,22 (0,17)	-0,07 [-0,55; 0,41] p=0,7689	-0,05 [-0,39; 0,29]
35-54 Jahre	82	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,75 (0,12)	84	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 4,00]	-2,37 (0,12)	-0,37 [-0,70; - 0,05] p=0,0239	-0,34 [-0,65; -0,04]
55+ Jahre	34	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,76 (0,21)	28	3,50 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,67 (0,18)	-0,10 [-0,69; 0,50] p=0,7385	-0,09 [-0,59; 0,41]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	46	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,64 (0,16)	48	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,31 (0,15)	-0,34 [-0,77; 0,10] p=0,1294	-0,31 [-0,72; 0,10]
Europa	90	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,65 (0,12)	88	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 4,00]	-2,57 (0,12)	-0,08 [-0,41; 0,25] p=0,6428	-0,07 [-0,36; 0,22]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	23	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,12 (0,19)	25	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,09 (0,19)	-0,03 [-0,57; 0,51] p=0,9054	-0,03 [-0,60; 0,53]
Südamerika	21	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,33 (0,26)	20	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,54 (0,27)	0,21 [-0,53; 0,95] p=0,5672	0,17 [-0,44; 0,78]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	106	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,24 (0,15)	94	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,13 (0,16)	-0,11 [-0,50; 0,28] p=0,5923	-0,07 [-0,35; 0,21]
> Median	73	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,95 (0,17)	87	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 4,00]	-2,65 (0,15)	-0,30 [-0,73; 0,14] p=0,1793	-0,21 [-0,52; 0,10]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	84	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,47 (0,13)	91	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,39 (0,13)	-0,08 [-0,41; 0,24] p=0,6114	-0,07 [-0,37; 0,23]
AD + Augmentation	96	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,40 (0,12)	90	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,39 (0,12)	-0,01 [-0,35; 0,32] p=0,9348	-0,01 [-0,30; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	114	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,49 (0,12)	114	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,29 (0,12)	-0,21 [-0,53; 0,11] p=0,2039	-0,16 [-0,42; 0,10]
nein	65	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,53 (0,12)	67	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,56 (0,13)	0,03 [-0,32; 0,37] p=0,8836	0,02 [-0,32; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	57	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,73 (0,20)	42	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,64 (0,23)	-0,08 [-0,71; 0,55] p=0,7990	-0,05 [-0,45; 0,34]
nein	123	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,45 (0,10)	139	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,35 (0,10)	-0,10 [-0,37; 0,17] p=0,4591	-0,09 [-0,33; 0,15]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	164	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,59 (0,09)	165	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,44 (0,09)	-0,15 [-0,38; 0,07] p=0,1785	-0,14 [-0,36; 0,08]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	65	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,72 (0,16)	61	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,62 (0,17)	-0,11 [-0,56; 0,35] p=0,6498	-0,08 [-0,43; 0,27]
weiblich	99	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,51 (0,11)	104	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 3,00]	-2,29 (0,10)	-0,23 [-0,51; 0,06] p=0,1182	-0,21 [-0,49; 0,06]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	121	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,56 (0,10)	116	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,43 (0,10)	-0,13 [-0,39; 0,13] p=0,3243	-0,12 [-0,37; 0,14]
schwarz	8	3,00 [1,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; -2,00]	-2,41 (0,60)	8	2,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 3,00]	-2,18 (0,54)	-0,23 [-2,64; 2,18] p=0,8026	-0,14 [-1,12; 0,85]
Asien	20	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,26 (0,28)	26	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,08 (0,23)	-0,18 [-0,85; 0,48] p=0,5841	-0,15 [-0,73; 0,43]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	NA [NA; NA]	8	3,00 [2,00; 5,00]	-2,50 [-4,00; -1,00]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
unbekannt	6	3,00 [1,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-3,20 (0,55)	7	4,00 [2,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; -2,00]	-2,43 (0,45)	-0,77 [-2,65; 1,11] p=0,3394	-0,57 [-1,69; 0,55]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	55	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,52 (0,17)	62	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,46 (0,16)	-0,06 [-0,51; 0,38] p=0,7730	-0,05 [-0,41; 0,31]
35-54 Jahre	75	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,83 (0,12)	77	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,25 (0,13)	-0,59 [-0,93; - 0,25] p=0,0009	-0,53 [-0,86; -0,21]
55+ Jahre	34	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,25 (0,19)	26	3,50 [1,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; 1,00]	-2,74 (0,18)	0,49 [-0,06; 1,04] p=0,0808	0,46 [-0,05; 0,98]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	35	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,52 (0,19)	39	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,40 (0,18)	-0,11 [-0,64; 0,41] p=0,6621	-0,10 [-0,56; 0,36]
Europa	86	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,59 (0,11)	79	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,56 (0,12)	-0,02 [-0,35; 0,30] p=0,8923	-0,02 [-0,33; 0,28]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	20	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,24)	24	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-4,00; 0,00]	-2,00 (0,23)	-0,23 [-0,90; 0,45] p=0,5005	-0,20 [-0,80; 0,39]
Südamerika	23	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -2,00]	-3,11 (0,19)	23	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,83 (0,19)	-0,28 [-0,79; 0,23] p=0,2795	-0,30 [-0,88; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	96	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,42 (0,15)	84	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,05 (0,16)	-0,37 [-0,78; 0,04] p=0,0784	-0,24 [-0,54; 0,05]
> Median	67	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,94 (0,18)	81	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,82 (0,16)	-0,11 [-0,58; 0,36] p=0,6342	-0,08 [-0,40; 0,25]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	77	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,61 (0,12)	80	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,49 (0,12)	-0,12 [-0,43; 0,19] p=0,4483	-0,11 [-0,42; 0,20]
AD + Augmentation	87	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,60 (0,13)	85	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,33 (0,13)	-0,27 [-0,62; 0,07] p=0,1196	-0,23 [-0,53; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	104	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,66 (0,11)	100	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,39 (0,11)	-0,27 [-0,58; 0,04] p=0,0840	-0,24 [-0,51; 0,04]
nein	60	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,68 (0,15)	65	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,51 (0,14)	-0,17 [-0,58; 0,24] p=0,4216	-0,14 [-0,49; 0,21]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	49	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,09 (0,16)	37	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,52 (0,18)	-0,58 [-1,10; -0,06] p=0,0291	-0,51 [-0,95; -0,08]
nein	115	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,46 (0,11)	128	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 2,00]	-2,33 (0,10)	-0,13 [-0,41; 0,14] p=0,3419	-0,12 [-0,37; 0,14]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	221	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,38 (0,08)	224	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,96 (0,08)	-0,42 [-0,64; - 0,19] p=0,0003	-0,33 [-0,52; -0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	89	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,50 (0,15)	85	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,95 (0,15)	-0,55 [-0,96; - 0,14] p=0,0085	-0,39 [-0,69; -0,09]
weiblich	132	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,39 (0,12)	139	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,96 (0,11)	-0,42 [-0,73; - 0,11] p=0,0075	-0,31 [-0,55; -0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	166	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,42 (0,10)	160	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,04 (0,10)	-0,38 [-0,65; - 0,12] p=0,0043	-0,29 [-0,51; -0,08]
schwarz	9	3,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-0,89 (0,60)	15	2,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,13 (0,42)	-0,76 [-2,19; - 0,67] p=0,2688	-0,43 [-1,27; 0,41]
Asien	29	3,00 [2,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,69 (0,23)	30	3,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,60 (0,23)	-0,09 [-0,63; - 0,45] p=0,7416	-0,07 [-0,58; 0,44]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	11	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-2,12 (0,77)	11	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,78 (0,93)	-0,34 [-2,62; 1,94] p=0,7464	-0,12 [-0,95; 0,72]
unbekannt	6	3,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,55 (0,80)	8	4,00 [2,00; 4,00]	-1,50 [-2,00; 2,00]	-0,07 (0,64)	-1,48 [-3,98; 1,01] p=0,1961	-0,74 [-1,85; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	80	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,18 (0,17)	87	3,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,67 (0,16)	-0,51 [-0,94; - 0,08] p=0,0215	-0,34 [-0,64; -0,03]
35-54 Jahre	101	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,32 (0,13)	103	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,98 (0,13)	-0,33 [-0,68; 0,02] p=0,0608	-0,25 [-0,52; 0,03]
55+ Jahre	40	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,20 (0,29)	34	3,50 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,44 (0,28)	0,24 [-0,63; 1,12] p=0,5757	0,14 [-0,32; 0,60]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	54	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,62 (0,17)	65	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,99 (0,16)	-0,63 [-1,09; - 0,17] p=0,0074	-0,50 [-0,86; -0,13]
Europa	116	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,45 (0,13)	105	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,09 (0,13)	-0,36 [-0,72; 0,00] p=0,0483	-0,27 [-0,53; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	26	3,00 [2,00; 5,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,78 (0,22)	27	3,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,68 (0,21)	-0,11 [-0,71; 0,50] p=0,7240	-0,10 [-0,63; 0,44]
Südamerika	25	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,30)	27	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,93 (0,29)	-0,68 [-1,47; 0,11] p=0,0884	-0,45 [-1,00; 0,10]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	125	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,33 (0,12)	117	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,90 (0,12)	-0,43 [-0,73; - 0,12] p=0,0064	-0,32 [-0,58; -0,07]
> Median	95	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,48 (0,16)	107	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,02 (0,15)	-0,47 [-0,87; - 0,06] p=0,0232	-0,30 [-0,58; -0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	101	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,29 (0,13)	108	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,89 (0,13)	-0,40 [-0,74; - 0,07] p=0,0189	-0,29 [-0,56; -0,02]
AD + Augmentation	120	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,45 (0,12)	116	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,03 (0,12)	-0,42 [-0,73; - 0,10] p=0,0093	-0,32 [-0,57; -0,06]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	141	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,12)	139	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,98 (0,12)	-0,38 [-0,70; -0,07] p=0,0162	-0,28 [-0,51; -0,04]
nein	79	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,45 (0,15)	85	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,06 (0,14)	-0,39 [-0,77; -0,01] p=0,0439	-0,30 [-0,61; 0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,29 (0,19)	54	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,89 (0,21)	-0,40 [-0,98; 0,18] p=0,1762	-0,25 [-0,61; 0,11]
nein	154	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,10)	170	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,98 (0,10)	-0,39 [-0,65; -0,13] p=0,0038	-0,31 [-0,53; -0,09]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	219	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,46 (0,09)	223	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,32 (0,09)	-0,15 [-0,38; 0,08] p=0,2133	-0,11 [-0,30; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	90	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,56 (0,15)	84	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,41 (0,15)	-0,15 [-0,56; 0,27] p=0,4827	-0,10 [-0,40; 0,19]
weiblich	129	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,12)	139	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,36 (0,12)	-0,11 [-0,42; 0,21] p=0,5145	-0,08 [-0,32; 0,16]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	164	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,46 (0,10)	159	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,29 (0,11)	-0,16 [-0,43; 0,10] p=0,2262	-0,12 [-0,34; 0,09]
schwarz	10	3,00 [1,00; 4,00]	-1,50 [-3,00; 1,00]	-0,97 (0,50)	15	2,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,97 (0,39)	0,00 [-1,25; 1,25] p=0,9961	0,00 [-0,80; 0,80]
Asien	29	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,28 (0,28)	30	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,02 (0,28)	-0,26 [-0,94; 0,42] p=0,4408	-0,17 [-0,68; 0,34]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,33 (0,56)	11	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,76 (0,71)	0,43 [-1,47; 2,32] p=0,6225	0,20 [-0,66; 1,05]
unbekannt	6	3,00 [1,00; 4,00]	-2,50 [-3,00; 0,00]	-2,43 (0,82)	8	4,00 [2,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 0,00]	-0,38 (0,66)	-2,05 [-4,61; 0,51] p=0,0979	-1,00 [-2,14; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	80	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,19 (0,17)	86	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,32 (0,17)	0,14 [-0,31; 0,58] p=0,5437	0,09 [-0,22; 0,39]
35-54 Jahre	100	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,43 (0,13)	104	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,12 (0,13)	-0,31 [-0,65; 0,04] p=0,0843	-0,23 [-0,51; 0,05]
55+ Jahre	39	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,45 (0,22)	33	3,50 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,61 (0,22)	0,16 [-0,52; 0,84] p=0,6349	0,12 [-0,35; 0,58]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,65 (0,18)	65	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,17)	-0,04 [-0,53; 0,45] p=0,8718	-0,03 [-0,39; 0,33]
Europa	114	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,46 (0,12)	105	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,28 (0,13)	-0,18 [-0,52; 0,16] p=0,3021	-0,14 [-0,40; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	26	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,24)	27	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,96 (0,24)	-0,22 [-0,90; 0,46] p=0,5191	-0,17 [-0,71; 0,37]
Südamerika	24	3,00 [2,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,32)	26	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,31)	-0,04 [-0,88; 0,81] p=0,9317	-0,02 [-0,58; 0,53]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	124	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,45 (0,13)	117	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,34 (0,13)	-0,11 [-0,45; 0,22] p=0,4949	-0,08 [-0,33; 0,17]
> Median	94	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,55 (0,16)	106	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,33 (0,15)	-0,22 [-0,62; 0,19] p=0,2904	-0,14 [-0,42; 0,14]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	101	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,34 (0,14)	106	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,16 (0,14)	-0,18 [-0,53; 0,17] p=0,3029	-0,13 [-0,40; 0,14]
AD + Augmentation	118	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,12)	117	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,43 (0,12)	-0,18 [-0,50; 0,14] p=0,2739	-0,13 [-0,39; 0,12]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	140	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,49 (0,12)	139	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,27 (0,12)	-0,22 [-0,54; 0,10] p=0,1700	-0,16 [-0,39; 0,08]
nein	78	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,46 (0,15)	84	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,50 (0,14)	0,04 [-0,35; 0,43] p=0,8448	0,03 [-0,28; 0,34]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,63 (0,19)	54	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,21 (0,21)	-0,42 [-0,99; 0,16] p=0,1510	-0,27 [-0,63; 0,09]
nein	152	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,38 (0,11)	169	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,33 (0,10)	-0,05 [-0,33; 0,23] p=0,7356	-0,04 [-0,26; 0,18]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-68: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	216	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,81 (0,09)	221	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,09)	-0,30 [-0,54; - 0,06] p=0,0140	-0,23 [-0,41; -0,04]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	88	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,90 (0,16)	83	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,49 (0,17)	-0,41 [-0,86; 0,05] p=0,0788	-0,26 [-0,56; 0,04]
weiblich	128	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,81 (0,12)	138	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,58 (0,11)	-0,24 [-0,55; 0,08] p=0,1453	-0,17 [-0,41; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	162	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,78 (0,11)	158	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,43 (0,11)	-0,35 [-0,63; - 0,07] p=0,0143	-0,25 [-0,47; -0,03]
schwarz	11	3,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,22 (0,45)	14	2,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,05 (0,39)	-0,17 [-1,38; 1,03] p=0,7587	-0,11 [-0,90; 0,68]
Asien	27	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,91 (0,28)	30	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,46 (0,26)	-0,45 [-1,11; 0,21] p=0,1734	-0,31 [-0,83; 0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,97 (0,63)	11	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,85 (0,79)	0,87 [-1,24; 2,99] p=0,3744	0,36 [-0,51; 1,22]
unbekannt	6	3,00 [1,00; 4,00]	-2,50 [-3,00; -1,00]	-3,24 (0,91)	8	4,00 [2,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,00 (0,73)	-2,25 [-5,09; 0,60] p=0,1015	-0,98 [-2,13; 0,16]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	78	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,63 (0,19)	85	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,34 (0,19)	-0,29 [-0,79; 0,21] p=0,2531	-0,17 [-0,48; 0,14]
35-54 Jahre	99	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,87 (0,13)	103	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,13)	-0,45 [-0,79; - 0,11] p=0,0102	-0,34 [-0,62; -0,07]
55+ Jahre	39	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,89 (0,23)	33	3,50 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,49 (0,22)	-0,40 [-1,10; 0,30] p=0,2550	-0,29 [-0,75; 0,18]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,08 (0,17)	63	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,71 (0,16)	-0,37 [-0,82; 0,09] p=0,1167	-0,29 [-0,65; 0,07]
Europa	111	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,68 (0,12)	105	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,40 (0,12)	-0,28 [-0,62; 0,06] p=0,1037	-0,22 [-0,49; 0,05]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,71 (0,24)	27	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,23)	-0,38 [-1,05; 0,29] p=0,2642	-0,31 [-0,85; 0,24]
Südamerika	25	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,76 (0,30)	26	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,82 (0,29)	0,05 [-0,74; 0,85] p=0,8913	0,04 [-0,51; 0,59]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	121	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,84 (0,14)	115	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,56 (0,14)	-0,28 [-0,64; 0,07] p=0,1139	-0,19 [-0,44; 0,07]
> Median	94	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,88 (0,17)	106	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,15)	-0,37 [-0,79; 0,05] p=0,0809	-0,23 [-0,51; 0,05]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	99	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,68 (0,14)	107	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,39 (0,14)	-0,29 [-0,64; 0,05] p=0,0950	-0,21 [-0,48; 0,06]
AD + Augmentation	117	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,86 (0,13)	114	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,55 (0,13)	-0,31 [-0,65; 0,03] p=0,0710	-0,22 [-0,48; 0,04]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	140	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,85 (0,12)	138	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,48 (0,12)	-0,37 [-0,70; -0,05] p=0,0232	-0,26 [-0,50; -0,03]
nein	75	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,69 (0,15)	83	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,58 (0,14)	-0,10 [-0,49; 0,28] p=0,6044	-0,08 [-0,39; 0,23]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	67	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,20)	54	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,54 (0,21)	-0,52 [-1,10; 0,06] p=0,0778	-0,33 [-0,69; 0,03]
nein	149	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,69 (0,11)	167	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,11)	-0,22 [-0,51; 0,07] p=0,1344	-0,16 [-0,38; 0,06]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-69: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	203	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,09)	213	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,88 (0,09)	-0,18 [-0,41; 0,05] p=0,1264	-0,14 [-0,34; 0,05]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	82	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,00 (0,16)	79	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,96 (0,17)	-0,03 [-0,47; 0,41] p=0,8885	-0,02 [-0,33; 0,29]
weiblich	121	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,12 (0,12)	134	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,88 (0,11)	-0,25 [-0,55; 0,06] p=0,1140	-0,19 [-0,43; 0,06]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	149	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,08 (0,11)	153	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,89 (0,10)	-0,19 [-0,46; 0,08] p=0,1685	-0,15 [-0,37; 0,08]
schwarz	11	3,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,37 (0,47)	13	2,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,25 (0,43)	-0,12 [-1,43; 1,19] p=0,8460	-0,07 [-0,88; 0,73]
Asien	27	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,76 (0,28)	29	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,50 (0,26)	-0,26 [-0,92; 0,39] p=0,4250	-0,18 [-0,71; 0,34]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	4,00 [2,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; -1,00]	-3,19 (0,55)	11	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,76 (0,67)	-0,44 [-2,13; 1,26] p=0,5753	-0,21 [-1,07; 0,65]
unbekannt	6	3,00 [1,00; 4,00]	-3,00 [-3,00; -1,00]	-2,78 (0,93)	7	4,00 [2,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-1,85 (0,75)	-0,93 [-4,10; 2,25] p=0,4862	-0,41 [-1,51; 0,70]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	73	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,79 (0,19)	84	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,59 (0,17)	-0,20 [-0,67; 0,27] p=0,4094	-0,12 [-0,44; 0,19]
35-54 Jahre	93	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,07 (0,13)	97	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,92 (0,13)	-0,15 [-0,49; 0,18] p=0,3685	-0,12 [-0,41; 0,16]
55+ Jahre	37	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,16 (0,24)	32	3,50 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,06 (0,23)	-0,10 [-0,84; 0,63] p=0,7801	-0,07 [-0,55; 0,40]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	49	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,39 (0,18)	60	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,98 (0,16)	-0,41 [-0,88; 0,06] p=0,0848	-0,33 [-0,71; 0,05]
Europa	106	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,92 (0,12)	101	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,89 (0,12)	-0,03 [-0,37; 0,30] p=0,8412	-0,03 [-0,30; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,79 (0,24)	26	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,59 (0,24)	-0,20 [-0,87; 0,46] p=0,5396	-0,17 [-0,72; 0,38]
Südamerika	23	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,07 (0,30)	26	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,91 (0,28)	-0,16 [-0,95; 0,64] p=0,6950	-0,11 [-0,67; 0,46]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	115	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,07 (0,13)	112	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,88 (0,13)	-0,18 [-0,52; 0,15] p=0,2731	-0,13 [-0,39; 0,13]
> Median	87	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,16)	101	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,93 (0,14)	-0,16 [-0,56; 0,24] p=0,4277	-0,11 [-0,40; 0,18]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	94	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,95 (0,14)	104	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,94 (0,14)	0,00 [-0,35; 0,34] p=0,9781	0,00 [-0,28; 0,28]
AD + Augmentation	109	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,07 (0,13)	109	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,73 (0,12)	-0,34 [-0,66; - 0,02] p=0,0387	-0,26 [-0,53; 0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	132	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,12)	132	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,83 (0,12)	-0,23 [-0,55; 0,09] p=0,1639	-0,16 [-0,41; 0,08]
nein	70	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,96 (0,16)	81	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,91 (0,14)	-0,05 [-0,44; 0,35] p=0,8130	-0,04 [-0,36; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	62	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,25 (0,19)	51	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,93 (0,20)	-0,32 [-0,88; 0,24] p=0,2609	-0,21 [-0,59; 0,16]
nein	141	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,96 (0,11)	162	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,79 (0,10)	-0,17 [-0,45; 0,11] p=0,2268	-0,13 [-0,36; 0,09]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-70: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	195	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,27 (0,08)	201	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,94 (0,08)	-0,32 [-0,54; - 0,10] p=0,0041	-0,28 [-0,48; -0,08]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	78	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,33 (0,13)	71	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,14)	-0,27 [-0,64; 0,10] p=0,1525	-0,23 [-0,55; 0,09]
weiblich	117	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,17 (0,12)	130	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,91 (0,11)	-0,26 [-0,56; 0,04] p=0,0870	-0,20 [-0,45; 0,05]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	143	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,24 (0,10)	146	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,92 (0,10)	-0,32 [-0,58; - 0,07] p=0,0135	-0,27 [-0,50; -0,04]
schwarz	11	3,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,41 (0,55)	10	2,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,52 (0,55)	-0,89 [-2,74; 0,97] p=0,3062	-0,47 [-1,35; 0,40]
Asien	26	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,89 (0,27)	28	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,25)	-0,21 [-0,85; 0,43] p=0,5048	-0,16 [-0,69; 0,38]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-3,02 (0,78)	10	3,00 [2,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 0,00]	-3,29 (0,98)	0,27 [-2,17; 2,71] p=0,7985	0,09 [-0,81; 1,00]
unbekannt	6	3,00 [1,00; 4,00]	-2,50 [-4,00; -1,00]	-2,33 (0,88)	7	4,00 [2,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 2,00]	-1,39 (0,71)	-0,94 [-3,92; 2,04] p=0,4529	-0,44 [-1,55; 0,67]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	67	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,18)	81	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,68 (0,16)	-0,38 [-0,84; 0,08] p=0,1020	-0,26 [-0,59; 0,06]
35-54 Jahre	92	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,31 (0,12)	89	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,96 (0,13)	-0,34 [-0,68; - 0,01] p=0,0433	-0,29 [-0,58; 0,01]
55+ Jahre	36	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,32 (0,23)	31	3,50 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,16 (0,23)	-0,16 [-0,89; 0,56] p=0,6479	-0,12 [-0,60; 0,36]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	44	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,56 (0,16)	57	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,03 (0,14)	-0,53 [-0,94; - 0,11] p=0,0134	-0,50 [-0,90; -0,10]
Europa	105	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,18 (0,11)	96	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,03 (0,12)	-0,15 [-0,46; 0,17] p=0,3660	-0,13 [-0,40; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	24	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,95 (0,23)	25	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,90 (0,23)	-0,06 [-0,72; 0,61] p=0,8626	-0,05 [-0,61; 0,51]
Südamerika	22	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,25 (0,30)	23	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,93 (0,30)	-0,33 [-1,15; 0,49] p=0,4241	-0,23 [-0,81; 0,36]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	111	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,20 (0,14)	103	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,64 (0,14)	-0,56 [-0,91; - 0,20] p=0,0023	-0,39 [-0,66; -0,12]
> Median	83	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,49 (0,17)	98	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,18 (0,15)	-0,32 [-0,75; 0,12] p=0,1570	-0,20 [-0,49; 0,09]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	88	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,27 (0,12)	97	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,92 (0,12)	-0,35 [-0,65; - 0,06] p=0,0203	-0,31 [-0,60; -0,02]
AD + Augmentation	107	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,10 (0,12)	104	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,80 (0,12)	-0,30 [-0,62; 0,02] p=0,0669	-0,24 [-0,51; 0,03]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	126	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,31 (0,11)	127	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,92 (0,11)	-0,39 [-0,69; -0,09] p=0,0113	-0,31 [-0,56; -0,06]
nein	68	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,08 (0,14)	74	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,91 (0,13)	-0,16 [-0,54; 0,21] p=0,3874	-0,14 [-0,47; 0,19]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	60	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,59 (0,20)	49	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,83 (0,22)	-0,76 [-1,37; -0,15] p=0,0159	-0,48 [-0,87; -0,10]
nein	135	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,16 (0,10)	152	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,97 (0,09)	-0,19 [-0,45; 0,06] p=0,1335	-0,17 [-0,40; 0,06]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	180	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,82 (0,07)	181	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,75 (0,07)	-0,07 [-0,27; 0,13] p=0,4758	-0,07 [-0,28; 0,13]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	73	2,50 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,92 (0,10)	68	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,92 (0,11)	0,00 [-0,30; 0,29] p=0,9795	0,00 [-0,34; 0,33]
weiblich	107	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,80 (0,11)	113	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,71 (0,11)	-0,09 [-0,37; 0,20] p=0,5605	-0,07 [-0,34; 0,19]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	131	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,91 (0,08)	126	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,84 (0,08)	-0,07 [-0,28; 0,14] p=0,5047	-0,08 [-0,32; 0,17]
schwarz	11	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,22 (0,59)	13	2,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,20 (0,48)	-0,02 [-1,54; 1,50] p=0,9743	-0,01 [-0,81; 0,79]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,41 (0,25)	27	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,07 (0,24)	-0,35 [-0,96; 0,27] p=0,2647	-0,28 [-0,83; 0,27]
andere	9	3,00 [1,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-1,30 (0,80)	8	2,00 [1,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; -1,00]	-3,26 (1,10)	1,95 [-1,67; 5,58] p=0,2248	0,67 [-0,31; 1,66]
unbekannt	5	2,00 [1,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; -1,00]	-2,25 (0,31)	7	3,00 [2,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; -2,00]	-2,16 (0,27)	-0,09 [-1,41; 1,23] p=0,8574	-0,12 [-1,27; 1,03]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	63	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,69 (0,17)	69	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,16)	-0,18 [-0,62; 0,26] p=0,4127	-0,14 [-0,48; 0,21]
35-54 Jahre	82	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,00 (0,10)	83	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,76 (0,10)	-0,24 [-0,51; 0,02] p=0,0737	-0,27 [-0,58; 0,03]
55+ Jahre	35	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,95 (0,13)	29	3,00 [0,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-1,84 (0,11)	-0,11 [-0,47; 0,25] p=0,5513	-0,15 [-0,65; 0,34]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	47	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,84 (0,14)	48	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,14)	-0,16 [-0,54; 0,23] p=0,4139	-0,17 [-0,57; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	90	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,08 (0,09)	87	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,02 (0,09)	-0,06 [-0,32; 0,20] p=0,6536	-0,07 [-0,36; 0,23]
Asien	22	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,44 (0,21)	25	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,19 (0,20)	-0,25 [-0,84; 0,35] p=0,4051	-0,24 [-0,81; 0,34]
Südamerika	21	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,28 (0,26)	21	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,69 (0,26)	0,41 [-0,32; 1,14] p=0,2626	0,34 [-0,27; 0,95]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	106	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,50 (0,15)	94	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,16)	-0,08 [-0,49; 0,33] p=0,7016	-0,05 [-0,33; 0,23]
> Median	73	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,29 (0,16)	87	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,21 (0,14)	-0,08 [-0,50; 0,34] p=0,7108	-0,06 [-0,37; 0,25]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	84	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,72 (0,11)	92	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,64 (0,10)	-0,08 [-0,36; 0,19] p=0,5479	-0,08 [-0,38; 0,21]
AD + Augmentation	96	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,77 (0,11)	89	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,76 (0,11)	-0,02 [-0,32; 0,29] p=0,9134	-0,02 [-0,30; 0,27]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	114	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,91 (0,11)	114	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,73 (0,11)	-0,19 [-0,48; 0,11] p=0,2193	-0,16 [-0,42; 0,10]
nein	66	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,64 (0,10)	67	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,67 (0,10)	0,03 [-0,24; 0,29] p=0,8330	0,04 [-0,30; 0,38]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	57	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,94 (0,18)	43	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,00 (0,20)	0,06 [-0,50; 0,63] p=0,8204	0,05 [-0,35; 0,44]
nein	123	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,09)	138	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,69 (0,08)	-0,11 [-0,34; 0,12] p=0,3482	-0,11 [-0,36; 0,13]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	162	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,79 (0,07)	165	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,77 (0,07)	-0,02 [-0,22; 0,18] p=0,8376	-0,02 [-0,24; 0,20]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	64	2,50 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,76 (0,12)	61	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,88 (0,13)	0,12 [-0,23; 0,47] p=0,4991	0,12 [-0,23; 0,47]
weiblich	98	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,77 (0,10)	104	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,70 (0,09)	-0,06 [-0,32; 0,20] p=0,6367	-0,06 [-0,34; 0,21]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	120	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,83 (0,09)	116	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,77 (0,09)	-0,07 [-0,29; 0,16] p=0,5698	-0,07 [-0,32; 0,19]
schwarz	8	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-2,11 (0,77)	8	2,00 [1,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,45 (0,70)	-0,66 [-3,88; 2,55] p=0,5974	-0,30 [-1,29; 0,69]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	19	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,34 (0,25)	26	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,25 (0,20)	-0,09 [-0,69; 0,51] p=0,7713	-0,08 [-0,67; 0,51]
andere	9	3,00 [1,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	NA [NA; NA]	8	2,00 [1,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
unbekannt	6	2,00 [1,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; -1,00]	-2,58 (0,44)	7	3,00 [2,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; -2,00]	-2,47 (0,42)	-0,11 [-1,85; 1,63] p=0,8732	-0,10 [-1,19; 0,99]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	53	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,72 (0,16)	62	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,74 (0,15)	0,02 [-0,41; 0,44] p=0,9404	0,01 [-0,35; 0,38]
35-54 Jahre	75	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,03 (0,10)	77	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,77 (0,10)	-0,26 [-0,53; 0,01] p=0,0636	-0,29 [-0,61; 0,03]
55+ Jahre	34	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,20)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,19)	0,21 [-0,36; 0,77] p=0,4551	0,19 [-0,32; 0,71]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	34	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,69 (0,17)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,55 (0,16)	-0,15 [-0,61; 0,32] p=0,5324	-0,14 [-0,60; 0,32]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	86	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,96 (0,09)	79	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,07 (0,10)	0,11 [-0,15; 0,37] p=0,4153	0,13 [-0,18; 0,43]
Asien	19	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,30 (0,22)	24	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,23 (0,20)	-0,07 [-0,66; 0,51] p=0,7986	-0,08 [-0,68; 0,53]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,19)	23	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,75 (0,19)	0,07 [-0,45; 0,58] p=0,7933	0,07 [-0,51; 0,65]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	94	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,46 (0,15)	84	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,15)	-0,02 [-0,42; 0,37] p=0,9132	-0,02 [-0,31; 0,28]
> Median	67	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,16 (0,19)	81	3,00 [0,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 2,00]	-2,22 (0,17)	0,07 [-0,43; 0,56] p=0,7965	0,04 [-0,28; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	76	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,72 (0,11)	80	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,73 (0,10)	0,01 [-0,27; 0,29] p=0,9422	0,01 [-0,30; 0,32]
AD + Augmentation	86	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,83 (0,10)	85	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,70 (0,11)	-0,14 [-0,42; 0,14] p=0,3406	-0,14 [-0,44; 0,16]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	102	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,93 (0,10)	100	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,82 (0,10)	-0,11 [-0,39; 0,17] p=0,4360	-0,11 [-0,38; 0,17]
nein	60	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,72 (0,12)	65	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,57 (0,11)	-0,15 [-0,46; 0,17] p=0,3546	-0,16 [-0,51; 0,19]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	48	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,06 (0,16)	37	3,00 [0,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 2,00]	-2,00 (0,18)	-0,07 [-0,59; 0,45] p=0,7935	-0,06 [-0,49; 0,37]
nein	114	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,69 (0,09)	128	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,09)	-0,02 [-0,25; 0,22] p=0,8758	-0,02 [-0,27; 0,23]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-73: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	219	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,83 (0,07)	222	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,66 (0,07)	-0,17 [-0,36; 0,01] p=0,0613	-0,17 [-0,36; 0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	90	2,50 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,88 (0,13)	85	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,65 (0,13)	-0,24 [-0,60; 0,12] p=0,1901	-0,19 [-0,49; 0,10]
weiblich	129	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,89 (0,09)	137	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,66 (0,09)	-0,23 [-0,46; 0,01] p=0,0587	-0,22 [-0,46; 0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	165	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,86 (0,08)	160	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,64 (0,08)	-0,23 [-0,44; - 0,02] p=0,0357	-0,22 [-0,43; 0,00]
schwarz	9	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 0,00]	-0,44 (0,46)	15	2,00 [1,00; 4,00]	0,00 [-1,00; 1,00]	0,03 (0,32)	-0,47 [-1,55; 0,61] p=0,3574	-0,35 [-1,19; 0,48]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	28	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,48 (0,19)	28	2,50 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,30 (0,20)	-0,18 [-0,66; 0,31] p=0,4650	-0,17 [-0,69; 0,36]
andere	11	3,00 [1,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-1,23 (0,35)	11	2,00 [1,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,29 (0,45)	0,06 [-1,12; 1,24] p=0,9164	0,04 [-0,80; 0,88]
unbekannt	6	2,00 [1,00; 3,00]	-1,00 [-2,00; 1,00]	-1,28 (0,92)	8	3,00 [2,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,37 (0,88)	0,08 [-3,11; 3,28] p=0,9503	0,03 [-1,02; 1,09]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	79	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,67 (0,14)	86	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,44 (0,13)	-0,24 [-0,59; 0,12] p=0,1901	-0,19 [-0,50; 0,11]
35-54 Jahre	100	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,78 (0,11)	102	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,64 (0,11)	-0,14 [-0,42; 0,14] p=0,3295	-0,13 [-0,41; 0,15]
55+ Jahre	40	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,74 (0,20)	34	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,90 (0,20)	0,16 [-0,46; 0,77] p=0,6109	0,12 [-0,33; 0,58]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,00 (0,14)	65	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,67 (0,13)	-0,34 [-0,71; 0,04] p=0,0775	-0,32 [-0,68; 0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	116	3,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 2,00]	-0,84 (0,10)	105	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,71 (0,11)	-0,13 [-0,42; 0,16] p=0,3664	-0,12 [-0,39; 0,14]
Asien	25	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,42 (0,18)	26	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,31 (0,17)	-0,11 [-0,60; 0,39] p=0,6608	-0,12 [-0,67; 0,43]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,99 (0,22)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,92 (0,21)	-0,06 [-0,64; 0,51] p=0,8244	-0,06 [-0,62; 0,50]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	123	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,70 (0,11)	115	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,62 (0,11)	-0,08 [-0,37; 0,21] p=0,5871	-0,06 [-0,32; 0,19]
> Median	95	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,06 (0,12)	107	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,83 (0,11)	-0,23 [-0,53; 0,06] p=0,1220	-0,20 [-0,48; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	102	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,87 (0,11)	106	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,65 (0,11)	-0,22 [-0,50; 0,07] p=0,1307	-0,19 [-0,46; 0,08]
AD + Augmentation	117	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,81 (0,09)	116	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,64 (0,10)	-0,17 [-0,42; 0,08] p=0,1825	-0,16 [-0,42; 0,09]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	138	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,86 (0,09)	138	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,64 (0,09)	-0,22 [-0,46; 0,02] p=0,0785	-0,20 [-0,44; 0,03]
nein	81	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,76 (0,13)	84	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,55 (0,13)	-0,21 [-0,55; 0,14] p=0,2349	-0,17 [-0,48; 0,13]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	64	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,91 (0,14)	54	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,64 (0,15)	-0,27 [-0,69; 0,15] p=0,2005	-0,24 [-0,60; 0,12]
nein	155	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,81 (0,09)	168	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 2,00]	-0,68 (0,09)	-0,13 [-0,36; 0,10] p=0,2624	-0,12 [-0,34; 0,10]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	216	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,98 (0,08)	221	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,08)	-0,06 [-0,26; 0,15] p=0,5902	-0,05 [-0,24; 0,14]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	89	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,11 (0,13)	84	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,97 (0,13)	-0,14 [-0,51; 0,22] p=0,4320	-0,12 [-0,41; 0,18]
weiblich	127	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,98 (0,11)	137	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,97 (0,10)	0,00 [-0,29; 0,28] p=0,9748	0,00 [-0,24; 0,24]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	162	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,00 (0,09)	158	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,91 (0,09)	-0,08 [-0,32; 0,15] p=0,4826	-0,07 [-0,29; 0,15]
schwarz	10	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,66 (0,44)	14	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,86 (0,37)	0,20 [-0,97; 1,37] p=0,7121	0,14 [-0,67; 0,95]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	28	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 2,00]	-0,67 (0,28)	30	2,50 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,64 (0,28)	-0,03 [-0,71; 0,64] p=0,9194	-0,02 [-0,54; 0,49]
andere	10	3,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,58)	11	2,00 [1,00; 3,00]	-1,00 [-2,00; 0,00]	-1,04 (0,74)	-0,18 [-2,16; 1,80] p=0,8420	-0,08 [-0,94; 0,78]
unbekannt	6	2,00 [1,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; 2,00]	-1,91 (0,86)	8	3,00 [2,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,18 (0,82)	-1,73 [-4,72; 1,27] p=0,2081	-0,72 [-1,83; 0,38]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	78	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,95 (0,15)	84	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,85 (0,15)	-0,10 [-0,50; 0,30] p=0,6379	-0,07 [-0,38; 0,24]
35-54 Jahre	98	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,92 (0,12)	103	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,83 (0,12)	-0,09 [-0,41; 0,22] p=0,5648	-0,08 [-0,35; 0,20]
55+ Jahre	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,10 (0,19)	34	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,19)	0,05 [-0,54; 0,64] p=0,8687	0,04 [-0,42; 0,50]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	56	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,17 (0,15)	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,04 (0,14)	-0,13 [-0,53; 0,28] p=0,5371	-0,11 [-0,47; 0,25]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	112	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,04 (0,11)	104	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,11)	-0,03 [-0,33; 0,27] p=0,8459	-0,03 [-0,29; 0,24]
Asien	25	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,58 (0,23)	27	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,59 (0,22)	0,01 [-0,61; 0,63] p=0,9730	0,01 [-0,54; 0,55]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,04 (0,26)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,06 (0,24)	0,01 [-0,67; 0,70] p=0,9656	0,01 [-0,55; 0,57]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	122	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,00 (0,11)	115	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,99 (0,12)	-0,01 [-0,30; 0,28] p=0,9367	-0,01 [-0,26; 0,25]
> Median	93	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,15 (0,16)	106	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,15)	-0,15 [-0,55; 0,25] p=0,4662	-0,10 [-0,38; 0,18]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	102	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,85 (0,12)	106	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,12)	0,03 [-0,28; 0,34] p=0,8526	0,02 [-0,25; 0,29]
AD + Augmentation	114	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,10 (0,11)	115	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,11)	-0,12 [-0,41; 0,17] p=0,4177	-0,10 [-0,36; 0,16]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	139	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,14 (0,10)	138	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,97 (0,11)	-0,17 [-0,46; 0,11] p=0,2258	-0,14 [-0,38; 0,10]
nein	77	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,72 (0,13)	83	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,79 (0,12)	0,07 [-0,27; 0,40] p=0,6954	0,06 [-0,25; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	63	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,45 (0,19)	53	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,12 (0,21)	-0,33 [-0,91; 0,24] p=0,2479	-0,22 [-0,58; 0,15]
nein	153	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,87 (0,09)	168	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,90 (0,09)	0,03 [-0,21; 0,28] p=0,7785	0,03 [-0,19; 0,25]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-75: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	215	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,24 (0,07)	219	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,05 (0,07)	-0,19 [-0,39; 0,01] p=0,0583	-0,17 [-0,36; 0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	88	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,29 (0,13)	83	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,05 (0,14)	-0,24 [-0,61; 0,13] p=0,2060	-0,19 [-0,49; 0,11]
weiblich	127	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,26 (0,10)	136	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,12 (0,10)	-0,14 [-0,41; 0,13] p=0,3021	-0,12 [-0,36; 0,12]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	162	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,23 (0,09)	156	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,95 (0,09)	-0,28 [-0,50; -0,05] p=0,0148	-0,25 [-0,47; -0,03]
schwarz	11	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-1,11 (0,53)	14	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,18 (0,46)	0,06 [-1,35; 1,48] p=0,9232	0,04 [-0,75; 0,83]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,28 (0,25)	30	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,91 (0,23)	-0,37 [-0,97; 0,23] p=0,2161	-0,28 [-0,81; 0,24]
andere	10	3,00 [1,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	-0,84 (0,66)	11	2,00 [1,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,51 (0,95)	0,67 [-2,11; 3,44] p=0,6008	0,24 [-0,62; 1,10]
unbekannt	6	2,00 [1,00; 3,00]	-1,50 [-3,00; 0,00]	-1,01 (0,51)	8	3,00 [2,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,24 (0,49)	0,22 [-1,57; 2,01] p=0,7712	0,16 [-0,91; 1,22]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	76	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,20 (0,16)	85	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,95 (0,15)	-0,25 [-0,64; 0,15] p=0,2213	-0,18 [-0,49; 0,13]
35-54 Jahre	99	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,30 (0,10)	101	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,06 (0,10)	-0,24 [-0,51; 0,03] p=0,0790	-0,24 [-0,51; 0,04]
55+ Jahre	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,24 (0,16)	33	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,84 (0,15)	-0,40 [-0,86; 0,06] p=0,0863	-0,42 [-0,89; 0,04]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	56	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,54 (0,14)	63	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,13)	-0,41 [-0,79; - 0,03] p=0,0353	-0,39 [-0,75; -0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	110	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,19 (0,10)	103	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,05 (0,11)	-0,14 [-0,43; 0,15] p=0,3392	-0,13 [-0,40; 0,14]
Asien	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,17 (0,22)	27	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,85 (0,21)	-0,32 [-0,93; 0,29] p=0,3020	-0,28 [-0,84; 0,27]
Südamerika	25	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-0,94 (0,26)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,25 (0,25)	0,31 [-0,39; 1,01] p=0,3775	0,23 [-0,32; 0,79]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	120	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,21 (0,13)	114	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,03 (0,13)	-0,18 [-0,50; 0,15] p=0,2849	-0,13 [-0,38; 0,13]
> Median	94	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,37 (0,14)	105	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,19 (0,13)	-0,18 [-0,54; 0,17] p=0,3127	-0,14 [-0,41; 0,14]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	99	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,12)	107	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,01 (0,11)	-0,14 [-0,43; 0,15] p=0,3443	-0,12 [-0,39; 0,16]
AD + Augmentation	116	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,29 (0,11)	112	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,05 (0,11)	-0,23 [-0,52; 0,05] p=0,0998	-0,20 [-0,46; 0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	139	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,29 (0,10)	136	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,13 (0,10)	-0,16 [-0,44; 0,11] p=0,2452	-0,13 [-0,37; 0,10]
nein	76	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,17 (0,13)	83	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,90 (0,12)	-0,27 [-0,60; 0,05] p=0,0931	-0,25 [-0,57; 0,06]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	66	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,51 (0,19)	53	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,22 (0,20)	-0,29 [-0,85; 0,26] p=0,2933	-0,20 [-0,56; 0,17]
nein	149	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,09)	166	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,98 (0,09)	-0,14 [-0,38; 0,09] p=0,2336	-0,13 [-0,35; 0,09]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	202	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,53 (0,07)	213	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,39 (0,07)	-0,14 [-0,34; 0,06] p=0,1592	-0,13 [-0,33; 0,06]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	82	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,13)	80	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,13)	0,02 [-0,33; 0,37] p=0,9119	0,02 [-0,29; 0,32]
weiblich	120	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,62 (0,11)	133	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,10)	-0,29 [-0,56; - 0,03] p=0,0312	-0,26 [-0,51; -0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	149	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,55 (0,09)	153	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,09)	-0,13 [-0,36; 0,10] p=0,2526	-0,12 [-0,35; 0,10]
schwarz	11	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,34 (0,46)	13	2,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,22 (0,41)	-0,12 [-1,40; 1,15] p=0,8336	-0,08 [-0,88; 0,72]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,30 (0,23)	29	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,92 (0,21)	-0,38 [-0,93; 0,17] p=0,1667	-0,32 [-0,86; 0,21]
andere	10	3,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,06 (0,59)	11	2,00 [1,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,82 (0,72)	-0,24 [-2,26; 1,78] p=0,7946	-0,11 [-0,96; 0,75]
unbekannt	6	2,00 [1,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; -1,00]	-2,29 (0,56)	7	3,00 [2,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,45 (0,53)	-0,84 [-3,06; 1,38] p=0,3766	-0,56 [-1,68; 0,56]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	71	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,17)	84	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,25 (0,15)	-0,18 [-0,59; 0,23] p=0,3875	-0,13 [-0,45; 0,19]
35-54 Jahre	93	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,57 (0,10)	96	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,47 (0,10)	-0,10 [-0,36; 0,16] p=0,4368	-0,11 [-0,39; 0,18]
55+ Jahre	38	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,64 (0,19)	33	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,29 (0,18)	-0,35 [-0,90; 0,20] p=0,2055	-0,32 [-0,79; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	50	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,74 (0,15)	61	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,48 (0,14)	-0,26 [-0,66; 0,14] p=0,1972	-0,25 [-0,62; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	105	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,55 (0,10)	100	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,51 (0,10)	-0,04 [-0,32; 0,24] p=0,7903	-0,04 [-0,31; 0,24]
Asien	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,20)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,03 (0,20)	-0,28 [-0,85; 0,28] p=0,3159	-0,28 [-0,84; 0,28]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,42 (0,25)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-3,00; 1,00]	-1,41 (0,24)	-0,01 [-0,68; 0,65] p=0,9648	-0,01 [-0,57; 0,55]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	113	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,49 (0,14)	112	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,13)	-0,16 [-0,50; 0,19] p=0,3718	-0,11 [-0,37; 0,15]
> Median	88	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,73 (0,15)	101	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,55 (0,14)	-0,18 [-0,57; 0,21] p=0,3570	-0,13 [-0,41; 0,16]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	94	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,12)	104	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,40 (0,12)	-0,03 [-0,33; 0,27] p=0,8392	-0,03 [-0,30; 0,25]
AD + Augmentation	108	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,54 (0,10)	109	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,10)	-0,21 [-0,48; 0,06] p=0,1286	-0,19 [-0,46; 0,07]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	132	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,66 (0,10)	132	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,10)	-0,23 [-0,51; 0,05] p=0,1086	-0,19 [-0,43; 0,05]
nein	70	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,23 (0,13)	81	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,24 (0,11)	0,01 [-0,31; 0,33] p=0,9567	0,01 [-0,31; 0,33]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	61	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,96 (0,18)	50	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,50 (0,19)	-0,46 [-0,98; 0,06] p=0,0842	-0,34 [-0,71; 0,04]
nein	141	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,09)	163	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,34 (0,09)	-0,09 [-0,32; 0,15] p=0,4712	-0,08 [-0,30; 0,15]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	196	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,60 (0,07)	200	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,07)	-0,09 [-0,28; 0,10] p=0,3746	-0,09 [-0,28; 0,11]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	78	2,50 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,60 (0,11)	72	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,58 (0,11)	-0,02 [-0,33; 0,28] p=0,8863	-0,02 [-0,34; 0,30]
weiblich	118	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,55 (0,10)	128	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,46 (0,10)	-0,09 [-0,35; 0,17] p=0,4928	-0,08 [-0,33; 0,17]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	145	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,58 (0,09)	144	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,52 (0,09)	-0,07 [-0,29; 0,16] p=0,5613	-0,06 [-0,29; 0,17]
schwarz	11	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,71 (0,49)	10	2,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,09 (0,50)	-0,62 [-2,26; 1,02] p=0,4148	-0,37 [-1,23; 0,50]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,27 (0,22)	29	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,02 (0,20)	-0,25 [-0,78; 0,27] p=0,3379	-0,23 [-0,76; 0,31]
andere	9	3,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,77)	10	2,00 [1,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-2,01 (0,88)	0,37 [-2,40; 3,14] p=0,7619	0,14 [-0,77; 1,04]
unbekannt	6	2,00 [1,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; -1,00]	-2,22 (0,69)	7	3,00 [2,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-1,73 (0,66)	-0,49 [-3,22; 2,24] p=0,6648	-0,26 [-1,36; 0,83]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	67	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,34 (0,15)	81	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,34 (0,14)	0,00 [-0,38; 0,38] p=0,9817	0,00 [-0,33; 0,32]
35-54 Jahre	92	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,10)	88	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,58 (0,11)	-0,09 [-0,36; 0,18] p=0,4921	-0,10 [-0,39; 0,20]
55+ Jahre	37	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,68 (0,15)	31	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,15)	-0,07 [-0,54; 0,40] p=0,7715	-0,08 [-0,55; 0,40]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	45	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,78 (0,15)	57	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,61 (0,13)	-0,16 [-0,55; 0,23] p=0,4073	-0,16 [-0,56; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	105	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,09)	94	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,66 (0,10)	0,04 [-0,23; 0,31] p=0,7659	0,04 [-0,24; 0,32]
Asien	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,36 (0,20)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,24 (0,19)	-0,12 [-0,66; 0,43] p=0,6703	-0,12 [-0,68; 0,44]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,40 (0,26)	23	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,40 (0,26)	0,00 [-0,71; 0,71] p=0,9975	0,00 [-0,58; 0,58]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	111	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,55 (0,14)	103	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,25 (0,14)	-0,30 [-0,66; 0,06] p=0,0995	-0,21 [-0,48; 0,06]
> Median	84	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,95 (0,15)	97	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,84 (0,14)	-0,11 [-0,49; 0,28] p=0,5768	-0,08 [-0,37; 0,21]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	88	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,54 (0,10)	98	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,55 (0,10)	0,01 [-0,24; 0,27] p=0,9291	0,01 [-0,28; 0,30]
AD + Augmentation	108	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,48 (0,11)	102	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,37 (0,11)	-0,11 [-0,40; 0,18] p=0,4539	-0,10 [-0,37; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	127	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,69 (0,10)	127	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,58 (0,10)	-0,11 [-0,37; 0,15] p=0,4071	-0,10 [-0,35; 0,15]
nein	69	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,37 (0,12)	73	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,11)	-0,05 [-0,37; 0,27] p=0,7461	-0,05 [-0,38; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	60	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,90 (0,17)	49	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,56 (0,18)	-0,34 [-0,84; 0,16] p=0,1805	-0,26 [-0,64; 0,12]
nein	136	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,09)	151	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,47 (0,08)	-0,04 [-0,27; 0,19] p=0,7442	-0,04 [-0,27; 0,19]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	180	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,56 (0,07)	181	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,07)	-0,13 [-0,31; 0,06] p=0,1796	-0,14 [-0,34; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	73	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,62 (0,12)	68	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,52 (0,12)	-0,10 [-0,43; 0,23] p=0,5512	-0,10 [-0,43; 0,23]
weiblich	107	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,58 (0,09)	113	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,40 (0,09)	-0,18 [-0,42; 0,06] p=0,1422	-0,19 [-0,45; 0,08]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	131	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,67 (0,08)	126	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,08)	-0,14 [-0,34; 0,06] p=0,1819	-0,16 [-0,40; 0,09]
schwarz	11	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,97 (0,51)	13	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,07 (0,42)	0,09 [-1,24; 1,43] p=0,8812	0,06 [-0,75; 0,86]
Asien	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,43 (0,22)	27	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,21)	-0,45 [-0,99; 0,10] p=0,1046	-0,41 [-0,96; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	3,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,58 (0,59)	8	2,00 [1,00; 4,00]	-1,50 [-3,00; 0,00]	-2,56 (0,96)	0,97 [-1,77; 3,72] p=0,4035	0,41 [-0,56; 1,37]
unbekannt	5	2,00 [0,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,04 (0,63)	7	2,00 [1,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,27 (0,49)	0,23 [-2,17; 2,64] p=0,7998	0,16 [-0,99; 1,31]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	63	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,54 (0,14)	69	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,14)	-0,21 [-0,58; 0,17] p=0,2807	-0,18 [-0,52; 0,16]
35-54 Jahre	82	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,64 (0,10)	83	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,41 (0,10)	-0,22 [-0,50; 0,05] p=0,1115	-0,24 [-0,55; 0,07]
55+ Jahre	35	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,76 (0,16)	29	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,58 (0,14)	-0,18 [-0,63; 0,28] p=0,4355	-0,20 [-0,69; 0,29]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	47	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,69 (0,11)	48	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,49 (0,11)	-0,20 [-0,51; 0,11] p=0,2081	-0,26 [-0,66; 0,15]
Europa	90	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,65 (0,08)	87	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,57 (0,08)	-0,08 [-0,31; 0,15] p=0,5017	-0,10 [-0,40; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	22	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,31 (0,19)	25	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,90 (0,19)	-0,41 [-0,95; 0,14] p=0,1378	-0,43 [-1,01; 0,15]
Südamerika	21	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,13 (0,25)	21	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,52 (0,25)	0,40 [-0,30; 1,10] p=0,2594	0,34 [-0,27; 0,95]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	106	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,39 (0,13)	94	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,14 (0,13)	-0,25 [-0,58; 0,08] p=0,1376	-0,19 [-0,47; 0,08]
> Median	73	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,82 (0,15)	87	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,78 (0,14)	-0,04 [-0,44; 0,36] p=0,8441	-0,03 [-0,34; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	84	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,57 (0,10)	92	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,10)	-0,19 [-0,44; 0,07] p=0,1491	-0,20 [-0,49; 0,10]
AD + Augmentation	96	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,47 (0,10)	89	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,11)	-0,05 [-0,33; 0,23] p=0,7426	-0,05 [-0,34; 0,24]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	114	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,62 (0,10)	114	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,10)	-0,19 [-0,46; 0,09] p=0,1831	-0,17 [-0,43; 0,09]
nein	66	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,40 (0,10)	67	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,40 (0,11)	0,00 [-0,28; 0,28] p=0,9933	0,00 [-0,34; 0,34]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	57	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,72 (0,16)	43	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,53 (0,19)	-0,19 [-0,71; 0,34] p=0,4778	-0,15 [-0,55; 0,25]
nein	123	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,53 (0,08)	138	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,08)	-0,15 [-0,36; 0,06] p=0,1679	-0,17 [-0,41; 0,08]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	162	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,06)	165	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,57 (0,06)	-0,05 [-0,22; 0,11] p=0,5303	-0,07 [-0,28; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	64	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,64 (0,11)	61	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,67 (0,12)	0,03 [-0,28; 0,34] p=0,8397	0,04 [-0,32; 0,39]
weiblich	98	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,65 (0,08)	104	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,08)	-0,12 [-0,33; 0,09] p=0,2750	-0,15 [-0,42; 0,13]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	120	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,67 (0,07)	116	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,58 (0,08)	-0,09 [-0,28; 0,10] p=0,3729	-0,11 [-0,36; 0,15]
schwarz	8	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,77 (0,33)	8	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,31 (0,37)	-0,46 [-2,01; 1,10] p=0,4597	-0,43 [-1,43; 0,56]
Asien	19	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,37 (0,23)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,10 (0,19)	-0,28 [-0,83; 0,28] p=0,3194	-0,27 [-0,87; 0,32]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	3,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	NA [NA; NA]	8	2,00 [1,00; 4,00]	-1,50 [-3,00; -1,00]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
unbekannt	6	2,00 [0,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,57 (0,17)	7	2,00 [1,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; -1,00]	-1,71 (0,14)	0,14 [-0,45; 0,72] p=0,5771	0,32 [-0,78; 1,42]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	53	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,62 (0,12)	62	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,65 (0,11)	0,03 [-0,29; 0,35] p=0,8558	0,03 [-0,33; 0,40]
35-54 Jahre	75	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,77 (0,09)	77	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,37 (0,09)	-0,41 [-0,66; - 0,16] p=0,0016	-0,51 [-0,83; -0,18]
55+ Jahre	34	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,48 (0,18)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,72 (0,17)	0,24 [-0,28; 0,77] p=0,3500	0,24 [-0,27; 0,75]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	34	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,59 (0,12)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,12)	-0,06 [-0,40; 0,28] p=0,7210	-0,08 [-0,54; 0,38]
Europa	86	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,67 (0,08)	79	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,76 (0,08)	0,09 [-0,14; 0,32] p=0,4297	0,12 [-0,18; 0,43]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	19	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,29 (0,20)	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,02 (0,18)	-0,27 [-0,81; 0,27] p=0,3142	-0,30 [-0,91; 0,30]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,17)	23	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,55 (0,17)	-0,09 [-0,56; 0,38] p=0,6981	-0,11 [-0,69; 0,47]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	94	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,45 (0,13)	84	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,13)	-0,28 [-0,61; 0,06] p=0,1050	-0,23 [-0,52; 0,07]
> Median	67	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,15)	81	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,04 (0,14)	0,24 [-0,16; 0,64] p=0,2401	0,19 [-0,13; 0,51]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	76	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,09)	80	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,56 (0,09)	-0,08 [-0,31; 0,16] p=0,5049	-0,10 [-0,41; 0,22]
AD + Augmentation	86	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,09)	85	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,52 (0,09)	-0,01 [-0,25; 0,23] p=0,9212	-0,01 [-0,31; 0,29]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	102	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,79 (0,09)	100	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,09)	-0,17 [-0,41; 0,07] p=0,1690	-0,19 [-0,47; 0,09]
nein	60	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,10)	65	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,52 (0,10)	0,01 [-0,27; 0,29] p=0,9345	0,01 [-0,34; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	48	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,96 (0,13)	37	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,63 (0,14)	-0,33 [-0,74; 0,08] p=0,1129	-0,38 [-0,81; 0,06]
nein	114	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,50 (0,08)	128	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,50 (0,08)	0,00 [-0,21; 0,21] p=0,9873	0,00 [-0,25; 0,25]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	219	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,57 (0,06)	222	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,39 (0,06)	-0,19 [-0,34; - 0,04] p=0,0153	-0,22 [-0,41; -0,03]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	90	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,65 (0,10)	85	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,34 (0,10)	-0,31 [-0,58; - 0,03] p=0,0301	-0,32 [-0,62; -0,02]
weiblich	129	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,52 (0,08)	137	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,38 (0,08)	-0,14 [-0,35; 0,07] p=0,1986	-0,15 [-0,39; 0,09]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	165	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,59 (0,07)	160	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,45 (0,07)	-0,14 [-0,32; 0,04] p=0,1270	-0,16 [-0,37; 0,06]
schwarz	9	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [-1,00; 1,00]	-0,34 (0,42)	15	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-1,00; 2,00]	0,28 (0,29)	-0,62 [-1,62; 0,38] p=0,1989	-0,51 [-1,35; 0,34]
Asien	28	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,49 (0,16)	28	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-1,00; 2,00]	-0,08 (0,17)	-0,41 [-0,82; - 0,01] p=0,0434	-0,47 [-1,00; 0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	11	3,00 [1,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 0,00]	-0,74 (0,47)	11	2,00 [1,00; 4,00]	0,00 [-1,00; 1,00]	-0,09 (0,61)	-0,65 [-2,17; 0,87] p=0,3640	-0,34 [-1,19; 0,50]
unbekannt	6	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [-1,00; 0,00]	-0,24 (0,38)	8	2,00 [1,00; 3,00]	-0,50 [-1,00; 1,00]	-0,18 (0,32)	-0,05 [-1,26; 1,15] p=0,9154	-0,06 [-1,11; 1,00]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	79	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,57 (0,11)	86	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,29 (0,11)	-0,29 [-0,57; 0,00] p=0,0502	-0,29 [-0,59; 0,02]
35-54 Jahre	100	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,52 (0,09)	102	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,31 (0,09)	-0,21 [-0,45; 0,03] p=0,0906	-0,22 [-0,50; 0,05]
55+ Jahre	40	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,52 (0,16)	34	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,75 (0,16)	0,23 [-0,25; 0,70] p=0,3459	0,23 [-0,23; 0,69]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,44 (0,12)	65	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,36 (0,11)	-0,09 [-0,40; 0,23] p=0,5846	-0,10 [-0,46; 0,26]
Europa	116	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,61 (0,09)	105	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,52 (0,09)	-0,09 [-0,34; 0,15] p=0,4450	-0,10 [-0,37; 0,16]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,42 (0,14)	26	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-1,00; 2,00]	0,04 (0,14)	-0,45 [-0,84; - 0,06] p=0,0240	-0,64 [-1,20; -0,07]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 0,00]	-0,64 (0,22)	26	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,33 (0,21)	-0,31 [-0,89; 0,27] p=0,2885	-0,29 [-0,85; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	123	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,49 (0,08)	115	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,25 (0,08)	-0,24 [-0,44; - 0,03] p=0,0221	-0,27 [-0,53; -0,02]
> Median	95	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,70 (0,12)	107	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,56 (0,11)	-0,14 [-0,43; 0,16] p=0,3646	-0,12 [-0,40; 0,16]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	102	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,56 (0,09)	106	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,41 (0,09)	-0,15 [-0,37; 0,07] p=0,1719	-0,17 [-0,44; 0,10]
AD + Augmentation	117	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,57 (0,08)	116	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,32 (0,09)	-0,25 [-0,47; - 0,03] p=0,0263	-0,27 [-0,53; -0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	138	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,62 (0,08)	138	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,47 (0,08)	-0,14 [-0,36; 0,07] p=0,1863	-0,15 [-0,39; 0,09]
nein	81	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,53 (0,10)	84	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,27 (0,09)	-0,27 [-0,52; - 0,02] p=0,0356	-0,31 [-0,61; 0,00]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	64	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,56 (0,11)	54	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,46 (0,12)	-0,09 [-0,43; 0,25] p=0,5811	-0,10 [-0,47; 0,26]
nein	155	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,60 (0,07)	168	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,30 (0,07)	-0,29 [-0,48; - 0,11] p=0,0022	-0,33 [-0,55; -0,11]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	216	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,67 (0,06)	221	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,53 (0,06)	-0,14 [-0,31; 0,03] p=0,0988	-0,15 [-0,34; 0,04]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	89	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,71 (0,11)	84	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,55 (0,11)	-0,15 [-0,45; 0,14] p=0,3086	-0,15 [-0,45; 0,15]
weiblich	127	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,73 (0,09)	137	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,52 (0,08)	-0,21 [-0,44; 0,02] p=0,0767	-0,21 [-0,45; 0,03]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	162	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,08)	158	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,51 (0,08)	-0,18 [-0,38; 0,02] p=0,0728	-0,19 [-0,41; 0,03]
schwarz	10	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,26 (0,36)	14	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,23 (0,30)	-0,03 [-0,99; 0,93] p=0,9515	-0,02 [-0,83; 0,79]
Asien	28	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,66 (0,19)	30	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,30 (0,19)	-0,36 [-0,82; 0,10] p=0,1195	-0,35 [-0,86; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	3,00 [1,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 0,00]	-0,92 (0,46)	11	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-1,00; 0,00]	-0,80 (0,61)	-0,12 [-1,63; 1,39] p=0,8658	-0,06 [-0,92; 0,79]
unbekannt	6	2,00 [0,00; 3,00]	-0,50 [-2,00; 1,00]	-0,24 (0,56)	8	2,00 [1,00; 3,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,39 (0,46)	0,15 [-1,62; 1,91] p=0,8447	0,10 [-0,96; 1,16]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	78	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,73 (0,12)	84	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,50 (0,11)	-0,24 [-0,54; 0,06] p=0,1176	-0,23 [-0,54; 0,08]
35-54 Jahre	98	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,48 (0,10)	103	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,41 (0,10)	-0,07 [-0,34; 0,20] p=0,6188	-0,07 [-0,34; 0,21]
55+ Jahre	40	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,77 (0,18)	34	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,91 (0,17)	0,14 [-0,39; 0,68] p=0,5848	0,13 [-0,33; 0,59]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	56	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,85 (0,12)	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,63 (0,11)	-0,21 [-0,52; 0,10] p=0,1844	-0,24 [-0,60; 0,12]
Europa	112	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,64 (0,09)	104	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,59 (0,10)	-0,05 [-0,31; 0,21] p=0,7032	-0,05 [-0,32; 0,22]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	25	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,54 (0,16)	27	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,19 (0,15)	-0,35 [-0,79; 0,09] p=0,1143	-0,43 [-0,98; 0,12]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,77 (0,24)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,83 (0,23)	0,06 [-0,58; 0,71] p=0,8409	0,05 [-0,51; 0,62]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	122	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 2,00]	-0,65 (0,09)	115	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,48 (0,09)	-0,17 [-0,39; 0,05] p=0,1377	-0,18 [-0,43; 0,08]
> Median	93	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,85 (0,13)	106	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,67 (0,12)	-0,18 [-0,52; 0,16] p=0,3027	-0,14 [-0,42; 0,14]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	102	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,54 (0,10)	106	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,46 (0,10)	-0,07 [-0,32; 0,17] p=0,5475	-0,07 [-0,35; 0,20]
AD + Augmentation	114	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,76 (0,09)	115	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,56 (0,09)	-0,20 [-0,45; 0,04] p=0,1059	-0,20 [-0,46; 0,06]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	139	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,74 (0,08)	138	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,59 (0,09)	-0,15 [-0,38; 0,08] p=0,1907	-0,15 [-0,39; 0,09]
nein	77	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,54 (0,11)	83	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,56 (0,11)	0,02 [-0,27; 0,32] p=0,8792	0,02 [-0,29; 0,33]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	63	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,14)	53	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,73 (0,15)	-0,16 [-0,58; 0,27] p=0,4593	-0,14 [-0,50; 0,23]
nein	153	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,65 (0,08)	168	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,42 (0,07)	-0,22 [-0,42; - 0,02] p=0,0285	-0,23 [-0,45; -0,01]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	215	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,90 (0,07)	219	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,77 (0,07)	-0,13 [-0,32; 0,06] p=0,1698	-0,13 [-0,32; 0,06]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	88	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,97 (0,12)	83	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,78 (0,13)	-0,19 [-0,53; 0,15] p=0,2605	-0,17 [-0,47; 0,13]
weiblich	127	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,91 (0,09)	136	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,80 (0,09)	-0,11 [-0,35; 0,13] p=0,3673	-0,11 [-0,35; 0,14]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	162	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,96 (0,08)	156	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,84 (0,08)	-0,12 [-0,33; 0,09] p=0,2748	-0,11 [-0,33; 0,11]
schwarz	11	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [-2,00; 0,00]	-0,71 (0,36)	14	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	-0,61 (0,31)	-0,09 [-1,05; 0,87] p=0,8377	-0,08 [-0,87; 0,71]
Asien	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,11 (0,25)	30	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,43 (0,23)	-0,68 [-1,26; - 0,10] p=0,0220	-0,54 [-1,07; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	3,00 [1,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	-1,09 (0,62)	11	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,03 (0,90)	-0,06 [-2,47; 2,35] p=0,9559	-0,02 [-0,88; 0,83]
unbekannt	6	2,00 [0,00; 3,00]	-0,50 [-2,00; 0,00]	-0,81 (0,58)	8	2,00 [1,00; 3,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,61 (0,48)	-0,20 [-2,03; 1,64] p=0,8018	-0,13 [-1,19; 0,93]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	76	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,14)	85	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,59 (0,13)	-0,34 [-0,71; 0,02] p=0,0650	-0,27 [-0,58; 0,04]
35-54 Jahre	99	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,89 (0,10)	101	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,70 (0,10)	-0,19 [-0,46; 0,08] p=0,1707	-0,18 [-0,46; 0,09]
55+ Jahre	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,86 (0,19)	33	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,95 (0,17)	0,09 [-0,45; 0,63] p=0,7315	0,08 [-0,38; 0,54]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	56	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,09 (0,12)	63	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,91 (0,12)	-0,18 [-0,51; 0,15] p=0,2872	-0,19 [-0,56; 0,17]
Europa	110	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,89 (0,09)	103	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,87 (0,10)	-0,01 [-0,28; 0,25] p=0,9315	-0,01 [-0,28; 0,26]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] - p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,89 (0,20)	27	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,30 (0,20)	-0,59 [-1,15; - 0,03] p=0,0394	-0,58 [-1,14; -0,02]
Südamerika	25	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,64 (0,24)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,01 (0,24)	0,37 [-0,28; 1,02] p=0,2547	0,30 [-0,25; 0,86]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	120	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 3,00]	-0,97 (0,10)	114	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,69 (0,10)	-0,28 [-0,54; - 0,03] p=0,0307	-0,26 [-0,52; 0,00]
> Median	94	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,96 (0,15)	105	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,95 (0,14)	-0,01 [-0,39; 0,37] p=0,9479	-0,01 [-0,29; 0,27]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	99	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,87 (0,11)	107	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,68 (0,11)	-0,19 [-0,45; 0,08] p=0,1719	-0,17 [-0,45; 0,10]
AD + Augmentation	116	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,93 (0,10)	112	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,83 (0,11)	-0,10 [-0,37; 0,17] p=0,4696	-0,09 [-0,35; 0,17]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	139	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,99 (0,10)	136	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,85 (0,10)	-0,13 [-0,39; 0,12] p=0,3022	-0,12 [-0,35; 0,12]
nein	76	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,75 (0,12)	83	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,73 (0,11)	-0,02 [-0,33; 0,29] p=0,9004	-0,02 [-0,33; 0,29]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	66	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,09 (0,16)	53	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,93 (0,18)	-0,16 [-0,65; 0,32] p=0,5067	-0,12 [-0,48; 0,24]
nein	149	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,83 (0,09)	166	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,68 (0,08)	-0,16 [-0,38; 0,07] p=0,1804	-0,14 [-0,37; 0,08]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	202	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,24 (0,07)	213	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,07 (0,07)	-0,17 [-0,35; 0,01] p=0,0610	-0,18 [-0,37; 0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	82	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,31 (0,12)	80	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,17 (0,12)	-0,14 [-0,47; 0,18] p=0,3763	-0,13 [-0,44; 0,17]
weiblich	120	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,27 (0,09)	133	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,03 (0,09)	-0,24 [-0,47; - 0,01] p=0,0431	-0,24 [-0,49; 0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	149	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,30 (0,08)	153	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,12 (0,08)	-0,17 [-0,37; 0,03] p=0,0952	-0,18 [-0,40; 0,05]
schwarz	11	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,85 (0,47)	13	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,68 (0,42)	-0,17 [-1,48; 1,13] p=0,7771	-0,11 [-0,91; 0,70]
Asien	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,30 (0,23)	29	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-0,93 (0,21)	-0,36 [-0,90; 0,17] p=0,1787	-0,31 [-0,85; 0,22]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	10	3,00 [1,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,88 (0,45)	11	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,59 (0,57)	-0,29 [-1,79; 1,21] p=0,6750	-0,16 [-1,02; 0,69]
unbekannt	6	2,00 [0,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,60 (0,55)	7	2,00 [1,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-0,93 (0,45)	-0,67 [-2,53; 1,20] p=0,4009	-0,50 [-1,61; 0,62]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	71	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,14)	84	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,12)	-0,27 [-0,60; 0,07] p=0,1153	-0,24 [-0,55; 0,08]
35-54 Jahre	93	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,23 (0,09)	96	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,17 (0,10)	-0,06 [-0,32; 0,19] p=0,6204	-0,07 [-0,35; 0,22]
55+ Jahre	38	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,26 (0,20)	33	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,11 (0,18)	-0,15 [-0,73; 0,43] p=0,6008	-0,13 [-0,59; 0,34]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	50	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,45 (0,12)	61	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,11)	-0,23 [-0,54; 0,08] p=0,1505	-0,27 [-0,65; 0,10]
Europa	105	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,27 (0,09)	100	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,10 (0,09)	-0,17 [-0,42; 0,08] p=0,1805	-0,19 [-0,46; 0,09]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,09 (0,19)	26	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 0,00]	-0,78 (0,19)	-0,32 [-0,84; 0,21] p=0,2330	-0,33 [-0,89; 0,23]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,97 (0,25)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,24)	0,17 [-0,50; 0,85] p=0,6045	0,14 [-0,42; 0,70]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	113	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 3,00]	-1,30 (0,12)	112	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,94 (0,11)	-0,36 [-0,65; - 0,07] p=0,0149	-0,30 [-0,56; -0,03]
> Median	88	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,13)	101	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,30 (0,12)	-0,08 [-0,41; 0,26] p=0,6583	-0,06 [-0,35; 0,22]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	94	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,26 (0,11)	104	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,11)	-0,25 [-0,53; 0,03] p=0,0817	-0,22 [-0,50; 0,06]
AD + Augmentation	108	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,17 (0,10)	109	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,11 (0,10)	-0,06 [-0,31; 0,19] p=0,6110	-0,06 [-0,33; 0,20]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	132	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,35 (0,09)	132	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,09)	-0,22 [-0,47; 0,03] p=0,0886	-0,20 [-0,44; 0,04]
nein	70	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,00 (0,11)	81	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,00 (0,10)	0,00 [-0,28; 0,28] p=0,9952	0,00 [-0,32; 0,32]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	61	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,43 (0,15)	50	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,17)	-0,25 [-0,70; 0,21] p=0,2857	-0,21 [-0,58; 0,17]
nein	141	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,19 (0,08)	163	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,08)	-0,21 [-0,42; 0,00] p=0,0454	-0,22 [-0,45; 0,01]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	196	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,40 (0,06)	200	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,21 (0,06)	-0,20 [-0,37; - 0,03] p=0,0231	-0,22 [-0,42; -0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	78	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,50 (0,10)	72	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,21 (0,10)	-0,29 [-0,56; - 0,01] p=0,0402	-0,33 [-0,65; -0,01]
weiblich	118	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,36 (0,09)	128	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,21 (0,08)	-0,15 [-0,38; 0,08] p=0,1921	-0,16 [-0,41; 0,09]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	145	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,42 (0,08)	144	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,27 (0,08)	-0,15 [-0,35; 0,04] p=0,1280	-0,17 [-0,40; 0,06]
schwarz	11	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,36 (0,47)	10	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,62 (0,47)	-0,74 [-2,24; 0,76] p=0,2943	-0,46 [-1,33; 0,41]
Asien	25	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,21)	29	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,95 (0,19)	-0,20 [-0,70; 0,29] p=0,4105	-0,19 [-0,73; 0,34]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
andere	9	3,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,02 (0,59)	10	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,70 (0,78)	-0,31 [-2,40; 1,77] p=0,7325	-0,14 [-1,04; 0,76]
unbekannt	6	2,00 [0,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,82 (0,45)	7	2,00 [1,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,48 (0,37)	-1,34 [-2,89; 0,21] p=0,0766	-1,20 [-2,42; 0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	67	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,30 (0,13)	81	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,14 (0,12)	-0,16 [-0,49; 0,17] p=0,3378	-0,15 [-0,48; 0,17]
35-54 Jahre	92	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,51 (0,09)	88	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,22 (0,10)	-0,29 [-0,55; - 0,03] p=0,0296	-0,31 [-0,60; -0,02]
55+ Jahre	37	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,36 (0,19)	31	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,35 (0,18)	-0,01 [-0,58; 0,55] p=0,9673	-0,01 [-0,49; 0,47]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	45	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,58 (0,11)	57	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,36 (0,10)	-0,22 [-0,51; 0,08] p=0,1537	-0,28 [-0,68; 0,11]
Europa	105	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,37 (0,08)	94	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,23 (0,09)	-0,14 [-0,38; 0,09] p=0,2280	-0,17 [-0,45; 0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Asien	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,18)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,02 (0,18)	-0,10 [-0,61; 0,41] p=0,6897	-0,11 [-0,67; 0,45]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,20 (0,24)	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,27 (0,24)	0,07 [-0,58; 0,72] p=0,8244	0,06 [-0,52; 0,64]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	111	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,45 (0,12)	103	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,92 (0,12)	-0,53 [-0,82; - 0,23] p=0,0006	-0,44 [-0,71; -0,17]
> Median	84	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,15)	97	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,58 (0,13)	0,07 [-0,29; 0,44] p=0,6942	0,06 [-0,24; 0,35]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	88	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,10)	98	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,19 (0,10)	-0,24 [-0,50; 0,01] p=0,0598	-0,25 [-0,54; 0,04]
AD + Augmentation	108	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,29 (0,09)	102	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,17 (0,09)	-0,13 [-0,38; 0,12] p=0,3137	-0,13 [-0,40; 0,14]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	127	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,51 (0,09)	127	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,26 (0,09)	-0,25 [-0,49; - 0,01] p=0,0410	-0,25 [-0,49; 0,00]
nein	69	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,23 (0,10)	73	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,16 (0,10)	-0,07 [-0,34; 0,20] p=0,6064	-0,08 [-0,41; 0,25]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	60	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,56 (0,16)	49	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,17)	-0,24 [-0,73; 0,24] p=0,3229	-0,19 [-0,57; 0,18]
nein	136	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,35 (0,07)	151	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,15 (0,07)	-0,20 [-0,40; 0,00] p=0,0447	-0,23 [-0,46; 0,00]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	196	40,14 (23,57)	63,90 (1,56)	23,45 (1,56)	192	40,20 (23,82)	59,05 (1,57)	18,60 (1,57)	4,85 [0,59; 9,11] p=0,0256	0,22 [0,02; 0,42]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	78	41,18 (22,51)	60,62 (2,48)	20,17 (2,48)	72	44,60 (24,46)	60,33 (2,59)	19,89 (2,59)	0,28 [-6,65; 7,22] p=0,9359	0,01 [-0,31; 0,33]
weiblich	118	39,44 (24,32)	66,06 (2,01)	25,61 (2,01)	120	37,51 (23,09)	58,29 (1,96)	17,85 (1,96)	7,77 [2,32; 13,21] p=0,0053	0,36 [0,10; 0,61]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	143	38,94 (22,79)	65,68 (2,14)	25,23 (2,14)	135	39,61 (23,59)	61,91 (2,18)	21,46 (2,18)	3,77 [-1,20; 8,75] p=0,1366	0,15 [-0,09; 0,38]
schwarz	11	47,00 (29,33)	67,49 (6,96)	27,04 (6,96)	13	51,40 (28,98)	53,63 (6,21)	13,18 (6,21)	13,86 [-3,61; 31,34] p=0,1197	0,59 [-0,23; 1,41]
Asien	26	46,21 (26,24)	52,10 (7,28)	11,66 (7,28)	28	43,80 (19,20)	47,97 (7,09)	7,52 (7,09)	4,13 [-7,31; 15,57] p=0,4781	0,11 [-0,42; 0,64]
andere	10	37,91 (25,48)	66,60 (7,08)	26,15 (7,08)	8	36,18 (27,84)	75,87 (7,76)	35,43 (7,76)	-9,28 [-28,73; 10,17] p=0,3489	-0,40 [-1,34; 0,54]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
unbekannt	6	36,00 (15,56)	70,90 (10,54)	30,46 (10,54)	8	23,00 (20,47)	41,68 (9,44)	1,23 (9,44)	29,23 [5,43; 53,03] p=0,0162	1,04 [-0,11; 2,19]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	68	47,58 (24,15)	58,91 (2,62)	18,46 (2,62)	75	49,99 (23,30)	53,87 (2,52)	13,42 (2,52)	5,04 [-1,86; 11,95] p=0,1520	0,23 [-0,10; 0,56]
35-54 Jahre	89	35,73 (21,22)	67,57 (2,28)	27,12 (2,28)	88	32,02 (20,77)	60,95 (2,30)	20,51 (2,30)	6,61 [0,39; 12,83] p=0,0373	0,31 [0,01; 0,60]
55+ Jahre	39	36,90 (25,01)	64,22 (3,56)	23,77 (3,56)	29	40,18 (25,03)	66,82 (4,04)	26,37 (4,04)	-2,60 [-13,08; 7,89] p=0,6266	-0,12 [-0,60; 0,36]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	49	48,22 (23,74)	67,12 (2,96)	26,67 (2,96)	51	50,61 (26,04)	61,93 (2,86)	21,49 (2,86)	5,19 [-2,85; 13,22] p=0,2052	0,25 [-0,14; 0,64]
Europa	99	35,29 (21,96)	64,42 (2,08)	23,97 (2,08)	92	32,46 (20,80)	59,53 (2,17)	19,08 (2,17)	4,89 [-0,98; 10,76] p=0,1025	0,23 [-0,05; 0,52]
Asien	24	47,42 (25,46)	54,62 (4,37)	14,18 (4,37)	26	43,85 (19,03)	53,22 (4,24)	12,77 (4,24)	1,40 [-10,31; 13,11] p=0,8141	0,06 [-0,49; 0,62]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Südamerika	24	36,00 (22,60)	66,29 (4,41)	25,84 (4,41)	23	42,26 (24,16)	63,27 (4,40)	22,82 (4,40)	3,02 [-8,98; 15,02] p=0,6213	0,14 [-0,43; 0,71]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	113	43,18 (23,29)	62,05 (2,24)	19,81 (2,45)	101	46,34 (23,45)	60,12 (2,31)	15,43 (2,54)	4,38 [-2,31; 11,07] p=0,1991	0,17 [-0,10; 0,44]
> Median	82	35,73 (23,16)	66,14 (2,54)	28,44 (2,79)	91	33,49 (22,45)	57,13 (2,41)	22,33 (2,64)	6,11 [-1,28; 13,49] p=0,1050	0,24 [-0,06; 0,54]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	90	43,27 (24,45)	NA (NA)	NA (NA)	96	44,47 (25,64)	NA (NA)	NA (NA)	5,98 [-0,19; 12,14] p=0,0573	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	106	37,48 (22,55)	NA (NA)	NA (NA)	96	36,22 (21,34)	NA (NA)	NA (NA)	3,75 [-2,16; 9,66] p=0,2132	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	124	40,79 (24,29)	64,00 (1,92)	23,57 (1,92)	122	41,80 (24,61)	57,48 (1,94)	17,06 (1,94)	6,51 [1,20; 11,83] p=0,0164	0,30 [0,05; 0,55]
nein	71	38,86 (22,45)	64,27 (2,64)	23,85 (2,64)	70	37,54 (22,31)	61,63 (2,57)	21,21 (2,57)	2,64 [-4,45; 9,74] p=0,4645	0,12 [-0,21; 0,45]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	61	45,35 (25,67)	67,31 (2,82)	26,86 (2,82)	47	41,62 (25,59)	55,80 (3,15)	15,35 (3,15)	11,51 [3,28; 19,74] p=0,0063	0,52 [0,14; 0,91]
nein	135	37,90 (22,32)	62,43 (1,87)	21,98 (1,87)	145	39,74 (23,27)	60,16 (1,82)	19,71 (1,82)	2,27 [-2,78; 7,32] p=0,3775	0,10 [-0,13; 0,34]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90(SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Gesamtpopulation	162	40,14 (23,57)	67,44 (1,81)	26,99 (1,81)	165	40,20 (23,82)	64,63 (1,80)	24,18 (1,80)	2,81 [-2,13; 7,76] p=0,2638	0,12 [-0,10; 0,34]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	64	41,18 (22,51)	65,02 (2,88)	24,57 (2,88)	61	44,60 (24,46)	67,59 (2,98)	27,14 (2,98)	-2,57 [-10,61; 5,48] p=0,5310	-0,11 [-0,46; 0,24]
weiblich	98	39,44 (24,32)	69,04 (2,32)	28,60 (2,32)	104	37,51 (23,09)	62,94 (2,26)	22,49 (2,26)	6,10 [-0,20; 12,41] p=0,0577	0,26 [-0,01; 0,54]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	119	38,94 (22,79)	67,93 (2,38)	27,49 (2,38)	116	39,61 (23,59)	66,98 (2,41)	26,53 (2,41)	0,96 [-4,84; 6,75] p=0,7458	0,04 [-0,22; 0,29]
schwarz	8	47,00 (29,33)	70,50 (8,05)	30,05 (8,05)	8	51,40 (28,98)	60,32 (7,76)	19,87 (7,76)	10,19 [-11,15; 31,52] p=0,3485	0,43 [-0,56; 1,43]
Asien	21	46,21 (26,24)	60,94 (7,71)	20,50 (7,71)	26	43,80 (19,20)	56,68 (7,31)	16,23 (7,31)	4,27 [-8,89; 17,42] p=0,5242	0,12 [-0,46; 0,69]
andere	9	37,91 (25,48)	70,20 (7,91)	29,76 (7,91)	8	36,18 (27,84)	79,72 (8,63)	39,27 (8,63)	-9,52 [-31,59; 12,55] p=0,3969	-0,38 [-1,34; 0,59]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
unbekannt	5	36,00 (15,56)	82,28 (11,47)	41,83 (11,47)	7	23,00 (20,47)	42,66 (10,17)	2,21 (10,17)	39,63 [12,70; 66,55] p=0,0040	1,38 [0,05; 2,72]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	55	47,58 (24,15)	64,49 (3,08)	24,05 (3,08)	62	49,99 (23,30)	61,73 (2,93)	21,28 (2,93)	2,76 [-5,40; 10,93] p=0,5063	0,12 [-0,24; 0,48]
35-54 Jahre	74	35,73 (21,22)	71,57 (2,67)	31,12 (2,67)	77	32,02 (20,77)	66,10 (2,65)	25,65 (2,65)	5,47 [-1,80; 12,75] p=0,1396	0,24 [-0,08; 0,56]
55+ Jahre	33	36,90 (25,01)	63,18 (4,07)	22,73 (4,07)	26	40,18 (25,03)	68,01 (4,57)	27,56 (4,57)	-4,83 [-16,77; 7,10] p=0,4265	-0,20 [-0,72; 0,31]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	34	48,22 (23,74)	64,73 (3,73)	24,28 (3,73)	39	50,61 (26,04)	62,82 (3,53)	22,37 (3,53)	1,91 [-8,15; 11,96] p=0,7095	0,09 [-0,37; 0,55]
Europa	84	35,29 (21,96)	69,05 (2,48)	28,60 (2,48)	79	32,46 (20,80)	67,14 (2,56)	26,69 (2,56)	1,91 [-5,07; 8,89] p=0,5908	0,08 [-0,22; 0,39]
Asien	21	47,42 (25,46)	63,42 (5,09)	22,97 (5,09)	24	43,85 (19,03)	59,57 (4,85)	19,12 (4,85)	3,85 [-9,76; 17,47] p=0,5782	0,16 [-0,43; 0,75]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Südamerika	23	36,00 (22,60)	70,79 (4,99)	30,34 (4,99)	23	42,26 (24,16)	69,28 (4,95)	28,84 (4,95)	1,50 [-12,09; 15,10] p=0,8283	0,06 [-0,52; 0,64]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	95	43,18 (23,29)	65,93 (2,48)	23,70 (2,76)	84	46,34 (23,45)	64,54 (2,59)	19,19 (2,88)	4,51 [-3,11; 12,13] p=0,2456	0,17 [-0,13; 0,46]
> Median	66	35,73 (23,16)	69,11 (2,90)	31,61 (3,21)	81	33,49 (22,45)	64,11 (2,67)	29,38 (2,97)	2,23 [-6,23; 10,69] p=0,6048	0,08 [-0,24; 0,41]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	75	43,27 (24,45)	NA (NA)	NA (NA)	80	44,47 (25,64)	NA (NA)	NA (NA)	4,98 [-2,18; 12,15] p=0,1720	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	87	37,48 (22,55)	NA (NA)	NA (NA)	85	36,22 (21,34)	NA (NA)	NA (NA)	0,66 [-6,19; 7,50] p=0,8500	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	103	40,79 (24,29)	67,28 (2,26)	26,86 (2,26)	100	41,80 (24,61)	62,84 (2,29)	22,42 (2,29)	4,44 [-1,84; 10,73] p=0,1653	0,19 [-0,08; 0,47]
nein	58	38,86 (22,45)	67,87 (3,07)	27,45 (3,07)	65	37,54 (22,31)	67,47 (2,93)	27,05 (2,93)	0,39 [-7,82; 8,61] p=0,9248	0,02 [-0,34; 0,37]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	50	45,35 (25,67)	68,61 (3,27)	28,16 (3,27)	37	41,62 (25,59)	64,62 (3,74)	24,17 (3,74)	3,99 [-5,71; 13,69] p=0,4191	0,17 [-0,25; 0,60]
nein	112	37,90 (22,32)	66,98 (2,19)	26,53 (2,19)	128	39,74 (23,27)	64,72 (2,07)	24,27 (2,07)	2,26 [-3,60; 8,12] p=0,4492	0,10 [-0,16; 0,35]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Gesamtpopulation	218	40,14 (23,57)	53,64 (1,23)	13,19 (1,23)	221	40,20 (23,82)	48,14 (1,22)	7,69 (1,22)	5,50 [2,21; 8,79] p=0,0011	0,30 [0,11; 0,49]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	89	41,18 (22,51)	52,57 (1,95)	12,12 (1,95)	85	44,60 (24,46)	49,09 (2,03)	8,64 (2,03)	3,49 [-1,91; 8,88] p=0,2045	0,19 [-0,11; 0,48]
weiblich	129	39,44 (24,32)	54,32 (1,59)	13,88 (1,59)	136	37,51 (23,09)	47,56 (1,54)	7,12 (1,54)	6,76 [2,50; 11,02] p=0,0020	0,37 [0,13; 0,62]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	164	38,94 (22,79)	53,75 (1,82)	13,30 (1,82)	158	39,61 (23,59)	49,97 (1,85)	9,52 (1,85)	3,78 [-0,06; 7,63] p=0,0536	0,16 [-0,06; 0,38]
schwarz	10	47,00 (29,33)	70,34 (5,91)	29,90 (5,91)	14	51,40 (28,98)	42,78 (5,10)	2,33 (5,10)	27,57 [13,28; 41,86] p=0,0002	1,41 [0,49; 2,33]
Asien	28	46,21 (26,24)	49,43 (6,80)	8,98 (6,80)	30	43,80 (19,20)	45,63 (6,60)	5,18 (6,60)	3,80 [-5,14; 12,73] p=0,4036	0,10 [-0,41; 0,62]
andere	10	37,91 (25,48)	53,35 (5,92)	12,91 (5,92)	11	36,18 (27,84)	50,85 (6,03)	10,40 (6,03)	2,50 [-12,45; 17,46] p=0,7422	0,12 [-0,73; 0,98]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
unbekannt	6	36,00 (15,56)	50,24 (9,12)	9,79 (9,12)	8	23,00 (20,47)	34,30 (8,25)	-6,15 (8,25)	15,94 [-3,50; 35,38] p=0,1078	0,65 [-0,45; 1,75]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	79	47,58 (24,15)	54,75 (2,10)	14,30 (2,10)	84	49,99 (23,30)	47,87 (2,04)	7,43 (2,04)	6,87 [1,39; 12,35] p=0,0141	0,37 [0,06; 0,68]
35-54 Jahre	99	35,73 (21,22)	53,70 (1,82)	13,25 (1,82)	104	32,02 (20,77)	46,57 (1,82)	6,12 (1,82)	7,13 [2,25; 12,01] p=0,0043	0,39 [0,11; 0,67]
55+ Jahre	40	36,90 (25,01)	51,15 (2,94)	10,71 (2,94)	33	40,18 (25,03)	54,12 (3,24)	13,67 (3,24)	-2,96 [-11,43; 5,50] p=0,4912	-0,16 [-0,62; 0,30]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	55	48,22 (23,74)	58,63 (2,37)	18,18 (2,37)	62	50,61 (26,04)	56,34 (2,25)	15,89 (2,25)	2,28 [-4,08; 8,65] p=0,4811	0,13 [-0,23; 0,49]
Europa	113	35,29 (21,96)	51,49 (1,67)	11,04 (1,67)	105	32,46 (20,80)	44,15 (1,74)	3,70 (1,74)	7,34 [2,66; 12,02] p=0,0022	0,41 [0,14; 0,68]
Asien	26	47,42 (25,46)	53,98 (3,56)	13,53 (3,56)	27	43,85 (19,03)	49,14 (3,49)	8,69 (3,49)	4,83 [-4,66; 14,33] p=0,3173	0,26 [-0,28; 0,80]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Südamerika	24	36,00 (22,60)	55,04 (3,68)	14,59 (3,68)	27	42,26 (24,16)	50,83 (3,50)	10,39 (3,50)	4,20 [-5,46; 13,87] p=0,3929	0,23 [-0,32; 0,78]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	123	43,18 (23,29)	53,15 (2,16)	10,90 (1,84)	115	46,34 (23,45)	51,08 (2,21)	6,94 (1,88)	3,95 [-0,90; 8,80] p=0,1098	0,19 [-0,06; 0,45]
> Median	94	35,73 (23,16)	54,47 (2,45)	16,47 (2,08)	106	33,49 (22,45)	44,06 (2,30)	9,17 (1,95)	7,30 [1,94; 12,66] p=0,0077	0,36 [0,08; 0,64]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	100	43,27 (24,45)	NA (NA)	NA (NA)	106	44,47 (25,64)	NA (NA)	NA (NA)	7,47 [2,71; 12,23] p=0,0022	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	118	37,48 (22,55)	NA (NA)	NA (NA)	115	36,22 (21,34)	NA (NA)	NA (NA)	3,73 [-0,80; 8,26] p=0,1061	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	139	40,79 (24,29)	55,82 (1,52)	15,40 (1,52)	138	41,80 (24,61)	47,80 (1,53)	7,37 (1,53)	8,02 [3,87; 12,17] p=0,0002	0,45 [0,21; 0,69]
nein	78	38,86 (22,45)	49,38 (2,09)	8,96 (2,09)	83	37,54 (22,31)	48,61 (2,00)	8,18 (2,00)	0,77 [-4,72; 6,27] p=0,7824	0,04 [-0,27; 0,35]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	65	45,35 (25,67)	57,96 (2,26)	17,51 (2,26)	54	41,62 (25,59)	48,30 (2,47)	7,85 (2,47)	9,66 [3,17; 16,15] p=0,0036	0,53 [0,16; 0,89]
nein	153	37,90 (22,32)	51,78 (1,47)	11,33 (1,47)	167	39,74 (23,27)	48,13 (1,42)	7,68 (1,42)	3,64 [-0,28; 7,57] p=0,0686	0,20 [-0,02; 0,42]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Gesamtpopulation	209	40,14 (23,57)	59,89 (1,45)	19,45 (1,45)	210	40,20 (23,82)	56,00 (1,45)	15,55 (1,45)	3,89 [-0,04; 7,83] p=0,0522	0,19 [-0,01; 0,38]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	83	41,18 (22,51)	56,67 (2,31)	16,22 (2,31)	79	44,60 (24,46)	55,97 (2,40)	15,52 (2,40)	0,70 [-5,72; 7,12] p=0,8305	0,03 [-0,28; 0,34]
weiblich	126	39,44 (24,32)	62,02 (1,87)	21,57 (1,87)	131	37,51 (23,09)	56,03 (1,82)	15,58 (1,82)	5,98 [0,94; 11,03] p=0,0202	0,29 [0,04; 0,53]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	154	38,94 (22,79)	60,71 (2,03)	20,26 (2,03)	151	39,61 (23,59)	58,30 (2,06)	17,85 (2,06)	2,41 [-2,18; 7,00] p=0,3026	0,10 [-0,13; 0,32]
schwarz	11	47,00 (29,33)	70,76 (6,64)	30,32 (6,64)	13	51,40 (28,98)	51,33 (5,92)	10,88 (5,92)	19,43 [2,85; 36,01] p=0,0217	0,87 [0,02; 1,71]
Asien	27	46,21 (26,24)	51,18 (7,13)	10,73 (7,13)	29	43,80 (19,20)	47,97 (6,91)	7,53 (6,91)	3,20 [-7,52; 13,93] p=0,5574	0,09 [-0,44; 0,61]
andere	11	37,91 (25,48)	60,99 (6,62)	20,54 (6,62)	10	36,18 (27,84)	67,70 (7,04)	27,26 (7,04)	-6,72 [-24,39; 10,95] p=0,4552	-0,29 [-1,15; 0,57]
unbekannt	6	36,00 (15,56)	65,57 (10,16)	25,12 (10,16)	7	23,00 (20,47)	40,92 (9,27)	0,47 (9,27)	24,65 [1,73; 47,57] p=0,0351	0,93 [-0,24; 2,10]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Alter										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
18-34 Jahre	76	47,58 (24,15)	57,81 (2,45)	17,37 (2,45)	83	49,99 (23,30)	52,68 (2,37)	12,24 (2,37)	5,13 [-1,33; 11,59] p=0,1190	0,24 [-0,07; 0,55]
35-54 Jahre	93	35,73 (21,22)	62,26 (2,16)	21,81 (2,16)	97	32,02 (20,77)	57,96 (2,15)	17,51 (2,15)	4,30 [-1,54; 10,15] p=0,1487	0,20 [-0,08; 0,49]
55+ Jahre	40	36,90 (25,01)	58,15 (3,40)	17,70 (3,40)	30	40,18 (25,03)	58,73 (3,85)	18,29 (3,85)	-0,58 [-10,57; 9,40] p=0,9085	-0,03 [-0,50; 0,45]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	52	48,22 (23,74)	65,00 (2,79)	24,55 (2,79)	59	50,61 (26,04)	60,98 (2,65)	20,53 (2,65)	4,02 [-3,49; 11,52] p=0,2938	0,20 [-0,18; 0,57]
Europa	108	35,29 (21,96)	58,34 (1,96)	17,89 (1,96)	100	32,46 (20,80)	54,80 (2,04)	14,35 (2,04)	3,54 [-1,99; 9,06] p=0,2090	0,17 [-0,10; 0,45]
Asien	25	47,42 (25,46)	54,73 (4,16)	14,28 (4,16)	26	43,85 (19,03)	53,21 (4,08)	12,76 (4,08)	1,52 [-9,68; 12,72] p=0,7896	0,07 [-0,48; 0,62]
Südamerika	24	36,00 (22,60)	63,13 (4,25)	22,69 (4,25)	25	42,26 (24,16)	59,02 (4,15)	18,57 (4,15)	4,12 [-7,29; 15,52] p=0,4784	0,19 [-0,37; 0,76]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
≤ Median	116	43,18 (23,29)	58,79 (2,14)	16,51 (2,33)	108	46,34 (23,45)	57,82 (2,19)	12,93 (2,40)	3,57 [-2,74; 9,88] p=0,2661	0,14 [-0,12; 0,40]
> Median	92	35,73 (23,16)	61,09 (2,40)	23,35 (2,62)	102	33,49 (22,45)	53,53 (2,26)	18,75 (2,47)	4,60 [-2,29; 11,50] p=0,1903	0,18 [-0,10; 0,47]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	94	43,27 (24,45)	NA (NA)	NA (NA)	103	44,47 (25,64)	NA (NA)	NA (NA)	5,41 [-0,31; 11,12] p=0,0636	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	115	37,48 (22,55)	NA (NA)	NA (NA)	107	36,22 (21,34)	NA (NA)	NA (NA)	2,42 [-3,01; 7,85] p=0,3809	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	135	40,79 (24,29)	61,98 (1,79)	21,56 (1,79)	131	41,80 (24,61)	56,48 (1,82)	16,05 (1,82)	5,51 [0,56; 10,46] p=0,0291	0,26 [0,02; 0,51]
nein	73	38,86 (22,45)	56,26 (2,49)	15,84 (2,49)	79	37,54 (22,31)	55,14 (2,38)	14,71 (2,38)	1,13 [-5,48; 7,74] p=0,7379	0,05 [-0,27; 0,37]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	65	45,35 (25,67)	64,01 (2,63)	23,57 (2,63)	51	41,62 (25,59)	55,25 (2,92)	14,81 (2,92)	8,76 [1,12; 16,40] p=0,0247	0,41 [0,04; 0,78]
nein	144	37,90 (22,32)	58,09 (1,74)	17,64 (1,74)	159	39,74 (23,27)	56,32 (1,68)	15,87 (1,68)	1,77 [-2,91; 6,45] p=0,4569	0,08 [-0,14; 0,31]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	169/229 (73,8%)	0,07 [0,07; 0,33]	169/227 (74,4%)	0,33 [0,33; 0,36]	1,03 [0,66; 1,60] p=0,8968	1,01 [0,90; 1,13] p=0,8963	0,60% [-7,80%; 8,90%] p=0,8967	1,14 [0,92; 1,41] p=0,2428
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7951								
männlich	71/93 (76,3%)	0,07 [0,07; 0,33]	65/86 (75,6%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,45 [0,54; 3,86] p=0,4655	1,07 [0,90; 1,26] p=0,4494	5,20% [-8,50%; 18,90%] p=0,4574	1,19 [0,85; 1,67] p=0,3075
weiblich	98/136 (72,1%)	0,26 [0,07; 0,36]	104/141 (73,8%)	0,33 [0,16; 0,36]	0,95 [0,51; 1,78] p=0,8693	0,99 [0,85; 1,15] p=0,8687	-0,90% [-12,20%; 10,30%] p=0,8687	1,09 [0,83; 1,44] p=0,5381
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,6744								
weiß	127/171 (74,3%)	0,07 [0,07; 0,33]	126/163 (77,3%)	0,33 [0,07; 0,33]	0,95 [0,56; 1,63] p=0,8531	0,99 [0,87; 1,12] p=0,8538	-0,90% [-10,70%; 8,90%] p=0,8540	1,05 [0,82; 1,34] p=0,7222
schwarz	9/12 (75,0%)	0,07 [0,07; 0,39]	8/15 (53,3%)	0,36 [0,07; NA]	2,71 [0,36; 20,40] p=0,3673	1,44 [0,72; 2,88] p=0,2971	21,20% [-19,80%; 62,30%] p=0,3109	2,15 [0,82; 5,60] p=0,1188
Asien	20/29 (69,0%)	0,33 [0,07; 0,79]	19/30 (63,3%)	0,36 [0,07; NA]	1,09 [0,33; 3,59] p=0,8895	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8850	1,90% [-24,80%; 28,70%] p=0,8871	1,34 [0,71; 2,52] p=0,3680

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	8/11 (72,7%)	0,36 [0,07; 0,82]	9/11 (81,8%)	0,36 [0,07; 0,82]	NA [NA; NA] p=0,0896	0,65 [0,36; 1,19] p=0,1646	-34,50% [-72,30%; 3,30%] p=0,0733	0,86 [0,33; 2,23] p=0,7570
unbekannt	5/6 (83,3%)	0,07 [0,07; NA]	7/8 (87,5%)	0,57 [0,07; 0,85]	NA [NA; NA] p=0,3173	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	1,66 [0,51; 5,40] p=0,3990
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7006								
18-34 Jahre	54/81 (66,7%)	0,33 [0,07; 0,39]	61/88 (69,3%)	0,36 [0,33; 0,76]	1,11 [0,52; 2,36] p=0,7803	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7889	2,50% [-15,40%; 20,30%] p=0,7852	1,11 [0,77; 1,61] p=0,5717
35-54 Jahre	84/104 (80,8%)	0,07 [NA; NA]	82/105 (78,1%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,60 [0,75; 3,40] p=0,1929	1,13 [0,93; 1,36] p=0,2312	9,10% [-5,20%; 23,30%] p=0,2122	1,28 [0,94; 1,73] p=0,1166
55+ Jahre	31/44 (70,5%)	0,33 [0,07; 0,39]	26/34 (76,5%)	0,12 [0,07; 0,33]	1,33 [0,21; 8,53] p=0,7630	1,05 [0,76; 1,46] p=0,7519	4,40% [-23,50%; 32,40%] p=0,7556	0,85 [0,50; 1,43] p=0,5418
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8992								
Nordamerika	41/59 (69,5%)	0,07 [0,07; 0,33]	45/65 (69,2%)	0,16 [0,07; 0,36]	1,18 [0,55; 2,55] p=0,6668	1,06 [0,81; 1,37] p=0,6766	3,80% [-13,70%; 21,30%] p=0,6706	1,14 [0,74; 1,75] p=0,5458
Europa	90/119 (75,6%)	0,07 [0,07; 0,33]	85/107 (79,4%)	0,33 [0,33; 0,36]	0,88 [0,44; 1,75] p=0,7145	0,97 [0,85; 1,12] p=0,7104	-2,10% [-13,20%; 9,00%] p=0,7145	1,11 [0,82; 1,50] p=0,4864

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asien	18/26 (69,2%)	0,33 [0,07; 0,82]	17/27 (63,0%)	0,39 [0,07; NA]	1,09 [0,33; 3,59] p=0,8895	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8850	1,90% [-24,80%; 28,70%] p=0,8871	1,37 [0,70; 2,67] p=0,3544
Südamerika	20/25 (80,0%)	0,07 [0,07; 0,36]	22/28 (78,6%)	0,07 [0,07; 0,36]	1,15 [0,31; 4,28] p=0,8427	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8373	2,40% [-20,90%; 25,80%] p=0,8379	0,93 [0,51; 1,70] p=0,8060
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9110								
\leq Median	89/129 (69,0%)	0,33 [0,07; 0,36]	80/118 (67,8%)	0,33 [0,33; 0,39]	1,03 [0,58; 1,84] p=0,9130	1,01 [0,82; 1,24] p=0,9119	0,80% [-12,70%; 14,30%] p=0,9121	1,16 [0,86; 1,57] p=0,3392
$>$ Median	80/97 (82,5%)	0,07 [NA; NA]	89/107 (83,2%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,35 [0,52; 3,49] p=0,5305	1,04 [0,92; 1,19] p=0,5213	3,60% [-7,80%; 15,10%] p=0,5331	1,19 [0,87; 1,61] p=0,2735
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5524								
AD Mono	74/106 (69,8%)	0,33 [0,07; 0,36]	75/109 (68,8%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,21 [0,66; 2,25] p=0,5447	1,06 [0,89; 1,26] p=0,5314	4,00% [-8,60%; 16,50%] p=0,5362	1,22 [0,89; 1,69] p=0,2196
AD plus Augmentationstherapie	95/123 (77,2%)	0,07 [0,07; 0,33]	94/118 (79,7%)	0,10 [0,07; 0,33]	0,86 [0,45; 1,64] p=0,6442	0,97 [0,84; 1,12] p=0,6526	-2,60% [-13,80%; 8,60%] p=0,6496	1,04 [0,79; 1,39] p=0,7620
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4199								
ja	108/145 (74,5%)	0,07 [0,07; 0,33]	101/140 (72,1%)	0,33 [0,10; 0,36]	1,40 [0,77; 2,55] p=0,2769	1,09 [0,94; 1,27] p=0,2619	6,40% [-4,80%; 17,60%] p=0,2633	1,21 [0,92; 1,59] p=0,1648

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	60/81 (74,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	68/85 (80,0%)	0,33 [0,07; 0,36]	0,98 [0,37; 2,55] p=0,9600	0,99 [0,82; 1,20] p=0,9578	-0,40% [-16,10%; 15,20%] p=0,9590	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9422
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6242								
ja	51/68 (75,0%)	0,07 [0,07; 0,33]	39/56 (69,6%)	0,36 [0,07; 0,39]	1,45 [0,48; 4,36] p=0,5141	1,10 [0,83; 1,45] p=0,5081	7,00% [-13,90%; 27,90%] p=0,5095	1,24 [0,82; 1,89] p=0,3098
nein	118/161 (73,3%)	0,07 [0,07; 0,33]	130/171 (76,0%)	0,33 [0,16; 0,33]	0,92 [0,52; 1,62] p=0,7695	0,98 [0,85; 1,12] p=0,7721	-1,50% [-11,80%; 8,70%] p=0,7709	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4453

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	183/229 (79,9%)	0,07 [0,07; 0,33]	179/227 (78,9%)	0,33 [0,33; 0,36]	1,14 [0,70; 1,85] p=0,5923	1,03 [0,93; 1,13] p=0,5918	2,10% [-5,60%; 9,80%] p=0,5931	1,13 [0,92; 1,39] p=0,2375
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8324								
männlich	76/93 (81,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	68/86 (79,1%)	0,33 [0,07; 0,36]	2,57 [0,75; 8,78] p=0,1480	1,11 [0,98; 1,27] p=0,1071	9,20% [-2,30%; 20,80%] p=0,1160	1,18 [0,85; 1,64] p=0,3143
weiblich	107/136 (78,7%)	0,26 [0,07; 0,36]	111/141 (78,7%)	0,33 [0,16; 0,36]	0,83 [0,41; 1,67] p=0,6106	0,97 [0,85; 1,10] p=0,6037	-2,70% [-12,80%; 7,50%] p=0,6027	1,10 [0,84; 1,43] p=0,4999
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,7609								
weiß	139/171 (81,3%)	0,07 [0,07; 0,33]	132/163 (81,0%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,12 [0,62; 2,04] p=0,7014	1,02 [0,92; 1,13] p=0,7003	1,70% [-7,10%; 10,50%] p=0,7039	1,06 [0,84; 1,35] p=0,6058
schwarz	9/12 (75,0%)	0,07 [0,07; 0,39]	8/15 (53,3%)	0,36 [0,07; NA]	2,71 [0,36; 20,40] p=0,3673	1,44 [0,72; 2,88] p=0,2971	21,20% [-19,80%; 62,30%] p=0,3109	2,15 [0,82; 5,60] p=0,1188
Asien	21/29 (72,4%)	0,33 [0,07; 0,79]	23/30 (76,7%)	0,36 [0,07; 1,61]	0,72 [0,20; 2,61] p=0,6204	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6205	-6,40% [-31,10%; 18,40%] p=0,6136	1,10 [0,60; 2,01] p=0,7506

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	9/11 (81,8%)	0,36 [0,07; 0,82]	9/11 (81,8%)	0,36 [0,07; 0,82]	NA [NA; NA] p=0,0896	0,65 [0,36; 1,19] p=0,1646	-34,50% [-72,30%; 3,30%] p=0,0733	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6745
unbekannt	5/6 (83,3%)	0,07 [0,07; NA]	7/8 (87,5%)	0,57 [0,07; 0,85]	NA [NA; NA] p=0,3173	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	1,66 [0,51; 5,40] p=0,3990
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6482								
18-34 Jahre	61/81 (75,3%)	0,33 [0,07; 0,39]	67/88 (76,1%)	0,36 [0,33; 0,76]	1,04 [0,44; 2,46] p=0,9324	1,01 [0,81; 1,26] p=0,9348	0,70% [-14,90%; 16,30%] p=0,9324	1,10 [0,78; 1,56] p=0,5721
35-54 Jahre	89/104 (85,6%)	0,07 [NA; NA]	85/105 (81,0%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,74 [0,73; 4,15] p=0,1826	1,11 [0,95; 1,30] p=0,2019	8,30% [-4,30%; 20,90%] p=0,1948	1,26 [0,94; 1,70] p=0,1216
55+ Jahre	33/44 (75,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	27/34 (79,4%)	0,12 [0,07; 0,33]	1,33 [0,21; 8,53] p=0,7630	1,05 [0,76; 1,46] p=0,7519	4,40% [-23,50%; 32,40%] p=0,7556	0,85 [0,51; 1,42] p=0,5424
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9756								
Nordamerika	42/59 (71,2%)	0,07 [0,07; 0,33]	46/65 (70,8%)	0,16 [0,07; 0,36]	1,19 [0,54; 2,59] p=0,6618	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6728	3,80% [-13,50%; 21,10%] p=0,6665	1,13 [0,74; 1,72] p=0,5727
Europa	98/119 (82,4%)	0,07 [0,07; 0,33]	89/107 (83,2%)	0,33 [0,33; 0,36]	0,99 [0,46; 2,14] p=0,9826	1,00 [0,89; 1,12] p=0,9822	-0,10% [-10,00%; 9,80%] p=0,9826	1,07 [0,81; 1,44] p=0,6233

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asien	19/26 (73,1%)	0,33 [0,07; 0,82]	21/27 (77,8%)	0,39 [0,07; 1,61]	0,72 [0,20; 2,61] p=0,6204	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6205	-6,40% [-31,10%; 18,40%] p=0,6136	1,10 [0,59; 2,08] p=0,7560
Südamerika	24/25 (96,0%)	0,07 [0,07; 0,36]	23/28 (82,1%)	0,07 [0,07; 0,36]	6,72 [0,52; 86,97] p=0,1085	1,19 [0,98; 1,43] p=0,0770	15,20% [-1,30%; 31,80%] p=0,0708	1,02 [0,58; 1,82] p=0,9338
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8316								
\leq Median	100/129 (77,5%)	0,33 [0,07; 0,36]	87/118 (73,7%)	0,33 [0,33; 0,39]	1,17 [0,61; 2,23] p=0,6362	1,04 [0,88; 1,23] p=0,6367	3,00% [-9,20%; 15,10%] p=0,6325	1,19 [0,89; 1,58] p=0,2475
$>$ Median	83/97 (85,6%)	0,07 [NA; NA]	92/107 (86,0%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,18 [0,44; 3,18] p=0,7334	1,02 [0,91; 1,15] p=0,7280	1,90% [-9,00%; 12,80%] p=0,7380	1,14 [0,85; 1,54] p=0,3771
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9614								
AD Mono	78/106 (73,6%)	0,33 [0,07; 0,36]	82/109 (75,2%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,10 [0,57; 2,12] p=0,7920	1,02 [0,88; 1,19] p=0,7844	1,60% [-10,10%; 13,30%] p=0,7871	1,14 [0,84; 1,56] p=0,4017
AD plus Augmentationstherapie	105/123 (85,4%)	0,07 [0,07; 0,33]	97/118 (82,2%)	0,10 [0,07; 0,33]	1,20 [0,59; 2,44] p=0,6097	1,03 [0,91; 1,16] p=0,6240	2,50% [-7,60%; 12,60%] p=0,6216	1,10 [0,84; 1,46] p=0,4830
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3585								
ja	118/145 (81,4%)	0,07 [0,07; 0,33]	107/140 (76,4%)	0,33 [0,10; 0,36]	1,50 [0,77; 2,92] p=0,2411	1,08 [0,95; 1,23] p=0,2162	6,30% [-3,90%; 16,40%] p=0,2258	1,22 [0,94; 1,59] p=0,1343

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	64/81 (79,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	72/85 (84,7%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,09 [0,42; 2,87] p=0,8594	1,02 [0,85; 1,22] p=0,8555	1,40% [-14,20%; 17,00%] p=0,8585	0,96 [0,69; 1,35] p=0,8334
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8107								
ja	55/68 (80,9%)	0,07 [0,07; 0,33]	43/56 (76,8%)	0,36 [0,07; 0,39]	1,28 [0,35; 4,63] p=0,7087	1,04 [0,85; 1,28] p=0,6905	3,50% [-14,50%; 21,40%] p=0,7051	1,18 [0,79; 1,76] p=0,4249
nein	128/161 (79,5%)	0,07 [0,07; 0,33]	136/171 (79,5%)	0,33 [0,16; 0,33]	1,12 [0,61; 2,06] p=0,7186	1,02 [0,91; 1,15] p=0,7145	1,70% [-7,70%; 11,20%] p=0,7188	1,11 [0,87; 1,42] p=0,3927

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	164/229 (71,6%)	0,33 [0,07; 0,33]	162/227 (71,4%)	0,33 [0,33; 0,36]	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8135	1,01 [0,90; 1,14] p=0,8110	1,10% [-7,70%; 9,80%] p=0,8119	1,14 [0,91; 1,41] p=0,2539
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8913								
männlich	68/93 (73,1%)	0,07 [0,07; 0,33]	62/86 (72,1%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,32 [0,54; 3,22] p=0,5477	1,06 [0,88; 1,28] p=0,5353	4,60% [-10,30%; 19,60%] p=0,5447	1,16 [0,82; 1,64] p=0,3898
weiblich	96/136 (70,6%)	0,33 [0,07; 0,36]	100/141 (70,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,01 [0,55; 1,86] p=0,9635	1,00 [0,86; 1,17] p=0,9627	0,30% [-11,40%; 11,90%] p=0,9630	1,11 [0,84; 1,47] p=0,4755
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8100								
weiß	125/171 (73,1%)	0,10 [0,07; 0,33]	119/163 (73,0%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,09 [0,66; 1,83] p=0,7299	1,02 [0,89; 1,18] p=0,7296	1,80% [-8,40%; 12,10%] p=0,7295	1,10 [0,86; 1,42] p=0,4365
schwarz	9/12 (75,0%)	0,07 [0,07; 0,39]	8/15 (53,3%)	0,36 [0,07; NA]	2,71 [0,36; 20,40] p=0,3673	1,44 [0,72; 2,88] p=0,2971	21,20% [-19,80%; 62,30%] p=0,3109	2,15 [0,82; 5,60] p=0,1188
Asien	17/29 (58,6%)	0,36 [0,07; NA]	19/30 (63,3%)	0,36 [0,07; NA]	0,70 [0,23; 2,17] p=0,5494	0,86 [0,55; 1,36] p=0,5234	-9,10% [-37,60%; 19,40%] p=0,5297	0,99 [0,51; 1,90] p=0,9657

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	8/11 (72,7%)	0,36 [0,07; 0,85]	9/11 (81,8%)	0,39 [0,07; 0,39]	NA [NA; NA] p=0,0896	0,65 [0,36; 1,19] p=0,1646	-34,50% [-72,30%; 3,30%] p=0,0733	0,84 [0,32; 2,21] p=0,7317
unbekannt	5/6 (83,3%)	0,20 [0,07; NA]	7/8 (87,5%)	0,57 [0,07; 0,85]	NA [NA; NA] p=0,3173	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	1,37 [0,43; 4,36] p=0,5985
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7116								
18-34 Jahre	51/81 (63,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	55/88 (62,5%)	0,39 [0,33; 0,82]	1,13 [0,56; 2,30] p=0,7283	1,06 [0,78; 1,43] p=0,7299	3,40% [-15,60%; 22,30%] p=0,7286	1,16 [0,79; 1,70] p=0,4573
35-54 Jahre	83/104 (79,8%)	0,07 [0,07; 0,33]	81/105 (77,1%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,47 [0,70; 3,06] p=0,2790	1,11 [0,91; 1,35] p=0,3180	7,70% [-6,90%; 22,30%] p=0,3005	1,21 [0,89; 1,65] p=0,2209
55+ Jahre	30/44 (68,2%)	0,33 [0,07; 0,79]	26/34 (76,5%)	0,33 [0,07; 0,39]	0,89 [0,17; 4,59] p=0,8907	0,97 [0,67; 1,42] p=0,8864	-2,20% [-33,40%; 28,90%] p=0,8888	0,87 [0,51; 1,47] p=0,5926
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8498								
Nordamerika	40/59 (67,8%)	0,08 [0,07; 0,36]	40/65 (61,5%)	0,33 [0,07; 0,85]	1,42 [0,67; 3,02] p=0,3606	1,14 [0,86; 1,52] p=0,3644	8,50% [-9,50%; 26,40%] p=0,3550	1,25 [0,80; 1,93] p=0,3244
Europa	89/119 (74,8%)	0,33 [0,07; 0,36]	83/107 (77,6%)	0,33 [0,33; 0,36]	0,94 [0,49; 1,82] p=0,8620	0,99 [0,85; 1,15] p=0,8611	-1,00% [-12,70%; 10,60%] p=0,8626	1,12 [0,82; 1,51] p=0,4741

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asien	15/26 (57,7%)	0,39 [0,07; NA]	17/27 (63,0%)	0,39 [0,07; NA]	0,70 [0,23; 2,17] p=0,5494	0,86 [0,55; 1,36] p=0,5234	-9,10% [-37,60%; 19,40%] p=0,5297	0,99 [0,49; 2,00] p=0,9894
Südamerika	20/25 (80,0%)	0,07 [0,07; 0,36]	22/28 (78,6%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,15 [0,31; 4,28] p=0,8427	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8373	2,40% [-20,90%; 25,80%] p=0,8379	0,99 [0,54; 1,82] p=0,9746
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7832								
\leq Median	87/129 (67,4%)	0,33 [0,10; 0,39]	76/118 (64,4%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,08 [0,60; 1,93] p=0,8001	1,03 [0,84; 1,26] p=0,7942	1,80% [-11,70%; 15,20%] p=0,7955	1,18 [0,87; 1,61] p=0,2897
$>$ Median	77/97 (79,4%)	0,07 [0,07; 0,33]	86/107 (80,4%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,25 [0,52; 3,02] p=0,6131	1,04 [0,90; 1,20] p=0,6009	3,20% [-9,10%; 15,40%] p=0,6105	1,17 [0,86; 1,59] p=0,3309
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5926								
AD Mono	72/106 (67,9%)	0,33 [0,07; 0,39]	72/109 (66,1%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,22 [0,68; 2,20] p=0,5158	1,07 [0,88; 1,29] p=0,5048	4,40% [-8,70%; 17,50%] p=0,5072	1,20 [0,86; 1,66] p=0,2830
AD plus Augmentationstherapie	92/123 (74,8%)	0,16 [0,07; 0,33]	90/118 (76,3%)	0,33 [0,07; 0,36]	0,90 [0,48; 1,66] p=0,7266	0,97 [0,83; 1,13] p=0,7269	-2,10% [-13,60%; 9,50%] p=0,7267	1,06 [0,79; 1,42] p=0,7044
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3084								
ja	106/145 (73,1%)	0,16 [0,07; 0,33]	96/140 (68,6%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,49 [0,83; 2,69] p=0,1941	1,12 [0,95; 1,31] p=0,1738	7,80% [-3,50%; 19,20%] p=0,1770	1,24 [0,94; 1,63] p=0,1353

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	57/81 (70,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	66/85 (77,6%)	0,33 [0,07; 0,36]	0,98 [0,39; 2,47] p=0,9619	0,99 [0,82; 1,21] p=0,9590	-0,40% [-16,70%; 15,90%] p=0,9605	0,98 [0,68; 1,40] p=0,9109
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6057								
ja	50/68 (73,5%)	0,08 [0,07; 0,36]	37/56 (66,1%)	0,36 [0,07; 0,43]	1,45 [0,48; 4,36] p=0,5141	1,10 [0,83; 1,45] p=0,5081	7,00% [-13,90%; 27,90%] p=0,5095	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3206
nein	114/161 (70,8%)	0,33 [0,07; 0,36]	125/171 (73,1%)	0,33 [0,33; 0,36]	0,88 [0,51; 1,51] p=0,6396	0,96 [0,83; 1,12] p=0,6414	-2,60% [-13,40%; 8,30%] p=0,6408	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4590

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	177/229 (77,3%)	0,33 [0,07; 0,33]	175/227 (77,1%)	0,33 [0,33; 0,36]	1,04 [0,65; 1,65] p=0,8825	1,01 [0,91; 1,12] p=0,8820	0,60% [-7,40%; 8,60%] p=0,8823	1,11 [0,90; 1,37] p=0,3344
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9153								
männlich	73/93 (78,5%)	0,07 [0,07; 0,33]	66/86 (76,7%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,80 [0,64; 5,07] p=0,2788	1,10 [0,94; 1,28] p=0,2460	7,50% [-5,50%; 20,60%] p=0,2595	1,15 [0,82; 1,60] p=0,4237
weiblich	104/136 (76,5%)	0,33 [0,07; 0,36]	109/141 (77,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,74 [0,38; 1,45] p=0,3863	0,94 [0,83; 1,08] p=0,3831	-4,70% [-15,10%; 5,80%] p=0,3798	1,08 [0,83; 1,42] p=0,5669
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,7211								
weiß	136/171 (79,5%)	0,10 [0,07; 0,33]	129/163 (79,1%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,08 [0,61; 1,93] p=0,7922	1,02 [0,91; 1,14] p=0,7918	1,20% [-7,90%; 10,30%] p=0,7937	1,09 [0,86; 1,39] p=0,4880
schwarz	9/12 (75,0%)	0,07 [0,07; 0,39]	8/15 (53,3%)	0,36 [0,07; NA]	2,71 [0,36; 20,40] p=0,3673	1,44 [0,72; 2,88] p=0,2971	21,20% [-19,80%; 62,30%] p=0,3109	2,15 [0,82; 5,60] p=0,1188
Asien	19/29 (65,5%)	0,36 [0,07; 3,06]	22/30 (73,3%)	0,36 [0,07; 1,61]	0,59 [0,17; 1,96] p=0,4041	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3886	-11,90% [-38,50%; 14,60%] p=0,3794	0,93 [0,50; 1,71] p=0,8083

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	8/11 (72,7%)	0,36 [0,07; 0,85]	9/11 (81,8%)	0,39 [0,07; 0,39]	NA [NA; NA] p=0,0896	0,65 [0,36; 1,19] p=0,1646	-34,50% [-72,30%; 3,30%] p=0,0733	0,80 [0,30; 2,10] p=0,6477
unbekannt	5/6 (83,3%)	0,20 [0,07; NA]	7/8 (87,5%)	0,57 [0,07; 0,85]	NA [NA; NA] p=0,3173	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	1,37 [0,43; 4,36] p=0,5985
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7691								
18-34 Jahre	57/81 (70,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	63/88 (71,6%)	0,39 [0,33; 0,82]	0,96 [0,44; 2,12] p=0,9294	0,99 [0,77; 1,27] p=0,9293	-0,80% [-17,90%; 16,30%] p=0,9284	1,11 [0,78; 1,59] p=0,5591
35-54 Jahre	88/104 (84,6%)	0,07 [0,07; 0,33]	85/105 (81,0%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,47 [0,65; 3,35] p=0,3253	1,08 [0,92; 1,28] p=0,3607	6,30% [-6,90%; 19,40%] p=0,3492	1,17 [0,87; 1,58] p=0,3045
55+ Jahre	32/44 (72,7%)	0,33 [0,07; 0,79]	27/34 (79,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,33 [0,21; 8,53] p=0,7630	1,05 [0,76; 1,46] p=0,7519	4,40% [-23,50%; 32,40%] p=0,7556	0,87 [0,52; 1,46] p=0,6031
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8178								
Nordamerika	42/59 (71,2%)	0,08 [0,07; 0,36]	44/65 (67,7%)	0,33 [0,07; 0,85]	1,36 [0,62; 2,97] p=0,4411	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4528	6,70% [-10,50%; 23,90%] p=0,4441	1,22 [0,80; 1,86] p=0,3592
Europa	96/119 (80,7%)	0,33 [0,07; 0,36]	88/107 (82,2%)	0,33 [0,33; 0,36]	0,92 [0,44; 1,92] p=0,8204	0,99 [0,87; 1,11] p=0,8184	-1,20% [-11,60%; 9,20%] p=0,8217	1,06 [0,79; 1,41] p=0,7031

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asien	17/26 (65,4%)	0,39 [0,07; 3,06]	20/27 (74,1%)	0,39 [0,07; 1,61]	0,59 [0,17; 1,96] p=0,4041	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3886	-11,90% [-38,50%; 14,60%] p=0,3794	0,93 [0,49; 1,77] p=0,8215
Südamerika	22/25 (88,0%)	0,07 [0,07; 0,36]	23/28 (82,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,61 [0,33; 7,80] p=0,5694	1,07 [0,85; 1,36] p=0,5556	6,00% [-13,70%; 25,70%] p=0,5521	0,98 [0,54; 1,76] p=0,9383
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6769								
≤ Median	96/129 (74,4%)	0,33 [0,10; 0,39]	83/118 (70,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,05 [0,55; 2,00] p=0,8946	1,01 [0,85; 1,20] p=0,8911	0,80% [-11,20%; 12,90%] p=0,8910	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2609
> Median	81/97 (83,5%)	0,07 [0,07; 0,33]	92/107 (86,0%)	0,33 [0,07; 0,36]	0,94 [0,37; 2,38] p=0,8988	0,99 [0,87; 1,13] p=0,8970	-0,70% [-12,30%; 10,80%] p=0,9005	1,10 [0,81; 1,48] p=0,5378
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9772								
AD Mono	76/106 (71,7%)	0,33 [0,07; 0,39]	81/109 (74,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,01 [0,53; 1,93] p=0,9659	1,00 [0,86; 1,18] p=0,9645	0,30% [-11,70%; 12,30%] p=0,9651	1,11 [0,81; 1,51] p=0,5300
AD plus Augmentationstherapie	101/123 (82,1%)	0,16 [0,07; 0,33]	94/118 (79,7%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,06 [0,54; 2,08] p=0,8631	1,01 [0,88; 1,16] p=0,8677	0,90% [-9,70%; 11,60%] p=0,8663	1,09 [0,82; 1,44] p=0,5500
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3034								
ja	115/145 (79,3%)	0,16 [0,07; 0,33]	105/140 (75,0%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,41 [0,73; 2,70] p=0,3149	1,07 [0,94; 1,22] p=0,2915	5,40% [-4,90%; 15,70%] p=0,3006	1,21 [0,93; 1,58] p=0,1610

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	61/81 (75,3%)	0,33 [0,07; 0,39]	70/85 (82,4%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,08 [0,43; 2,74] p=0,8663	1,02 [0,84; 1,23] p=0,8594	1,40% [-14,80%; 17,60%] p=0,8638	0,93 [0,66; 1,32] p=0,6962
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8021								
ja	54/68 (79,4%)	0,08 [0,07; 0,36]	42/56 (75,0%)	0,36 [0,07; 0,43]	0,97 [0,29; 3,19] p=0,9592	0,99 [0,79; 1,25] p=0,9587	-0,50% [-19,70%; 18,70%] p=0,9596	1,15 [0,77; 1,72] p=0,5101
nein	123/161 (76,4%)	0,33 [0,07; 0,36]	133/171 (77,8%)	0,33 [0,33; 0,36]	0,94 [0,53; 1,67] p=0,8331	0,99 [0,87; 1,12] p=0,8344	-1,10% [-11,20%; 9,10%] p=0,8350	1,09 [0,85; 1,39] p=0,4982

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	135/229 (59,0%)	0,36 [0,33; 0,39]	110/227 (48,5%)	0,43 [0,39; NA]	1,64 [1,10; 2,44] p=0,0146	1,25 [1,04; 1,50] p=0,0167	11,80% [2,40%; 21,20%] p=0,0136	1,44 [1,12; 1,85] p=0,0049
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6478								
männlich	55/93 (59,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	44/86 (51,2%)	0,39 [0,33; NA]	1,51 [0,72; 3,17] p=0,2685	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2720	10,10% [-8,00%; 28,20%] p=0,2724	1,33 [0,89; 1,98] p=0,1592
weiblich	80/136 (58,8%)	0,36 [0,33; 0,39]	66/141 (46,8%)	NA [0,39; NA]	2,13 [1,23; 3,69] p=0,0056	1,42 [1,10; 1,85] p=0,0077	18,80% [5,80%; 31,90%] p=0,0047	1,51 [1,09; 2,09] p=0,0140
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8674								
weiß	104/171 (60,8%)	0,33 [0,33; 0,36]	81/163 (49,7%)	0,39 [0,36; NA]	1,86 [1,16; 3,00] p=0,0096	1,32 [1,06; 1,63] p=0,0116	15,10% [3,90%; 26,20%] p=0,0082	1,46 [1,09; 1,95] p=0,0115
schwarz	8/12 (66,7%)	0,33 [0,07; NA]	6/15 (40,0%)	NA [0,07; NA]	4,00 [0,48; 33,00] p=0,2088	2,00 [0,76; 5,27] p=0,1612	29,20% [-11,50%; 69,90%] p=0,1592	2,23 [0,77; 6,42] p=0,1389
Asien	14/29 (48,3%)	0,39 [0,07; NA]	12/30 (40,0%)	NA [0,33; NA]	1,46 [0,47; 4,55] p=0,5220	1,26 [0,63; 2,54] p=0,5119	9,40% [-18,50%; 37,40%] p=0,5092	1,30 [0,60; 2,81] p=0,5054
andere	6/11 (54,5%)	0,36 [0,07; NA]	7/11 (63,6%)	0,39 [0,07; NA]	0,36 [0,03; 3,87] p=0,3576	0,64 [0,24; 1,72] p=0,3808	-26,80% [-79,80%; 26,30%] p=0,3231	0,91 [0,30; 2,71] p=0,8660

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
unbekannt	3/6 (50,0%)	NA [0,07; NA]	4/8 (50,0%)	NA [0,33; NA]	4,00 [0,13; 119,23] p=0,4561	2,00 [0,33; 11,97] p=0,4477	33,30% [-42,10%; 100,00%] p=0,3865	1,09 [0,24; 4,91] p=0,9105
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0478								
18-34 Jahre	46/81 (56,8%)	0,36 [0,33; NA]	28/88 (31,8%)	NA [NA; NA]	3,02 [1,35; 6,80] p=0,0063	1,79 [1,16; 2,77] p=0,0085	25,60% [8,40%; 42,90%] p=0,0036	2,23 [1,39; 3,57] p=0,0009
35-54 Jahre	68/104 (65,4%)	0,33 [0,07; 0,36]	63/105 (60,0%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,41 [0,72; 2,76] p=0,2851	1,15 [0,87; 1,52] p=0,3195	8,40% [-7,60%; 24,40%] p=0,3036	1,29 [0,91; 1,81] p=0,1499
55+ Jahre	21/44 (47,7%)	0,39 [0,33; NA]	19/34 (55,9%)	0,39 [0,07; NA]	0,76 [0,13; 4,42] p=0,7681	0,93 [0,55; 1,55] p=0,7705	-4,40% [-33,50%; 24,70%] p=0,7647	0,84 [0,45; 1,57] p=0,5924
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9996								
Nordamerika	35/59 (59,3%)	0,33 [0,07; 0,39]	31/65 (47,7%)	NA [0,33; NA]	1,78 [0,83; 3,85] p=0,1350	1,31 [0,90; 1,88] p=0,1543	13,60% [-4,10%; 31,30%] p=0,1315	1,38 [0,85; 2,25] p=0,1892
Europa	72/119 (60,5%)	0,36 [0,33; 0,39]	54/107 (50,5%)	0,39 [0,36; NA]	1,61 [0,91; 2,83] p=0,0960	1,23 [0,96; 1,58] p=0,1060	11,50% [-2,00%; 25,00%] p=0,0959	1,46 [1,02; 2,08] p=0,0364
Asien	12/26 (46,2%)	NA [0,07; NA]	10/27 (37,0%)	NA [0,33; NA]	1,46 [0,47; 4,55] p=0,5220	1,26 [0,63; 2,54] p=0,5119	9,40% [-18,50%; 37,40%] p=0,5092	1,38 [0,59; 3,19] p=0,4559
Südamerika	16/25 (64,0%)	0,33 [0,07; NA]	15/28 (53,6%)	0,39 [0,33; NA]	1,64 [0,51; 5,29] p=0,4178	1,21 [0,77; 1,90] p=0,4015	11,20% [-15,00%; 37,40%] p=0,4030	1,44 [0,71; 2,91] p=0,3158
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4860								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≤ Median	71/129 (55,0%)	0,36 [0,33; NA]	47/118 (39,8%)	NA [0,39; NA]	1,68 [0,94; 2,99] p=0,0773	1,31 [0,97; 1,78] p=0,0787	12,60% [-1,10%; 26,30%] p=0,0716	1,60 [1,11; 2,31] p=0,0126
> Median	64/97 (66,0%)	0,33 [0,07; 0,36]	63/107 (58,9%)	0,36 [0,33; 0,43]	2,24 [1,06; 4,75] p=0,0328	1,32 [1,02; 1,70] p=0,0338	16,80% [2,00%; 31,60%] p=0,0260	1,38 [0,98; 1,96] p=0,0678
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,2321								
AD Mono	57/106 (53,8%)	0,36 [0,30; NA]	43/109 (39,4%)	NA [0,43; NA]	2,17 [1,19; 3,96] p=0,0123	1,46 [1,09; 1,97] p=0,0121	17,60% [4,50%; 30,70%] p=0,0084	1,69 [1,13; 2,51] p=0,0099
AD plus Augmentationstherapie	78/123 (63,4%)	0,36 [0,33; 0,39]	67/118 (56,8%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,30 [0,76; 2,22] p=0,3338	1,12 [0,89; 1,40] p=0,3546	6,40% [-6,90%; 19,70%] p=0,3436	1,24 [0,89; 1,72] p=0,2018
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3581								
ja	90/145 (62,1%)	0,36 [0,30; 0,36]	68/140 (48,6%)	0,43 [0,39; NA]	2,24 [1,27; 3,93] p=0,0053	1,40 [1,10; 1,78] p=0,0056	17,90% [5,90%; 30,00%] p=0,0035	1,58 [1,16; 2,17] p=0,0043
nein	44/81 (54,3%)	0,39 [0,33; NA]	42/85 (49,4%)	0,39 [0,33; NA]	1,64 [0,72; 3,71] p=0,2435	1,23 [0,86; 1,75] p=0,2549	11,50% [-7,10%; 30,10%] p=0,2254	1,20 [0,78; 1,82] p=0,4086
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5136								
ja	42/68 (61,8%)	0,36 [0,07; 0,39]	25/56 (44,6%)	NA [0,36; NA]	3,02 [0,94; 9,71] p=0,0488	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0551	22,80% [1,50%; 44,10%] p=0,0360	1,67 [1,02; 2,75] p=0,0427
nein	93/161 (57,8%)	0,36 [0,33; 0,39]	85/171 (49,7%)	0,39 [0,36; NA]	1,47 [0,91; 2,39] p=0,1164	1,20 [0,95; 1,52] p=0,1267	9,70% [-2,30%; 21,60%] p=0,1145	1,36 [1,01; 1,83] p=0,0396

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	166/229 (72,5%)	0,36 [0,33; 0,39]	154/227 (67,8%)	0,43 [0,39; 0,79]	1,21 [0,78; 1,88] p=0,3946	1,05 [0,93; 1,19] p=0,3920	3,70% [-4,70%; 12,20%] p=0,3865	1,26 [1,01; 1,57] p=0,0362
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4228								
männlich	66/93 (71,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	60/86 (69,8%)	0,39 [0,33; 0,79]	1,28 [0,55; 3,01] p=0,5746	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5559	4,60% [-11,10%; 20,30%] p=0,5641	1,12 [0,79; 1,59] p=0,5263
weiblich	100/136 (73,5%)	0,36 [0,33; 0,39]	94/141 (66,7%)	0,79 [0,39; 0,89]	1,35 [0,73; 2,49] p=0,3285	1,08 [0,92; 1,27] p=0,3436	5,70% [-5,90%; 17,40%] p=0,3345	1,36 [1,03; 1,80] p=0,0326
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8916								
weiß	126/171 (73,7%)	0,33 [0,33; 0,36]	112/163 (68,7%)	0,39 [0,36; 0,82]	1,38 [0,81; 2,37] p=0,2353	1,09 [0,95; 1,25] p=0,2354	6,10% [-3,80%; 16,00%] p=0,2296	1,27 [0,99; 1,64] p=0,0637
schwarz	9/12 (75,0%)	0,33 [0,07; 1,58]	8/15 (53,3%)	0,79 [0,07; NA]	2,71 [0,36; 20,40] p=0,3673	1,44 [0,72; 2,88] p=0,2971	21,20% [-19,80%; 62,30%] p=0,3109	2,00 [0,77; 5,21] p=0,1544
Asien	18/29 (62,1%)	0,39 [0,07; 1,41]	20/30 (66,7%)	1,48 [0,33; 2,73]	0,71 [0,22; 2,33] p=0,6014	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5772	-7,80% [-34,80%; 19,20%] p=0,5735	1,13 [0,59; 2,14] p=0,7158

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	8/11 (72,7%)	0,36 [0,07; 0,85]	8/11 (72,7%)	0,39 [0,07; 1,54]	0,43 [0,04; 4,46] p=0,4328	0,77 [0,36; 1,63] p=0,4940	-19,70% [-71,30%; 31,90%] p=0,4537	0,98 [0,37; 2,63] p=0,9716
unbekannt	5/6 (83,3%)	0,94 [0,07; NA]	6/8 (75,0%)	0,57 [0,33; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	0,86 [0,25; 2,95] p=0,8170
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2632								
18-34 Jahre	54/81 (66,7%)	0,36 [0,33; 0,79]	49/88 (55,7%)	1,48 [0,79; 3,06]	1,36 [0,63; 2,95] p=0,4443	1,12 [0,84; 1,51] p=0,4355	7,10% [-10,40%; 24,70%] p=0,4243	1,58 [1,07; 2,33] p=0,0214
35-54 Jahre	82/104 (78,8%)	0,33 [0,07; 0,36]	81/105 (77,1%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,15 [0,52; 2,55] p=0,7270	1,03 [0,86; 1,24] p=0,7395	2,30% [-11,00%; 15,60%] p=0,7348	1,17 [0,86; 1,59] p=0,3096
55+ Jahre	30/44 (68,2%)	0,39 [0,33; 1,41]	24/34 (70,6%)	0,39 [0,07; 0,79]	0,87 [0,14; 5,30] p=0,8840	0,97 [0,69; 1,37] p=0,8744	-2,20% [-30,50%; 26,10%] p=0,8776	0,90 [0,52; 1,54] p=0,6952
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8493								
Nordamerika	39/59 (66,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	36/65 (55,4%)	0,79 [0,33; NA]	1,80 [0,81; 3,99] p=0,1470	1,25 [0,92; 1,69] p=0,1565	13,00% [-4,10%; 30,20%] p=0,1369	1,36 [0,87; 2,15] p=0,1800
Europa	90/119 (75,6%)	0,36 [0,33; 0,39]	79/107 (73,8%)	0,39 [0,36; 0,79]	0,98 [0,51; 1,91] p=0,9578	1,00 [0,86; 1,16] p=0,9578	-0,30% [-11,80%; 11,20%] p=0,9577	1,17 [0,87; 1,59] p=0,3034

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asien	16/26 (61,5%)	0,79 [0,07; NA]	18/27 (66,7%)	1,48 [0,33; 2,89]	0,71 [0,22; 2,33] p=0,6014	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5772	-7,80% [-34,80%; 19,20%] p=0,5735	1,14 [0,58; 2,24] p=0,7031
Südamerika	21/25 (84,0%)	0,33 [0,07; 0,76]	21/28 (75,0%)	0,39 [0,33; 0,82]	1,89 [0,45; 7,90] p=0,3980	1,13 [0,86; 1,51] p=0,3811	10,00% [-12,00%; 31,90%] p=0,3725	1,29 [0,70; 2,37] p=0,4065
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5793								
\leq Median	89/129 (69,0%)	0,36 [0,33; 0,79]	70/118 (59,3%)	0,82 [0,39; 1,54]	1,30 [0,70; 2,43] p=0,4351	1,09 [0,89; 1,33] p=0,4055	5,30% [-7,30%; 17,90%] p=0,4081	1,37 [1,00; 1,87] p=0,0499
$>$ Median	77/97 (79,4%)	0,33 [0,07; 0,36]	84/107 (78,5%)	0,36 [0,33; 0,43]	1,17 [0,49; 2,82] p=0,7230	1,03 [0,88; 1,20] p=0,7268	2,20% [-10,00%; 14,40%] p=0,7238	1,26 [0,92; 1,72] p=0,1467
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5881								
AD Mono	70/106 (66,0%)	0,36 [0,30; 0,79]	68/109 (62,4%)	0,79 [0,43; 1,48]	1,37 [0,74; 2,55] p=0,3285	1,11 [0,91; 1,34] p=0,3173	6,50% [-6,10%; 19,10%] p=0,3099	1,34 [0,96; 1,87] p=0,0885
AD plus Augmentationstherapie	96/123 (78,0%)	0,36 [0,33; 0,39]	86/118 (72,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,07 [0,57; 2,00] p=0,8384	1,02 [0,87; 1,18] p=0,8405	1,20% [-10,20%; 12,60%] p=0,8387	1,18 [0,88; 1,58] p=0,2696
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1915								
ja	107/145 (73,8%)	0,36 [0,30; 0,36]	90/140 (64,3%)	0,43 [0,39; 0,85]	1,80 [0,96; 3,37] p=0,0765	1,17 [0,99; 1,38] p=0,0617	10,50% [-0,40%; 21,40%] p=0,0592	1,44 [1,08; 1,90] p=0,0117

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	58/81 (71,6%)	0,39 [0,33; 0,82]	64/85 (75,3%)	0,39 [0,33; 0,82]	1,04 [0,43; 2,56] p=0,9263	1,01 [0,82; 1,25] p=0,9230	0,80% [-16,00%; 17,60%] p=0,9245	1,03 [0,72; 1,47] p=0,8668
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8469								
ja	50/68 (73,5%)	0,36 [0,07; 0,39]	38/56 (67,9%)	0,79 [0,36; 1,48]	1,38 [0,46; 4,16] p=0,5457	1,09 [0,82; 1,43] p=0,5562	6,20% [-14,80%; 27,30%] p=0,5610	1,32 [0,86; 2,01] p=0,1990
nein	116/161 (72,0%)	0,36 [0,33; 0,39]	116/171 (67,8%)	0,39 [0,36; 0,79]	1,12 [0,66; 1,93] p=0,6691	1,03 [0,88; 1,21] p=0,6736	2,40% [-8,40%; 13,20%] p=0,6688	1,24 [0,96; 1,61] p=0,0970

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	38/229 (16,6%)	NA [NA; NA]	45/227 (19,8%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,48; 1,33] p=0,3966	0,84 [0,56; 1,26] p=0,3916	-3,20% [-10,50%; 4,00%] p=0,3866	0,88 [0,57; 1,36] p=0,5654
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7556								
männlich	14/93 (15,1%)	NA [NA; NA]	17/86 (19,8%)	NA [0,92; NA]	0,52 [0,17; 1,59] p=0,2494	0,64 [0,29; 1,39] p=0,2600	-7,50% [-20,10%; 5,10%] p=0,2414	0,81 [0,40; 1,65] p=0,5584
weiblich	24/136 (17,6%)	NA [NA; NA]	28/141 (19,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,39; 1,70] p=0,5835	0,85 [0,48; 1,49] p=0,5755	-2,70% [-12,30%; 6,80%] p=0,5754	0,94 [0,54; 1,62] p=0,8192
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,9285								
weiß	28/171 (16,4%)	NA [NA; NA]	30/163 (18,4%)	NA [0,92; NA]	0,80 [0,43; 1,48] p=0,4882	0,84 [0,52; 1,36] p=0,4798	-3,10% [-11,80%; 5,50%] p=0,4787	0,96 [0,57; 1,61] p=0,8809
schwarz	2/12 (16,7%)	NA [0,82; NA]	5/15 (33,3%)	0,85 [0,36; NA]	0,24 [0,02; 2,98] p=0,2869	0,24 [0,01; 4,11] p=0,3266	-22,10% [-56,60%; 12,30%] p=0,2082	0,39 [0,07; 2,04] p=0,2621
Asien	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	8/30 (26,7%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,31; 4,20] p=0,8466	1,10 [0,43; 2,85] p=0,8425	2,50% [-22,00%; 27,00%] p=0,8417	0,73 [0,25; 2,11] p=0,5660

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	1/11 (9,1%)	NA [0,76; NA]	1/11 (9,1%)	NA [0,39; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	0,89 [0,06; 14,36] p=0,9371
unbekannt	1/6 (16,7%)	NA [0,07; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,59; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	1,46 [0,09; 23,42] p=0,7890
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9337								
18-34 Jahre	20/81 (24,7%)	NA [NA; NA]	26/88 (29,5%)	0,92 [0,85; NA]	1,12 [0,48; 2,60] p=0,7976	1,09 [0,58; 2,06] p=0,7926	2,10% [-13,80%; 18,10%] p=0,7931	0,85 [0,47; 1,52] p=0,5845
35-54 Jahre	13/104 (12,5%)	NA [NA; NA]	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,51 [0,18; 1,40] p=0,1692	0,58 [0,26; 1,26] p=0,1678	-7,60% [-18,50%; 3,30%] p=0,1734	0,92 [0,44; 1,94] p=0,8334
55+ Jahre	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	4/34 (11,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-18,70%; 5,30%] p=0,2765	1,04 [0,28; 3,86] p=0,9564
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8899								
Nordamerika	7/59 (11,9%)	NA [NA; NA]	13/65 (20,0%)	NA [0,92; NA]	0,44 [0,14; 1,33] p=0,1479	0,54 [0,24; 1,24] p=0,1489	-9,90% [-22,70%; 2,90%] p=0,1286	0,65 [0,26; 1,62] p=0,3517
Europa	19/119 (16,0%)	NA [NA; NA]	18/107 (16,8%)	NA [0,89; NA]	0,83 [0,39; 1,78] p=0,6436	0,86 [0,45; 1,63] p=0,6421	-2,40% [-12,40%; 7,60%] p=0,6378	1,00 [0,53; 1,91] p=0,9978

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asien	6/26 (23,1%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,31; 4,20] p=0,8466	1,10 [0,43; 2,85] p=0,8425	2,50% [-22,00%; 27,00%] p=0,8417	0,83 [0,28; 2,49] p=0,7462
Südamerika	6/25 (24,0%)	NA [0,82; NA]	7/28 (25,0%)	NA [0,85; NA]	1,22 [0,32; 4,62] p=0,7755	1,16 [0,43; 3,11] p=0,7728	3,40% [-19,60%; 26,40%] p=0,7745	1,01 [0,34; 3,00] p=0,9887
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3995								
\leq Median	28/129 (21,7%)	NA [NA; NA]	28/118 (23,7%)	NA [0,92; NA]	0,88 [0,45; 1,73] p=0,7212	0,91 [0,56; 1,50] p=0,7208	-2,10% [-13,80%; 9,50%] p=0,7188	1,01 [0,59; 1,71] p=0,9803
$>$ Median	10/97 (10,3%)	NA [NA; NA]	17/107 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,15; 1,60] p=0,2409	0,56 [0,21; 1,53] p=0,2584	-6,00% [-15,70%; 3,60%] p=0,2214	0,66 [0,30; 1,45] p=0,3040
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9405								
AD Mono	18/106 (17,0%)	NA [NA; NA]	22/109 (20,2%)	NA [0,92; NA]	0,74 [0,35; 1,55] p=0,4185	0,78 [0,43; 1,43] p=0,4176	-4,40% [-14,80%; 6,10%] p=0,4133	0,89 [0,48; 1,66] p=0,7182
AD plus Augmentationstherapie	20/123 (16,3%)	NA [NA; NA]	23/118 (19,5%)	NA [0,89; NA]	0,86 [0,42; 1,75] p=0,6876	0,89 [0,52; 1,54] p=0,6823	-2,10% [-12,20%; 7,90%] p=0,6781	0,88 [0,48; 1,59] p=0,6648
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1088								
ja	23/145 (15,9%)	NA [NA; NA]	34/140 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,27; 1,02] p=0,0626	0,60 [0,35; 1,03] p=0,0623	-10,30% [-20,70%; 0,00%] p=0,0507	0,67 [0,39; 1,13] p=0,1303

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	14/81 (17,3%)	NA [NA; NA]	11/85 (12,9%)	NA [0,92; NA]	0,94 [0,25; 3,47] p=0,9169	0,95 [0,33; 2,73] p=0,9193	-0,60% [-12,10%; 10,90%] p=0,9202	1,47 [0,66; 3,23] p=0,3445
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7374								
ja	16/68 (23,5%)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0%)	NA [0,85; NA]	0,72 [0,24; 2,18] p=0,5544	0,79 [0,36; 1,73] p=0,5504	-6,10% [-27,00%; 14,70%] p=0,5636	0,93 [0,46; 1,91] p=0,8484
nein	22/161 (13,7%)	NA [NA; NA]	31/171 (18,1%)	NA [0,92; NA]	0,86 [0,43; 1,70] p=0,6554	0,89 [0,52; 1,51] p=0,6547	-1,90% [-10,40%; 6,50%] p=0,6550	0,81 [0,47; 1,40] p=0,4440

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	55/229 (24,0%)	NA [3,09; NA]	59/227 (26,0%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,57; 1,43] p=0,6777	0,93 [0,67; 1,30] p=0,6768	-1,70% [-9,90%; 6,40%] p=0,6744	0,94 [0,65; 1,35] p=0,7262
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5835								
männlich	23/93 (24,7%)	NA [2,99; NA]	21/86 (24,4%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,33; 2,42] p=0,8339	0,94 [0,51; 1,72] p=0,8337	-1,40% [-14,90%; 12,00%] p=0,8337	1,04 [0,57; 1,87] p=0,9055
weiblich	32/136 (23,5%)	NA [3,09; NA]	38/141 (27,0%)	NA [3,06; NA]	0,78 [0,41; 1,49] p=0,4665	0,83 [0,52; 1,35] p=0,4594	-4,20% [-15,10%; 6,80%] p=0,4560	0,86 [0,54; 1,38] p=0,5295
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,5196								
weiß	44/171 (25,7%)	NA [3,09; NA]	37/163 (22,7%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,65; 1,90] p=0,6896	1,09 [0,73; 1,62] p=0,6854	2,00% [-7,80%; 11,90%] p=0,6873	1,16 [0,75; 1,80] p=0,4983
schwarz	2/12 (16,7%)	NA [0,85; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,36; NA]	0,24 [0,02; 2,98] p=0,2869	0,24 [0,01; 4,11] p=0,3266	-22,10% [-56,60%; 12,30%] p=0,2082	0,41 [0,08; 2,10] p=0,2820
Asien	7/29 (24,1%)	NA [NA; NA]	14/30 (46,7%)	3,02 [1,41; NA]	0,46 [0,13; 1,64] p=0,2395	0,66 [0,33; 1,33] p=0,2433	-16,10% [-41,50%; 9,40%] p=0,2155	0,54 [0,22; 1,35] p=0,1902

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	1/11 (9,1%)	NA [0,76; NA]	1/11 (9,1%)	NA [0,39; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	0,89 [0,06; 14,36] p=0,9371
unbekannt	1/6 (16,7%)	NA [0,07; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,59; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	1,46 [0,09; 23,42] p=0,7890
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4621								
18-34 Jahre	24/81 (29,6%)	NA [NA; NA]	34/88 (38,6%)	3,06 [2,99; NA]	0,76 [0,34; 1,68] p=0,4897	0,84 [0,51; 1,38] p=0,4875	-6,00% [-23,10%; 11,00%] p=0,4886	0,75 [0,45; 1,27] p=0,2886
35-54 Jahre	20/104 (19,2%)	NA [NA; NA]	18/105 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,35; 1,90] p=0,6262	0,85 [0,45; 1,61] p=0,6215	-3,10% [-15,60%; 9,40%] p=0,6285	1,16 [0,61; 2,19] p=0,6497
55+ Jahre	11/44 (25,0%)	3,09 [2,99; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,27; 13,34] p=0,5164	1,67 [0,37; 7,45] p=0,5036	8,90% [-18,20%; 36,00%] p=0,5199	1,29 [0,50; 3,33] p=0,5997
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5543								
Nordamerika	13/59 (22,0%)	3,09 [3,09; NA]	17/65 (26,2%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,29; 1,63] p=0,3953	0,75 [0,37; 1,49] p=0,4053	-7,00% [-22,90%; 9,00%] p=0,3921	0,82 [0,40; 1,70] p=0,5976
Europa	28/119 (23,5%)	NA [NA; NA]	22/107 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,13 [0,57; 2,25] p=0,7345	1,10 [0,65; 1,85] p=0,7319	2,00% [-9,10%; 13,00%] p=0,7288	1,22 [0,70; 2,13] p=0,4905

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asien	7/26 (26,9%)	NA [1,51; NA]	13/27 (48,1%)	3,02 [1,41; NA]	0,46 [0,13; 1,64] p=0,2395	0,66 [0,33; 1,33] p=0,2433	-16,10% [-41,50%; 9,40%] p=0,2155	0,59 [0,23; 1,48] p=0,2598
Südamerika	7/25 (28,0%)	NA [2,99; NA]	7/28 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,44; 6,47] p=0,4416	1,42 [0,59; 3,41] p=0,4290	9,10% [-14,00%; 32,10%] p=0,4412	1,09 [0,38; 3,12] p=0,8711
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4513								
\leq Median	40/129 (31,0%)	NA [NA; NA]	36/118 (30,5%)	NA [3,06; NA]	1,02 [0,55; 1,90] p=0,9383	1,02 [0,66; 1,57] p=0,9398	0,50% [-12,10%; 13,10%] p=0,9383	1,02 [0,65; 1,60] p=0,9404
$>$ Median	15/97 (15,5%)	NA [3,09; NA]	23/107 (21,5%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,17; 1,33] p=0,1483	0,57 [0,26; 1,23] p=0,1509	-8,60% [-19,80%; 2,50%] p=0,1295	0,75 [0,39; 1,43] p=0,3821
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5437								
AD Mono	23/106 (21,7%)	NA [NA; NA]	30/109 (27,5%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,33; 1,34] p=0,2467	0,74 [0,45; 1,23] p=0,2461	-6,70% [-17,90%; 4,50%] p=0,2404	0,80 [0,47; 1,38] p=0,4307
AD plus Augmentationstherapie	32/123 (26,0%)	NA [3,09; NA]	29/118 (24,6%)	NA [3,06; NA]	1,16 [0,63; 2,16] p=0,6342	1,11 [0,71; 1,74] p=0,6339	2,90% [-8,70%; 14,40%] p=0,6277	1,04 [0,63; 1,72] p=0,8848
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0064								
ja	31/145 (21,4%)	NA [3,09; NA]	45/140 (32,1%)	NA [3,06; NA]	0,58 [0,33; 1,03] p=0,0626	0,66 [0,42; 1,03] p=0,0692	-11,30% [-23,00%; 0,40%] p=0,0591	0,63 [0,40; 0,99] p=0,0450

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	23/81 (28,4%)	NA [2,99; NA]	14/85 (16,5%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,57; 5,56] p=0,3200	1,48 [0,68; 3,23] p=0,3222	7,00% [-6,60%; 20,70%] p=0,3112	1,93 [0,99; 3,75] p=0,0533
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9853								
ja	19/68 (27,9%)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6%)	NA [2,99; NA]	0,79 [0,27; 2,31] p=0,6635	0,84 [0,38; 1,84] p=0,6602	-4,70% [-26,00%; 16,60%] p=0,6681	0,94 [0,48; 1,82] p=0,8471
nein	36/161 (22,4%)	NA [3,09; NA]	43/171 (25,1%)	NA [3,06; NA]	1,01 [0,56; 1,82] p=0,9784	1,01 [0,66; 1,53] p=0,9783	0,10% [-9,70%; 10,00%] p=0,9783	0,92 [0,59; 1,44] p=0,7211

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	36/229 (15,7%)	NA [NA; NA]	42/227 (18,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,48; 1,37] p=0,4431	0,85 [0,56; 1,29] p=0,4377	-2,80% [-9,90%; 4,20%] p=0,4330	0,90 [0,58; 1,41] p=0,6545
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8752								
männlich	13/93 (14,0%)	NA [NA; NA]	15/86 (17,4%)	NA [0,92; NA]	0,49 [0,14; 1,65] p=0,2534	0,63 [0,28; 1,39] p=0,2481	-6,90% [-18,40%; 4,50%] p=0,2352	0,87 [0,41; 1,84] p=0,7181
weiblich	23/136 (16,9%)	NA [NA; NA]	27/141 (19,1%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,37; 1,67] p=0,5406	0,83 [0,46; 1,48] p=0,5269	-3,00% [-12,50%; 6,40%] p=0,5281	0,94 [0,54; 1,63] p=0,8143
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8507								
weiß	27/171 (15,8%)	NA [NA; NA]	27/163 (16,6%)	NA [0,92; NA]	0,88 [0,47; 1,66] p=0,7002	0,90 [0,55; 1,49] p=0,6953	-1,70% [-10,00%; 6,70%] p=0,6934	1,04 [0,61; 1,78] p=0,8763
schwarz	2/12 (16,7%)	NA [0,82; NA]	5/15 (33,3%)	0,85 [0,36; NA]	0,24 [0,02; 2,98] p=0,2869	0,24 [0,01; 4,11] p=0,3266	-22,10% [-56,60%; 12,30%] p=0,2082	0,39 [0,07; 2,04] p=0,2621
Asien	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	8/30 (26,7%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,24; 3,46] p=0,8963	0,93 [0,34; 2,57] p=0,8926	-1,70% [-25,70%; 22,30%] p=0,8920	0,61 [0,20; 1,88] p=0,3942
andere	1/11 (9,1%)	NA [0,76; NA]	1/11 (9,1%)	NA [0,39; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	0,89 [0,06; 14,36] p=0,9371

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
unbekannt	1/6 (16,7%)	NA [0,07; NA]	1/8 (12,5%)	NA [0,59; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	1,46 [0,09; 23,42] p=0,7890
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7727								
18-34 Jahre	19/81 (23,5%)	NA [NA; NA]	25/88 (28,4%)	0,92 [0,89; NA]	1,12 [0,48; 2,62] p=0,7952	1,10 [0,56; 2,16] p=0,7910	2,10% [-13,70%; 17,90%] p=0,7915	0,85 [0,47; 1,55] p=0,6079
35-54 Jahre	12/104 (11,5%)	NA [NA; NA]	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,20; 1,49] p=0,2078	0,60 [0,27; 1,34] p=0,2127	-6,90% [-18,00%; 4,20%] p=0,2237	0,92 [0,42; 1,98] p=0,8204
55+ Jahre	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-18,70%; 5,30%] p=0,2765	1,40 [0,33; 5,84] p=0,6485
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8940								
Nordamerika	7/59 (11,9%)	NA [NA; NA]	12/65 (18,5%)	NA [0,92; NA]	0,50 [0,16; 1,56] p=0,2428	0,60 [0,26; 1,40] p=0,2378	-7,80% [-20,10%; 4,50%] p=0,2152	0,71 [0,28; 1,80] p=0,4701
Europa	18/119 (15,1%)	NA [NA; NA]	17/107 (15,9%)	NA [0,89; NA]	0,82 [0,38; 1,80] p=0,6336	0,85 [0,44; 1,65] p=0,6337	-2,40% [-12,20%; 7,40%] p=0,6291	1,01 [0,52; 1,97] p=0,9682
Asien	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,24; 3,46] p=0,8963	0,93 [0,34; 2,57] p=0,8926	-1,70% [-25,70%; 22,30%] p=0,8920	0,70 [0,22; 2,21] p=0,5444

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Südamerika	6/25 (24,0%)	NA [0,82; NA]	6/28 (21,4%)	NA [0,85; NA]	1,39 [0,36; 5,32] p=0,6266	1,29 [0,46; 3,63] p=0,6235	5,60% [-17,30%; 28,60%] p=0,6298	1,19 [0,38; 3,68] p=0,7692
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1992								
\leq Median	28/129 (21,7%)	NA [NA; NA]	26/118 (22,0%)	NA [0,92; NA]	1,00 [0,50; 1,98] p=0,9984	1,00 [0,60; 1,66] p=0,9984	0,00% [-11,40%; 11,40%] p=0,9983	1,10 [0,65; 1,89] p=0,7147
$>$ Median	8/97 (8,2%)	NA [NA; NA]	16/107 (15,0%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,08; 1,15] p=0,0917	0,39 [0,13; 1,20] p=0,1005	-8,30% [-17,30%; 0,60%] p=0,0663	0,56 [0,24; 1,32] p=0,1865
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8595								
AD Mono	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	20/109 (18,3%)	NA [0,92; NA]	0,79 [0,37; 1,70] p=0,5473	0,82 [0,43; 1,56] p=0,5454	-3,20% [-13,30%; 7,00%] p=0,5411	0,94 [0,49; 1,80] p=0,8572
AD plus Augmentationstherapie	19/123 (15,4%)	NA [NA; NA]	22/118 (18,6%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,40; 1,72] p=0,6262	0,87 [0,50; 1,51] p=0,6200	-2,50% [-12,40%; 7,30%] p=0,6162	0,88 [0,47; 1,62] p=0,6769
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0389								
ja	21/145 (14,5%)	NA [NA; NA]	33/140 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,25; 0,96] p=0,0378	0,55 [0,31; 0,97] p=0,0399	-11,20% [-21,40%; - 1,10%] p=0,0302	0,63 [0,36; 1,09] p=0,0960
nein	14/81 (17,3%)	NA [NA; NA]	9/85 (10,6%)	NA [0,92; NA]	1,31 [0,32; 5,41] p=0,7036	1,24 [0,39; 3,91] p=0,7133	2,00% [-8,60%; 12,60%] p=0,7075	1,85 [0,80; 4,27] p=0,1521
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9473								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	15/68 (22,1%)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0%)	NA [0,85; NA]	0,62 [0,20; 1,89] p=0,3867	0,68 [0,29; 1,59] p=0,3773	-9,10% [-29,90%; 11,60%] p=0,3887	0,88 [0,42; 1,82] p=0,7316
nein	21/161 (13,0%)	NA [NA; NA]	28/171 (16,4%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,45; 1,94] p=0,8611	0,95 [0,54; 1,67] p=0,8601	-0,70% [-8,70%; 7,30%] p=0,8585	0,86 [0,49; 1,52] p=0,6132

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	49/229 (21,4%)	NA [3,09; NA]	55/227 (24,2%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,51; 1,32] p=0,4100	0,86 [0,61; 1,23] p=0,4104	-3,30% [-11,10%; 4,50%] p=0,4047	0,91 [0,62; 1,33] p=0,6145

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%- KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%- KI] ^b	OR [95%- KI] p-Wert ^c	RR [95%- KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%- KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7406								
männlich	19/93 (20,4%)	NA [NA; NA]	19/86 (22,1%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,24; 2,02] p=0,5026	0,79 [0,39; 1,58] p=0,5029	-4,30% [-17,10%; 8,40%] p=0,5049	0,96 [0,51; 1,82] p=0,9044
weiblich	30/136 (22,1%)	NA [3,09; NA]	36/141 (25,5%)	NA [3,06; NA]	0,75 [0,39; 1,46] p=0,4073	0,81 [0,49; 1,32] p=0,3975	-4,70% [-15,30%; 6,00%] p=0,3936	0,86 [0,53; 1,39] p=0,5341
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,4164								
weiß	39/171 (22,8%)	NA [3,09; NA]	33/163 (20,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,59; 1,81] p=0,9002	1,03 [0,67; 1,58] p=0,8993	0,60% [-8,80%; 10,00%] p=0,8997	1,17 [0,74; 1,86] p=0,4998
schwarz	2/12 (16,7%)	NA [0,85; NA]	5/15 (33,3%)	NA [0,36; NA]	0,24 [0,02; 2,98] p=0,2869	0,24 [0,01; 4,11] p=0,3266	-22,10% [-56,60%; 12,30%] p=0,2082	0,41 [0,08; 2,10] p=0,2820
Asien	6/29 (20,7%)	NA [NA; NA]	14/30 (46,7%)	3,02 [1,41; NA]	0,35 [0,09; 1,34] p=0,1351	0,57 [0,27; 1,20] p=0,1381	-20,20% [-44,70%; 4,30%] p=0,1058	0,47 [0,18; 1,23] p=0,1233
andere	1/11 (9,1%)	NA [0,76; NA]	1/11 (9,1%)	NA [0,39; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	0,89 [0,06; 14,36] p=0,9371
unbekannt	1/6 (16,7%)	NA [0,07; NA]	2/8 (25,0%)	NA [0,59; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	1,46 [0,09; 23,42] p=0,7890
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4552								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
18-34 Jahre	22/81 (27,2%)	NA [NA; NA]	33/88 (37,5%)	NA [2,99; NA]	0,66 [0,29; 1,52] p=0,3239	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3241	-8,40% [-24,80%; 8,00%] p=0,3177	0,72 [0,42; 1,24] p=0,2427
35-54 Jahre	17/104 (16,3%)	NA [NA; NA]	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,32; 1,92] p=0,5787	0,82 [0,40; 1,66] p=0,5770	-3,30% [-15,20%; 8,50%] p=0,5832	1,19 [0,59; 2,39] p=0,6190
55+ Jahre	10/44 (22,7%)	3,09 [3,09; NA]	7/34 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,89 [0,27; 13,34] p=0,5164	1,67 [0,37; 7,45] p=0,5036	8,90% [-18,20%; 36,00%] p=0,5199	1,19 [0,45; 3,13] p=0,7252
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3212								
Nordamerika	11/59 (18,6%)	NA [3,09; NA]	17/65 (26,2%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,21; 1,34] p=0,1720	0,61 [0,29; 1,27] p=0,1848	-10,70% [-25,70%; 4,30%] p=0,1610	0,69 [0,32; 1,48] p=0,3402
Europa	25/119 (21,0%)	NA [NA; NA]	19/107 (17,8%)	NA [NA; NA]	1,09 [0,53; 2,26] p=0,8194	1,07 [0,61; 1,88] p=0,8181	1,20% [-9,20%; 11,70%] p=0,8152	1,27 [0,70; 2,30] p=0,4355
Asien	6/26 (23,1%)	NA [NA; NA]	13/27 (48,1%)	3,02 [1,41; NA]	0,35 [0,09; 1,34] p=0,1351	0,57 [0,27; 1,20] p=0,1381	-20,20% [-44,70%; 4,30%] p=0,1058	0,51 [0,19; 1,35] p=0,1730
Südamerika	7/25 (28,0%)	NA [2,99; NA]	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,50; 6,89] p=0,3355	1,59 [0,62; 4,09] p=0,3335	11,30% [-12,30%; 35,00%] p=0,3477	1,29 [0,43; 3,85] p=0,6457
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4336								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≤ Median	37/129 (28,7%)	NA [NA; NA]	35/118 (29,7%)	NA [3,06; NA]	1,00 [0,53; 1,88] p=0,9987	1,00 [0,64; 1,56] p=0,9987	0,00% [-12,40%; 12,40%] p=0,9987	0,98 [0,62; 1,55] p=0,9286
> Median	12/97 (12,4%)	NA [3,09; NA]	20/107 (18,7%)	NA [NA; NA]	0,37 [0,11; 1,20] p=0,1001	0,49 [0,22; 1,13] p=0,0950	-9,30% [-19,40%; 0,90%] p=0,0728	0,69 [0,34; 1,41] p=0,3115
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6278								
AD Mono	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	28/109 (25,7%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,29; 1,23] p=0,1563	0,68 [0,40; 1,16] p=0,1594	-8,10% [-19,00%; 2,90%] p=0,1485	0,80 [0,46; 1,41] p=0,4418
AD plus Augmentationstherapie	28/123 (22,8%)	NA [3,09; NA]	27/118 (22,9%)	NA [3,06; NA]	1,06 [0,56; 2,04] p=0,8531	1,05 [0,65; 1,67] p=0,8529	1,10% [-10,00%; 12,10%] p=0,8508	0,99 [0,58; 1,68] p=0,9659
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0031								
ja	27/145 (18,6%)	NA [3,09; NA]	43/140 (30,7%)	NA [3,06; NA]	0,48 [0,26; 0,89] p=0,0165	0,57 [0,35; 0,92] p=0,0211	-13,90% [-25,20%; -2,70%] p=0,0149	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0242
nein	21/81 (25,9%)	NA [NA; NA]	12/85 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,51; 6,18] p=0,3670	1,48 [0,63; 3,47] p=0,3655	5,90% [-6,60%; 18,40%] p=0,3514	2,10 [1,03; 4,27] p=0,0406
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9966								
ja	17/68 (25,0%)	NA [NA; NA]	15/56 (26,8%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,23; 2,01] p=0,4816	0,73 [0,32; 1,70] p=0,4726	-7,60% [-28,80%; 13,60%] p=0,4803	0,90 [0,45; 1,80] p=0,7676

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	32/161 (19,9%)	NA [3,09; NA]	40/171 (23,4%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,51; 1,77] p=0,8780	0,97 [0,61; 1,52] p=0,8782	-0,70% [-10,20%; 8,70%] p=0,8775	0,89 [0,56; 1,42] p=0,6382
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet. d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>								

Anhang 4-J Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 15, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um \geq 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	19/229 (8,3%)	NA [NA; NA]	19/227 (8,4%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,57; 2,32] p=0,6943	1,14 [0,59; 2,18] p=0,6950	1,10% [-4,20%; 6,40%] p=0,6901	1,03 [0,54; 1,94] p=0,9316
Verschlechterung der EQ-5D VAS um \geq 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8451								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
männlich	10/93 (10,8%)	NA [NA; NA]	10/86 (11,6%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,15; 2,51] p=0,5023	0,68 [0,23; 2,06] p=0,4995	-3,50% [-13,20%; 6,20%] p=0,4841	0,95 [0,40; 2,28] p=0,9065
weiblich	9/136 (6,6%)	NA [NA; NA]	9/141 (6,4%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,41; 4,95] p=0,5777	1,43 [0,40; 5,10] p=0,5798	1,70% [-4,10%; 7,50%] p=0,5692	1,08 [0,43; 2,73] p=0,8636
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8867								
weiß	17/171 (9,9%)	NA [NA; NA]	12/163 (7,4%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,66; 3,34] p=0,3461	1,43 [0,67; 3,05] p=0,3511	3,20% [-3,30%; 9,70%] p=0,3381	1,43 [0,68; 2,98] p=0,3474
schwarz	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,4386	NA [NA; NA] NA	-8,00% [-24,50%; 8,60%] p=0,3449	NA [NA; NA] p=0,9978
Asien	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	4/30 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,12; 5,28] p=0,8322	0,81 [0,12; 5,66] p=0,8325	-1,90% [-19,10%; 15,20%] p=0,8245	0,51 [0,09; 2,78] p=0,4359
andere	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/11 (9,1%)	NA [0,39; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	NA [NA; NA] p=0,9984
unbekannt	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6879								
18-34 Jahre	9/81 (11,1%)	NA [NA; NA]	10/88 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,31; 3,32] p=0,9801	1,01 [0,34; 3,04] p=0,9798	0,10% [-11,20%; 11,50%] p=0,9793	1,03 [0,42; 2,53] p=0,9554

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
35-54 Jahre	8/104 (7,7%)	NA [NA; NA]	6/105 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,21; 2,86] p=0,6809	0,80 [0,26; 2,44] p=0,6891	-1,70% [-9,90%; 6,50%] p=0,6919	1,37 [0,48; 3,96] p=0,5567
55+ Jahre	2/44 (4,5%)	NA [NA; NA]	3/34 (8,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-18,70%; 5,30%] p=0,2765	0,55 [0,09; 3,31] p=0,5160
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8655								
Nordamerika	4/59 (6,8%)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,16; 2,83] p=0,6059	0,72 [0,21; 2,44] p=0,5981	-2,70% [-12,30%; 6,90%] p=0,5851	0,76 [0,21; 2,69] p=0,6684
Europa	10/119 (8,4%)	NA [NA; NA]	7/107 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,62 [0,56; 4,70] p=0,3632	1,57 [0,58; 4,25] p=0,3728	3,40% [-3,90%; 10,70%] p=0,3611	1,37 [0,52; 3,60] p=0,5247
Asien	2/26 (7,7%)	NA [NA; NA]	3/27 (11,1%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,12; 5,28] p=0,8322	0,81 [0,12; 5,66] p=0,8325	-1,90% [-19,10%; 15,20%] p=0,8245	0,68 [0,11; 4,05] p=0,6698
Südamerika	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	3/28 (10,7%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,22; 8,93] p=0,7085	1,37 [0,25; 7,41] p=0,7159	3,10% [-13,60%; 19,80%] p=0,7157	1,10 [0,22; 5,46] p=0,9058
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8044								
≤ Median	14/129 (10,9%)	NA [NA; NA]	14/118 (11,9%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,41; 2,57] p=0,9535	1,02 [0,45; 2,32] p=0,9538	0,30% [-8,30%; 8,80%] p=0,9522	0,95 [0,45; 2,00] p=0,8986
> Median	5/97 (5,2%)	NA [NA; NA]	5/107 (4,7%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,14; 4,46] p=0,7988	0,84 [0,22; 3,23] p=0,7990	-0,80% [-6,90%; 5,20%] p=0,7849	1,13 [0,33; 3,91] p=0,8433
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6116								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
AD Mono	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	10/109 (9,2%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,35; 2,89] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,62] p=1,0000	0,00% [-7,30%; 7,30%] p=1,0000	0,86 [0,34; 2,19] p=0,7552
AD plus Augmentationstherapie	11/123 (8,9%)	NA [NA; NA]	9/118 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,51; 3,28] p=0,6013	1,26 [0,52; 3,06] p=0,6035	2,10% [-5,60%; 9,70%] p=0,5945	1,21 [0,50; 2,91] p=0,6754
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1342								
ja	10/145 (6,9%)	NA [NA; NA]	14/140 (10,0%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,27; 1,68] p=0,3958	0,70 [0,30; 1,61] p=0,3963	-3,30% [-10,60%; 4,10%] p=0,3860	0,70 [0,31; 1,58] p=0,3934
nein	9/81 (11,1%)	NA [NA; NA]	5/85 (5,9%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,34; 10,98] p=0,4680	1,94 [0,31; 12,11] p=0,4762	3,30% [-5,40%; 12,10%] p=0,4565	2,03 [0,68; 6,06] p=0,2039
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5607								
ja	8/68 (11,8%)	NA [NA; NA]	5/56 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,25; 3,85] p=0,9806	0,99 [0,30; 3,19] p=0,9808	-0,20% [-17,00%; 16,60%] p=0,9815	1,32 [0,43; 4,03] p=0,6287
nein	11/161 (6,8%)	NA [NA; NA]	14/171 (8,2%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,48; 2,89] p=0,7207	1,17 [0,50; 2,77] p=0,7187	1,20% [-5,30%; 7,70%] p=0,7167	0,88 [0,40; 1,93] p=0,7449

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	35/229 (15,3%)	NA [NA; NA]	36/227 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,60; 1,74] p=0,9343	1,02 [0,66; 1,58] p=0,9357	0,30% [-6,70%; 7,20%] p=0,9356	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9772
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4871								
männlich	18/93 (19,4%)	NA [NA; NA]	15/86 (17,4%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,35; 3,18] p=0,9238	1,04 [0,50; 2,15] p=0,9223	0,60% [-11,50%; 12,60%] p=0,9250	1,17 [0,59; 2,33] p=0,6476
weiblich	17/136 (12,5%)	NA [NA; NA]	21/141 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,37; 1,94] p=0,6968	0,87 [0,42; 1,77] p=0,6973	-1,70% [-10,20%; 6,80%] p=0,6973	0,85 [0,45; 1,60] p=0,6082
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8831								
weiß	27/171 (15,8%)	NA [NA; NA]	23/163 (14,1%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,55; 1,92] p=0,9425	1,02 [0,60; 1,74] p=0,9428	0,30% [-8,10%; 8,70%] p=0,9432	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5815
schwarz	2/12 (16,7%)	NA [0,85; NA]	3/15 (20,0%)	NA [0,82; NA]	0,89 [0,03; 24,47] p=0,9508	0,89 [0,02; 37,64] p=0,9509	-0,90% [-25,60%; 23,80%] p=0,9440	0,74 [0,12; 4,46] p=0,7453
Asien	5/29 (17,2%)	NA [NA; NA]	9/30 (30,0%)	3,06 [2,99; NA]	0,73 [0,20; 2,59] p=0,6049	0,78 [0,29; 2,08] p=0,6237	-6,40% [-31,60%; 18,80%] p=0,6202	0,65 [0,22; 1,97] p=0,4489

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
andere	1/11 (9,1%)	NA [1,45; NA]	1/11 (9,1%)	NA [0,39; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	0,84 [0,05; 13,52] p=0,9000
unbekannt	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9476								
18-34 Jahre	18/81 (22,2%)	NA [NA; NA]	21/88 (23,9%)	NA [3,06; NA]	0,93 [0,39; 2,20] p=0,8620	0,94 [0,46; 1,93] p=0,8657	-1,40% [-16,90%; 14,20%] p=0,8634	0,96 [0,51; 1,81] p=0,9100
35-54 Jahre	11/104 (10,6%)	NA [NA; NA]	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,19; 1,97] p=0,4080	0,69 [0,29; 1,66] p=0,4055	-4,00% [-13,40%; 5,40%] p=0,4085	1,13 [0,48; 2,65] p=0,7881
55+ Jahre	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	5/34 (14,7%)	NA [NA; NA]	2,33 [0,25; 21,54] p=0,4328	2,33 [0,26; 20,66] p=0,4464	8,90% [-14,80%; 32,60%] p=0,4625	0,98 [0,30; 3,21] p=0,9722
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4732								
Nordamerika	8/59 (13,6%)	NA [NA; NA]	13/65 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,16; 1,42] p=0,1766	0,56 [0,24; 1,33] p=0,1890	-9,20% [-22,20%; 3,70%] p=0,1632	0,65 [0,27; 1,57] p=0,3409
Europa	16/119 (13,4%)	NA [NA; NA]	10/107 (9,3%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,69; 4,15] p=0,2278	1,58 [0,74; 3,38] p=0,2411	5,40% [-3,40%; 14,10%] p=0,2319	1,54 [0,70; 3,39] p=0,2863

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asien	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	8/27 (29,6%)	3,06 [2,99; NA]	0,73 [0,20; 2,59] p=0,6049	0,78 [0,29; 2,08] p=0,6237	-6,40% [-31,60%; 18,80%] p=0,6202	0,75 [0,24; 2,32] p=0,6216
Südamerika	6/25 (24,0%)	NA [2,99; NA]	5/28 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,41; 6,19] p=0,4798	1,47 [0,50; 4,34] p=0,4854	7,90% [-15,00%; 30,80%] p=0,4972	1,25 [0,38; 4,09] p=0,7159
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7857								
\leq Median	27/129 (20,9%)	NA [NA; NA]	25/118 (21,2%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,56; 2,20] p=0,7720	1,08 [0,63; 1,87] p=0,7761	1,70% [-9,70%; 13,00%] p=0,7739	0,99 [0,58; 1,71] p=0,9772
$>$ Median	8/97 (8,2%)	NA [NA; NA]	11/107 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,21; 2,67] p=0,6748	0,79 [0,27; 2,33] p=0,6755	-1,90% [-10,40%; 6,60%] p=0,6663	0,84 [0,34; 2,10] p=0,7146
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6885								
AD Mono	15/106 (14,2%)	NA [NA; NA]	18/109 (16,5%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,40; 1,89] p=0,7220	0,89 [0,45; 1,76] p=0,7329	-1,70% [-11,70%; 8,20%] p=0,7324	0,89 [0,45; 1,77] p=0,7445
AD plus Augmentationstherapie	20/123 (16,3%)	NA [NA; NA]	18/118 (15,3%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,56; 2,47] p=0,6608	1,14 [0,64; 2,01] p=0,6624	2,20% [-7,50%; 11,80%] p=0,6608	1,08 [0,57; 2,05] p=0,8023
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0408								
ja	20/145 (13,8%)	NA [NA; NA]	28/140 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,33; 1,24] p=0,1744	0,67 [0,36; 1,23] p=0,1976	-7,00% [-17,10%; 3,20%] p=0,1790	0,68 [0,38; 1,20] p=0,1838

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	14/81 (17,3%)	NA [NA; NA]	8/85 (9,4%)	NA [NA; NA]	1,78 [0,50; 6,28] p=0,3529	1,70 [0,56; 5,19] p=0,3505	5,70% [-6,50%; 17,90%] p=0,3623	1,99 [0,83; 4,75] p=0,1201
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6325								
ja	12/68 (17,6%)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,24; 3,47] p=0,8912	0,93 [0,33; 2,61] p=0,8893	-1,20% [-18,30%; 15,90%] p=0,8915	1,20 [0,49; 2,93] p=0,6931
nein	23/161 (14,3%)	NA [NA; NA]	28/171 (16,4%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,59; 2,30] p=0,6384	1,14 [0,66; 1,96] p=0,6443	2,00% [-6,60%; 10,50%] p=0,6528	0,92 [0,53; 1,60] p=0,7681

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	219	26,96 (6,26)	20,25 (0,60)	-6,79 (0,60)	221	27,00 (5,79)	22,15 (0,60)	-4,90 (0,60)	-1,89 [-3,51; -0,27] p=0,0221	-0,21 [-0,40; -0,02]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	90	26,41 (6,82)	20,33 (0,96)	-6,72 (0,96)	85	25,88 (6,32)	21,09 (1,00)	-5,95 (1,00)	-0,76 [-3,41; 1,89] p=0,5712	-0,08 [-0,38; 0,21]
weiblich	129	27,33 (5,84)	20,20 (0,78)	-6,85 (0,78)	136	27,68 (5,36)	22,74 (0,76)	-4,30 (0,76)	-2,55 [-4,65; -0,45] p=0,0174	-0,29 [-0,53; -0,04]
QLDS, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	165	27,25 (5,83)	19,81 (0,90)	-7,23 (0,90)	158	27,14 (5,88)	21,68 (0,92)	-5,36 (0,92)	-1,87 [-3,77; 0,03] p=0,0543	-0,16 [-0,38; 0,06]
schwarz	10	21,58 (11,45)	16,70 (2,94)	-10,35 (2,94)	14	26,73 (3,95)	26,37 (2,54)	-0,68 (2,54)	-9,67 [-16,81; -2,52] p=0,0081	-0,99 [-1,86; -0,12]
Asien	28	27,61 (5,78)	22,96 (3,39)	-4,08 (3,39)	30	26,83 (7,04)	21,71 (3,29)	-5,33 (3,29)	1,25 [-3,18; 5,68] p=0,5799	0,07 [-0,45; 0,58]
andere	10	27,18 (5,25)	23,69 (2,94)	-3,35 (2,94)	11	26,00 (3,87)	22,35 (3,00)	-4,70 (3,00)	1,34 [-6,07; 8,75] p=0,7218	0,13 [-0,72; 0,99]
unbekannt	6	26,00 (4,52)	18,81 (4,54)	-8,23 (4,54)	8	26,63 (4,90)	25,16 (4,10)	-1,89 (4,10)	-6,34 [-15,99; 3,30] p=0,1967	-0,52 [-1,60; 0,56]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	80	27,36 (5,05)	20,83 (1,03)	-6,22 (1,03)	84	25,53 (6,27)	22,50 (1,01)	-4,54 (1,01)	-1,67 [-4,38; 1,04] p=0,2256	-0,18 [-0,49; 0,13]
35-54 Jahre	99	26,86 (6,90)	19,86 (0,90)	-7,18 (0,90)	104	28,06 (5,54)	22,38 (0,89)	-4,66 (0,89)	-2,52 [-4,93; -0,11] p=0,0406	-0,28 [-0,56; 0,00]
55+ Jahre	40	26,45 (6,73)	20,09 (1,46)	-6,95 (1,46)	33	27,55 (4,44)	20,32 (1,60)	-6,72 (1,60)	-0,23 [-4,42; 3,97] p=0,9151	-0,02 [-0,48; 0,44]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	56	25,14 (7,84)	16,71 (1,17)	-10,34 (1,17)	62	25,56 (6,51)	20,42 (1,11)	-6,62 (1,11)	-3,71 [-6,86; -0,56] p=0,0211	-0,42 [-0,79; - 0,06]
Europa	113	27,88 (5,03)	21,36 (0,83)	-5,68 (0,83)	105	28,00 (5,12)	22,60 (0,85)	-4,44 (0,85)	-1,24 [-3,57; 1,08] p=0,2950	-0,14 [-0,41; 0,13]
Asien	26	27,77 (5,47)	23,12 (1,77)	-3,93 (1,77)	27	27,11 (7,08)	21,86 (1,74)	-5,19 (1,74)	1,26 [-3,46; 5,98] p=0,5995	0,14 [-0,40; 0,68]
Südamerika	24	26,16 (7,24)	20,53 (1,83)	-6,51 (1,83)	27	26,37 (4,40)	20,73 (1,74)	-6,31 (1,74)	-0,21 [-5,01; 4,59] p=0,9328	-0,02 [-0,57; 0,53]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	101	25,97 (6,94)	NA (NA)	NA (NA)	106	26,61 (5,96)	NA (NA)	NA (NA)	-1,55 [-3,89; 0,80] p=0,1959	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	118	27,80 (5,50)	NA (NA)	NA (NA)	115	27,36 (5,64)	NA (NA)	NA (NA)	-2,20 [-4,44; 0,03] p=0,0533	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	66	26,24 (7,06)	19,48 (1,11)	-7,56 (1,11)	54	26,40 (7,08)	22,47 (1,23)	-4,58 (1,23)	-2,98 [-6,18; 0,22] p=0,0676	-0,33 [-0,69; 0,03]
nein	153	27,27 (5,87)	20,58 (0,73)	-6,46 (0,73)	167	27,20 (5,32)	22,02 (0,71)	-5,02 (0,71)	-1,44 [-3,38; 0,51] p=0,1471	-0,16 [-0,38; 0,06]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	209	26,96 (6,26)	15,36 (0,71)	-11,68 (0,71)	210	27,00 (5,79)	17,04 (0,71)	-10,00 (0,71)	-1,68 [-3,60; 0,23] p=0,0851	-0,16 [-0,36; 0,03]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	83	26,41 (6,82)	16,40 (1,13)	-10,64 (1,13)	79	25,88 (6,32)	15,61 (1,17)	-11,43 (1,17)	0,79 [-2,34; 3,92] p=0,6195	0,08 [-0,23; 0,38]
weiblich	126	27,33 (5,84)	14,66 (0,91)	-12,39 (0,91)	131	27,68 (5,36)	17,86 (0,88)	-9,18 (0,88)	-3,21 [-5,67; -0,75] p=0,0106	-0,31 [-0,56; - 0,07]
QLDS, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	154	27,25 (5,83)	14,91 (1,01)	-12,14 (1,01)	151	27,14 (5,88)	16,52 (1,02)	-10,52 (1,02)	-1,62 [-3,88; 0,65] p=0,1620	-0,13 [-0,35; 0,10]
schwarz	11	21,58 (11,45)	14,78 (3,30)	-12,26 (3,30)	13	26,73 (3,95)	18,07 (2,94)	-8,97 (2,94)	-3,29 [-11,53; 4,95] p=0,4329	-0,30 [-1,10; 0,51]
Asien	27	27,61 (5,78)	18,15 (3,55)	-8,89 (3,55)	29	26,83 (7,04)	18,19 (3,44)	-8,85 (3,44)	-0,04 [-5,34; 5,25] p=0,9871	0,00 [-0,53; 0,52]
andere	11	27,18 (5,25)	17,09 (3,28)	-9,95 (3,28)	10	26,00 (3,87)	16,58 (3,48)	-10,46 (3,48)	0,51 [-8,21; 9,24] p=0,9080	0,05 [-0,81; 0,90]
unbekannt	6	26,00 (4,52)	11,65 (5,04)	-15,40 (5,04)	7	26,63 (4,90)	21,57 (4,60)	-5,47 (4,60)	-9,92 [-21,26; 1,41] p=0,0861	-0,75 [-1,90; 0,39]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	76	27,36 (5,05)	15,58 (1,21)	-11,46 (1,21)	83	25,53 (6,27)	17,49 (1,16)	-9,55 (1,16)	-1,91 [-5,09; 1,27] p=0,2380	-0,18 [-0,49; 0,13]
35-54 Jahre	93	26,86 (6,90)	14,93 (1,06)	-12,12 (1,06)	97	28,06 (5,54)	17,10 (1,05)	-9,95 (1,05)	-2,17 [-5,04; 0,70] p=0,1377	-0,21 [-0,50; 0,07]
55+ Jahre	40	26,45 (6,73)	16,02 (1,68)	-11,02 (1,68)	30	27,55 (4,44)	15,63 (1,89)	-11,41 (1,89)	0,39 [-4,53; 5,31] p=0,8760	0,04 [-0,44; 0,51]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	52	25,14 (7,84)	11,74 (1,39)	-15,31 (1,39)	59	25,56 (6,51)	15,66 (1,31)	-11,39 (1,31)	-3,92 [-7,67; -0,17] p=0,0405	-0,39 [-0,76; - 0,01]
Europa	108	27,88 (5,03)	16,05 (0,98)	-11,00 (0,98)	100	28,00 (5,12)	17,35 (1,01)	-9,69 (1,01)	-1,31 [-4,07; 1,45] p=0,3512	-0,13 [-0,40; 0,14]
Asien	25	27,77 (5,47)	18,39 (2,08)	-8,65 (2,08)	26	27,11 (7,08)	17,54 (2,04)	-9,50 (2,04)	0,85 [-4,75; 6,44] p=0,7665	0,08 [-0,47; 0,63]
Südamerika	24	26,16 (7,24)	18,21 (2,12)	-8,83 (2,12)	25	26,37 (4,40)	14,75 (2,07)	-12,29 (2,07)	3,46 [-2,23; 9,14] p=0,2323	0,33 [-0,24; 0,89]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	94	25,97 (6,94)	NA (NA)	NA (NA)	103	26,61 (5,96)	NA (NA)	NA (NA)	-1,36 [-4,14; 1,43] p=0,3398	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	115	27,80 (5,50)	NA (NA)	NA (NA)	107	27,36 (5,64)	NA (NA)	NA (NA)	-2,03 [-4,68; 0,61] p=0,1317	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	65	26,24 (7,06)	14,52 (1,29)	-12,53 (1,29)	51	26,40 (7,08)	18,34 (1,43)	-8,70 (1,43)	-3,83 [-7,57; -0,08] p=0,0453	-0,37 [-0,74; 0,00]
nein	144	27,27 (5,87)	15,73 (0,85)	-11,32 (0,85)	159	27,20 (5,32)	16,60 (0,83)	-10,45 (0,83)	-0,87 [-3,16; 1,42] p=0,4570	-0,08 [-0,31; 0,14]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	196	26,96 (6,26)	12,54 (0,77)	-14,50 (0,77)	192	27,00 (5,79)	15,66 (0,77)	-11,39 (0,77)	-3,12 [-5,21; -1,02] p=0,0036	-0,29 [-0,49; - 0,09]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	78	26,41 (6,82)	12,70 (1,22)	-14,34 (1,22)	72	25,88 (6,32)	14,45 (1,27)	-12,59 (1,27)	-1,75 [-5,17; 1,67] p=0,3148	-0,16 [-0,48; 0,16]
weiblich	118	27,33 (5,84)	12,41 (0,99)	-14,63 (0,99)	120	27,68 (5,36)	16,33 (0,97)	-10,71 (0,97)	-3,92 [-6,60; -1,24] p=0,0043	-0,37 [-0,62; - 0,11]
QLDS, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	143	27,25 (5,83)	11,49 (1,06)	-15,56 (1,06)	135	27,14 (5,88)	14,56 (1,09)	-12,49 (1,09)	-3,07 [-5,54; -0,60] p=0,0152	-0,24 [-0,48; - 0,01]
schwarz	11	21,58 (11,45)	13,24 (3,47)	-13,81 (3,47)	13	26,73 (3,95)	15,40 (3,09)	-11,65 (3,09)	-2,16 [-10,88; 6,56] p=0,6265	-0,18 [-0,99; 0,62]
Asien	26	27,61 (5,78)	16,26 (3,62)	-10,79 (3,62)	28	26,83 (7,04)	20,17 (3,53)	-6,87 (3,53)	-3,91 [-9,59; 1,77] p=0,1763	-0,21 [-0,74; 0,33]
andere	10	27,18 (5,25)	16,56 (3,52)	-10,49 (3,52)	8	26,00 (3,87)	14,41 (3,87)	-12,64 (3,87)	2,15 [-7,53; 11,84] p=0,6625	0,19 [-0,75; 1,12]
unbekannt	6	26,00 (4,52)	12,81 (5,24)	-14,23 (5,24)	8	26,63 (4,90)	20,78 (4,69)	-6,26 (4,69)	-7,97 [-19,78; 3,85] p=0,1856	-0,57 [-1,66; 0,52]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	68	27,36 (5,05)	13,04 (1,30)	-14,01 (1,30)	75	25,53 (6,27)	17,50 (1,25)	-9,54 (1,25)	-4,47 [-7,91; -1,02] p=0,0112	-0,41 [-0,74; - 0,08]
35-54 Jahre	89	26,86 (6,90)	11,92 (1,13)	-15,13 (1,13)	88	28,06 (5,54)	15,71 (1,14)	-11,33 (1,14)	-3,80 [-6,89; -0,71] p=0,0161	-0,35 [-0,65; - 0,06]
55+ Jahre	39	26,45 (6,73)	13,15 (1,77)	-13,89 (1,77)	29	27,55 (4,44)	10,56 (2,01)	-16,48 (2,01)	2,59 [-2,63; 7,80] p=0,3299	0,23 [-0,25; 0,72]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	49	25,14 (7,84)	10,40 (1,48)	-16,64 (1,48)	51	25,56 (6,51)	14,94 (1,43)	-12,10 (1,43)	-4,54 [-8,58; -0,50] p=0,0276	-0,44 [-0,83; - 0,04]
Europa	99	27,88 (5,03)	12,06 (1,05)	-14,99 (1,05)	92	28,00 (5,12)	14,42 (1,08)	-12,62 (1,08)	-2,36 [-5,31; 0,59] p=0,1162	-0,23 [-0,51; 0,06]
Asien	24	27,77 (5,47)	16,33 (2,19)	-10,71 (2,19)	26	27,11 (7,08)	19,63 (2,13)	-7,42 (2,13)	-3,29 [-9,17; 2,59] p=0,2715	-0,30 [-0,86; 0,26]
Südamerika	24	26,16 (7,24)	16,28 (2,21)	-10,76 (2,21)	23	26,37 (4,40)	14,03 (2,21)	-13,02 (2,21)	2,26 [-3,76; 8,28] p=0,4611	0,21 [-0,37; 0,78]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	90	25,97 (6,94)	NA (NA)	NA (NA)	96	26,61 (5,96)	NA (NA)	NA (NA)	-2,95 [-5,98; 0,08] p=0,0566	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	106	27,80 (5,50)	NA (NA)	NA (NA)	96	27,36 (5,64)	NA (NA)	NA (NA)	-3,28 [-6,19; -0,38] p=0,0269	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	61	26,24 (7,06)	12,30 (1,39)	-14,74 (1,39)	47	26,40 (7,08)	17,02 (1,56)	-10,03 (1,56)	-4,72 [-8,79; -0,64] p=0,0234	-0,43 [-0,82; - 0,05]
nein	135	27,27 (5,87)	12,63 (0,93)	-14,41 (0,93)	145	27,20 (5,32)	15,19 (0,90)	-11,86 (0,90)	-2,55 [-5,05; -0,05] p=0,0453	-0,24 [-0,47; 0,00]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	162	26,96 (6,26)	11,39 (0,87)	-15,59 (0,87)	165	27,00 (5,79)	12,35 (0,86)	-14,63 (0,86)	-0,96 [-3,33; 1,41] p=0,4252	-0,09 [-0,30; 0,13]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	64	26,41 (6,82)	11,95 (1,38)	-15,02 (1,38)	61	25,88 (6,32)	11,52 (1,43)	-15,46 (1,43)	0,44 [-3,42; 4,29] p=0,8243	0,04 [-0,31; 0,39]
weiblich	98	27,33 (5,84)	10,99 (1,11)	-15,99 (1,11)	104	27,68 (5,36)	12,79 (1,08)	-14,18 (1,08)	-1,81 [-4,83; 1,21] p=0,2396	-0,16 [-0,44; 0,11]
QLDS, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit										
weiß	119	27,25 (5,83)	10,66 (1,16)	-16,31 (1,16)	116	27,14 (5,88)	11,50 (1,17)	-15,47 (1,17)	-0,84 [-3,65; 1,96] p=0,5557	-0,07 [-0,32; 0,19]
schwarz	8	21,58 (11,45)	14,27 (3,88)	-12,71 (3,88)	8	26,73 (3,95)	9,34 (3,75)	-17,63 (3,75)	4,92 [-5,39; 15,24] p=0,3485	0,43 [-0,56; 1,43]
Asien	21	27,61 (5,78)	13,47 (3,75)	-13,51 (3,75)	26	26,83 (7,04)	15,54 (3,56)	-11,43 (3,56)	-2,08 [-8,44; 4,29] p=0,5210	-0,12 [-0,69; 0,46]
andere	9	27,18 (5,25)	14,63 (3,82)	-12,34 (3,82)	8	26,00 (3,87)	12,66 (4,18)	-14,32 (4,18)	1,98 [-8,71; 12,66] p=0,7163	0,16 [-0,79; 1,12]
unbekannt	5	26,00 (4,52)	8,15 (5,52)	-18,82 (5,52)	7	26,63 (4,90)	19,95 (4,90)	-7,02 (4,90)	-11,80 [-24,80; 1,20] p=0,0751	-0,86 [-2,08; 0,37]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	55	27,36 (5,05)	11,64 (1,49)	-15,33 (1,49)	62	25,53 (6,27)	12,77 (1,41)	-14,21 (1,41)	-1,13 [-5,07; 2,82] p=0,5747	-0,10 [-0,46; 0,26]
35-54 Jahre	74	26,86 (6,90)	10,31 (1,29)	-16,67 (1,29)	77	28,06 (5,54)	12,49 (1,28)	-14,48 (1,28)	-2,19 [-5,70; 1,33] p=0,2223	-0,20 [-0,52; 0,12]
55+ Jahre	33	26,45 (6,73)	13,57 (1,97)	-13,41 (1,97)	26	27,55 (4,44)	10,66 (2,21)	-16,31 (2,21)	2,90 [-2,86; 8,67] p=0,3229	0,25 [-0,26; 0,77]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	34	25,14 (7,84)	12,73 (1,79)	-14,25 (1,79)	39	25,56 (6,51)	12,95 (1,69)	-14,03 (1,69)	-0,22 [-5,05; 4,61] p=0,9277	-0,02 [-0,48; 0,44]
Europa	84	27,88 (5,03)	9,89 (1,19)	-17,09 (1,19)	79	28,00 (5,12)	10,71 (1,23)	-16,26 (1,23)	-0,83 [-4,19; 2,53] p=0,6276	-0,08 [-0,38; 0,23]
Asien	21	27,77 (5,47)	14,14 (2,45)	-12,84 (2,45)	24	27,11 (7,08)	15,77 (2,33)	-11,21 (2,33)	-1,63 [-8,18; 4,92] p=0,6252	-0,14 [-0,73; 0,45]
Südamerika	23	26,16 (7,24)	13,22 (2,40)	-13,76 (2,40)	23	26,37 (4,40)	10,34 (2,38)	-16,64 (2,38)	2,88 [-3,66; 9,41] p=0,3872	0,25 [-0,33; 0,83]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	75	25,97 (6,94)	NA (NA)	NA (NA)	80	26,61 (5,96)	NA (NA)	NA (NA)	-0,79 [-4,23; 2,64] p=0,6513	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	87	27,80 (5,50)	NA (NA)	NA (NA)	85	27,36 (5,64)	NA (NA)	NA (NA)	-1,09 [-4,37; 2,20] p=0,5158	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
ja	50	26,24 (7,06)	9,97 (1,56)	-17,01 (1,56)	37	26,40 (7,08)	12,26 (1,79)	-14,71 (1,79)	-2,29 [-6,92; 2,34] p=0,3310	-0,21 [-0,63; 0,22]
nein	112	27,27 (5,87)	12,00 (1,05)	-14,97 (1,05)	128	27,20 (5,32)	12,31 (0,99)	-14,66 (0,99)	-0,31 [-3,11; 2,49] p=0,8275	-0,03 [-0,28; 0,23]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	164/229 (71,6%)	0,36 [0,33; 0,39]	146/227 (64,3%)	0,36 [0,36; 0,39]	1,49 [0,99; 2,26] p=0,0543	1,14 [1,00; 1,31] p=0,0560	8,90% [-0,10%; 18,00%] p=0,0538	1,18 [0,94; 1,48] p=0,1466
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1445								
männlich	65/93 (69,9%)	0,36 [0,33; 0,79]	60/86 (69,8%)	0,33 [0,33; 0,36]	1,30 [0,58; 2,94] p=0,5233	1,08 [0,85; 1,37] p=0,5300	5,50% [-11,10%; 22,10%] p=0,5165	0,94 [0,66; 1,34] p=0,7382
weiblich	99/136 (72,8%)	0,36 [0,33; 0,39]	86/141 (61,0%)	0,39 [0,36; 0,82]	2,12 [1,15; 3,90] p=0,0127	1,26 [1,05; 1,52] p=0,0146	15,40% [3,50%; 27,30%] p=0,0113	1,36 [1,02; 1,82] p=0,0381
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,6605								
weiß	127/171 (74,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	111/163 (68,1%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,46 [0,89; 2,39] p=0,1212	1,12 [0,97; 1,30] p=0,1331	8,30% [-2,50%; 19,00%] p=0,1309	1,12 [0,87; 1,45] p=0,3720
schwarz	7/12 (58,3%)	0,39 [0,07; NA]	8/15 (53,3%)	0,82 [0,07; NA]	0,54 [0,06; 4,95] p=0,6135	0,81 [0,39; 1,69] p=0,5732	-10,60% [-48,00%; 26,70%] p=0,5774	1,33 [0,48; 3,67] p=0,5821
Asien	16/29 (55,2%)	0,39 [0,33; NA]	15/30 (50,0%)	0,79 [0,07; NA]	1,46 [0,41; 5,25] p=0,5904	1,16 [0,71; 1,91] p=0,5590	7,50% [-17,50%; 32,50%] p=0,5580	1,11 [0,55; 2,25] p=0,7740
andere	8/11 (72,7%)	0,36 [0,07; NA]	7/11 (63,6%)	0,36 [0,07; NA]	2,57 [0,24; 27,82] p=0,3610	1,38 [0,67; 2,81] p=0,3820	23,20% [-27,60%; 74,10%] p=0,3701	0,87 [0,31; 2,41] p=0,7859
	6/6 (100,0%)	0,20 [0,07; 0,39]	5/8 (62,5%)	0,79 [0,33; NA]	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	5,03 [1,23; 20,54] p=0,0242

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0767								
18-34 Jahre	62/81 (76,5%)	0,33 [0,33; 0,39]	51/88 (58,0%)	0,49 [0,36; 0,85]	3,18 [1,31; 7,69] p=0,0077	1,46 [1,11; 1,91] p=0,0069	25,00% [8,40%; 41,70%] p=0,0032	1,65 [1,13; 2,40] p=0,0088
35-54 Jahre	74/104 (71,2%)	0,36 [0,33; 0,39]	68/105 (64,8%)	0,36 [0,33; 0,79]	1,50 [0,75; 3,02] p=0,2313	1,15 [0,91; 1,45] p=0,2533	9,20% [-6,20%; 24,70%] p=0,2422	1,06 [0,76; 1,48] p=0,7224
55+ Jahre	28/44 (63,6%)	0,43 [0,33; 0,82]	27/34 (79,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	3,50 [0,27; 44,61] p=0,3173	1,15 [0,87; 1,52] p=0,3177	11,10% [-10,70%; 32,90%] p=0,3184	0,71 [0,41; 1,21] p=0,2059
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3214								
Nordamerika	47/59 (79,7%)	0,33 [0,07; 0,36]	42/65 (64,6%)	0,39 [0,33; 0,76]	2,30 [0,98; 5,38] p=0,0529	1,27 [0,99; 1,61] p=0,0568	16,80% [0,50%; 33,10%] p=0,0438	1,44 [0,95; 2,19] p=0,0866
Europa	86/119 (72,3%)	0,39 [0,33; 0,39]	72/107 (67,3%)	0,36 [0,36; 0,79]	1,42 [0,79; 2,58] p=0,2334	1,12 [0,93; 1,34] p=0,2344	7,80% [-5,10%; 20,70%] p=0,2379	1,19 [0,86; 1,62] p=0,2911
Asien	15/26 (57,7%)	0,39 [0,33; NA]	13/27 (48,1%)	NA [0,07; NA]	1,46 [0,41; 5,25] p=0,5904	1,16 [0,71; 1,91] p=0,5590	7,50% [-17,50%; 32,50%] p=0,5580	1,24 [0,59; 2,62] p=0,5665
Südamerika	16/25 (64,0%)	0,79 [0,33; 0,85]	19/28 (67,9%)	0,30 [0,07; 0,36]	0,90 [0,32; 2,53] p=0,8244	0,95 [0,60; 1,52] p=0,8368	-3,20% [-32,70%; 26,40%] p=0,8343	0,66 [0,34; 1,30] p=0,2303
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5906								
≤ Median	90/129 (69,8%)	0,36 [0,33; 0,76]	76/118 (64,4%)	0,36 [0,33; 0,76]	1,04 [0,58; 1,86] p=0,9011	1,01 [0,83; 1,24] p=0,8993	0,90% [-12,50%; 14,30%] p=0,8991	1,11 [0,82; 1,51] p=0,5046
> Median	73/97 (75,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	70/107 (65,4%)	0,39 [0,33; 0,79]	2,64 [1,21; 5,72] p=0,0091	1,34 [1,07; 1,68] p=0,0097	20,30% [5,60%; 35,10%] p=0,0070	1,27 [0,92; 1,77] p=0,1486
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6346								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
AD Mono	75/106 (70,8%)	0,36 [0,33; 0,39]	69/109 (63,3%)	0,36 [0,36; 0,79]	1,40 [0,78; 2,48] p=0,2629	1,12 [0,92; 1,37] p=0,2479	7,90% [-5,60%; 21,50%] p=0,2506	1,27 [0,92; 1,76] p=0,1543
antidepressant plus augmentation therapy	89/123 (72,4%)	0,36 [0,33; 0,43]	77/118 (65,3%)	0,36 [0,33; 0,79]	1,61 [0,89; 2,92] p=0,1043	1,16 [0,96; 1,39] p=0,1218	9,80% [-2,30%; 22,00%] p=0,1127	1,11 [0,82; 1,51] p=0,4960
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7986								
ja	101/145 (69,7%)	0,36 [0,33; 0,39]	90/140 (64,3%)	0,36 [0,36; 0,79]	1,50 [0,86; 2,60] p=0,1537	1,15 [0,96; 1,38] p=0,1375	9,20% [-3,00%; 21,50%] p=0,1402	1,15 [0,86; 1,53] p=0,3359
nein	62/81 (76,5%)	0,39 [0,36; 0,43]	56/85 (65,9%)	0,36 [0,33; 0,43]	2,22 [0,88; 5,64] p=0,1064	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0863	14,20% [-2,30%; 30,70%] p=0,0916	1,23 [0,85; 1,76] p=0,2720
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3175								
ja	48/68 (70,6%)	0,33 [0,33; 0,79]	31/56 (55,4%)	0,79 [0,36; 0,89]	3,02 [0,99; 9,21] p=0,0302	1,43 [1,01; 2,03] p=0,0462	23,60% [1,60%; 45,60%] p=0,0359	1,46 [0,93; 2,29] p=0,1031
nein	116/161 (72,0%)	0,36 [0,36; 0,39]	115/171 (67,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,39 [0,82; 2,36] p=0,2070	1,11 [0,94; 1,30] p=0,2114	7,10% [-4,00%; 18,20%] p=0,2104	1,10 [0,85; 1,42] p=0,4799

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	178/229 (77,7%)	0,36 [0,33; 0,39]	167/227 (73,6%)	0,36 [0,36; 0,39]	1,33 [0,83; 2,12] p=0,2385	1,07 [0,96; 1,18] p=0,2364	4,80% [-3,10%; 12,80%] p=0,2332	1,15 [0,93; 1,42] p=0,2082
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2532								
männlich	71/93 (76,3%)	0,36 [0,33; 0,79]	66/86 (76,7%)	0,33 [0,33; 0,36]	1,09 [0,44; 2,68] p=0,8504	1,02 [0,84; 1,23] p=0,8487	1,40% [-13,40%; 16,30%] p=0,8485	0,97 [0,69; 1,36] p=0,8569
weiblich	107/136 (78,7%)	0,36 [0,33; 0,39]	101/141 (71,6%)	0,39 [0,36; 0,82]	1,44 [0,75; 2,78] p=0,2715	1,08 [0,94; 1,26] p=0,2791	6,10% [-4,70%; 16,90%] p=0,2705	1,27 [0,97; 1,67] p=0,0807
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,5243								
weiß	139/171 (81,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	127/163 (77,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,32 [0,73; 2,37] p=0,3511	1,05 [0,94; 1,17] p=0,3555	4,20% [-4,80%; 13,20%] p=0,3569	1,13 [0,89; 1,44] p=0,3072
schwarz	7/12 (58,3%)	0,39 [0,07; NA]	10/15 (66,7%)	0,82 [0,07; 3,45]	0,25 [0,03; 2,06] p=0,2088	0,61 [0,28; 1,31] p=0,2033	-29,20% [-69,90%; 11,50%] p=0,1592	1,12 [0,42; 3,02] p=0,8168
Asien	17/29 (58,6%)	0,39 [0,33; NA]	18/30 (60,0%)	0,79 [0,07; NA]	1,03 [0,26; 4,15] p=0,9650	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9625	0,60% [-22,40%; 23,50%] p=0,9623	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8792
andere	9/11 (81,8%)	0,36 [0,07; 3,06]	7/11 (63,6%)	0,36 [0,07; NA]	2,57 [0,24; 27,82] p=0,3610	1,38 [0,67; 2,81] p=0,3820	23,20% [-27,60%; 74,10%] p=0,3701	0,85 [0,31; 2,36] p=0,7572
unbekannt	6/6 (100,0%)	0,20 [0,07; 0,39]	5/8 (62,5%)	0,79 [0,33; NA]	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	5,03 [1,23; 20,54] p=0,0242

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0688								
18-34 Jahre	66/81 (81,5%)	0,33 [0,33; 0,39]	62/88 (70,5%)	0,49 [0,36; 0,89]	2,43 [0,92; 6,42] p=0,0803	1,20 [0,99; 1,47] p=0,0644	14,30% [-0,30%; 28,90%] p=0,0555	1,51 [1,07; 2,15] p=0,0200
35-54 Jahre	80/104 (76,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	76/105 (72,4%)	0,36 [0,33; 0,79]	1,50 [0,72; 3,15] p=0,2628	1,11 [0,92; 1,35] p=0,2792	8,10% [-6,40%; 22,60%] p=0,2758	1,08 [0,79; 1,48] p=0,6269
55+ Jahre	32/44 (72,7%)	0,43 [0,33; 0,82]	29/34 (85,3%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,75 [0,20; 15,15] p=0,5485	1,09 [0,80; 1,48] p=0,6016	6,70% [-18,00%; 31,40%] p=0,5966	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1341
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3587								
Nordamerika	47/59 (79,7%)	0,33 [0,07; 0,36]	47/65 (72,3%)	0,39 [0,33; 0,76]	1,50 [0,64; 3,51] p=0,3656	1,10 [0,89; 1,37] p=0,3606	7,60% [-8,30%; 23,40%] p=0,3507	1,41 [0,94; 2,13] p=0,0987
Europa	95/119 (79,8%)	0,39 [0,33; 0,39]	83/107 (77,6%)	0,36 [0,36; 0,79]	1,34 [0,67; 2,69] p=0,3992	1,06 [0,92; 1,22] p=0,4025	4,70% [-6,30%; 15,70%] p=0,4045	1,18 [0,88; 1,59] p=0,2648
Asien	16/26 (61,5%)	0,39 [0,33; NA]	16/27 (59,3%)	1,41 [0,07; NA]	1,03 [0,26; 4,15] p=0,9650	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9625	0,60% [-22,40%; 23,50%] p=0,9623	1,05 [0,52; 2,10] p=0,8966
Südamerika	20/25 (80,0%)	0,79 [0,33; 1,48]	21/28 (75,0%)	0,30 [0,07; 0,36]	1,21 [0,33; 4,38] p=0,7755	1,05 [0,76; 1,44] p=0,7821	3,40% [-20,30%; 27,10%] p=0,7779	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3365
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5864								
\leq Median	98/129 (76,0%)	0,36 [0,33; 0,76]	87/118 (73,7%)	0,36 [0,33; 0,76]	0,84 [0,42; 1,67] p=0,6424	0,96 [0,83; 1,12] p=0,6204	-2,90% [-14,30%; 8,60%] p=0,6209	1,08 [0,81; 1,45] p=0,5894
$>$ Median	79/97 (81,4%)	0,36 [0,33; 0,39]	80/107 (74,8%)	0,39 [0,33; 0,79]	2,04 [0,91; 4,62] p=0,0715	1,17 [0,99; 1,39] p=0,0697	12,50% [-1,20%; 26,20%] p=0,0728	1,24 [0,91; 1,69] p=0,1783
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6604								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
AD Mono	80/106 (75,5%)	0,36 [0,33; 0,39]	80/109 (73,4%)	0,36 [0,36; 0,79]	1,11 [0,59; 2,09] p=0,7469	1,03 [0,88; 1,21] p=0,7352	2,10% [-10,20%; 14,30%] p=0,7396	1,23 [0,90; 1,68] p=0,1940
antidepressant plus augmentation therapy	98/123 (79,7%)	0,36 [0,33; 0,43]	87/118 (73,7%)	0,36 [0,33; 0,79]	1,65 [0,82; 3,32] p=0,1550	1,10 [0,96; 1,27] p=0,1745	7,40% [-2,90%; 17,70%] p=0,1592	1,09 [0,82; 1,46] p=0,5383
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8102								
ja	112/145 (77,2%)	0,36 [0,33; 0,39]	102/140 (72,9%)	0,36 [0,36; 0,79]	1,56 [0,83; 2,93] p=0,1857	1,11 [0,96; 1,28] p=0,1482	7,70% [-3,00%; 18,40%] p=0,1588	1,11 [0,85; 1,45] p=0,4396
nein	65/81 (80,2%)	0,39 [0,36; 0,43]	65/85 (76,5%)	0,36 [0,33; 0,43]	1,29 [0,49; 3,36] p=0,6148	1,05 [0,87; 1,27] p=0,5977	4,10% [-11,60%; 19,70%] p=0,6096	1,18 [0,84; 1,67] p=0,3447
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4963								
ja	54/68 (79,4%)	0,33 [0,33; 0,79]	39/56 (69,6%)	0,79 [0,36; 1,45]	1,52 [0,51; 4,46] p=0,4470	1,11 [0,84; 1,46] p=0,4510	8,10% [-13,10%; 29,40%] p=0,4530	1,31 [0,87; 1,98] p=0,2011
nein	124/161 (77,0%)	0,36 [0,36; 0,39]	128/171 (74,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,06 [0,58; 1,94] p=0,8441	1,01 [0,89; 1,15] p=0,8425	1,00% [-8,70%; 10,60%] p=0,8440	1,09 [0,85; 1,39] p=0,5069

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	1/229 (0,4%)	NA [NA; NA]	5/227 (2,2%)	NA [1,05; NA]	0,26 [0,03; 2,53] p=0,2087	0,26 [0,03; 2,47] p=0,2426	-1,40% [-3,40%; 0,70%] p=0,2002	0,23 [0,03; 1,96] p=0,1771

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der QLDS um \geq 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	2/229 (0,9%)	NA [NA; NA]	6/227 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,52 [0,10; 2,70] p=0,4112	0,52 [0,11; 2,53] p=0,4193	-1,00% [-3,50%; 1,40%] p=0,4132	0,33 [0,07; 1,63] p=0,1738

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	204/227 (89,9%)	170/225 (75,6%)	2,87 [1,69; 4,86] p<0,0001	1,19 [1,09; 1,30] p<0,0001	14,30% [7,50%; 21,20%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8931					
männlich	81/92 (88,0%)	64/85 (75,3%)	2,42 [1,09; 5,38] p=0,0442	1,17 [1,01; 1,35] p=0,0322	12,70% [1,40%; 24,10%] p=0,0272
weiblich	123/135 (91,1%)	106/140 (75,7%)	3,29 [1,62; 6,67] p=0,0009	1,20 [1,08; 1,34] p=0,0007	15,40% [6,80%; 24,00%] p=0,0004
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,9677					
weiß	149/169 (88,2%)	122/161 (75,8%)	2,38 [1,32; 4,30] p=0,0050	1,16 [1,05; 1,29] p=0,0041	12,40% [4,20%; 20,60%] p=0,0031
schwarz	10/12 (83,3%)	12/15 (80,0%)	1,25 [0,17; 9,02] p=1,0000	1,04 [0,73; 1,49] p=0,8231	3,30% [-25,90%; 32,60%] p=0,8231
Asien	29/29 (100,0%)	21/30 (70,0%)	NA [NA; NA] NA	1,43 [1,13; 1,81] p=0,0028	30,00% [13,60%; 46,40%] p=0,0003
andere	11/11 (100,0%)	9/11 (81,8%)	NA [NA; NA] NA	1,22 [0,93; 1,61] p=0,1580	18,20% [-4,60%; 41,00%] p=0,1179
unbekannt	5/6 (83,3%)	6/8 (75,0%)	1,67 [0,11; 24,26] p=1,0000	1,11 [0,65; 1,90] p=0,7004	8,30% [-34,00%; 50,60%] p=0,6994
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9343					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	73/81 (90,1%)	69/87 (79,3%)	2,38 [0,97; 5,83] p=0,0828	1,14 [1,00; 1,29] p=0,0527	10,80% [0,10%; 21,50%] p=0,0478
35-54 Jahre	94/104 (90,4%)	77/104 (74,0%)	3,30 [1,50; 7,23] p=0,0033	1,22 [1,07; 1,39] p=0,0026	16,30% [6,20%; 26,50%] p=0,0016
55+ Jahre	37/42 (88,1%)	24/34 (70,6%)	3,08 [0,94; 10,14] p=0,1061	1,25 [0,98; 1,59] p=0,0749	17,50% [-0,70%; 35,70%] p=0,0591
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8172					
Nordamerika	50/59 (84,7%)	52/65 (80,0%)	1,39 [0,55; 3,54] p=0,6509	1,06 [0,90; 1,25] p=0,4877	4,70% [-8,60%; 18,10%] p=0,4866
Europa	103/117 (88,0%)	78/106 (73,6%)	2,64 [1,30; 5,35] p=0,0095	1,20 [1,05; 1,37] p=0,0079	14,40% [4,20%; 24,70%] p=0,0057
Asien	26/26 (100,0%)	18/27 (66,7%)	NA [NA; NA] NA	1,50 [1,15; 1,96] p=0,0029	33,30% [15,60%; 51,10%] p=0,0002
Südamerika	25/25 (100,0%)	22/27 (81,5%)	NA [NA; NA] NA	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0256	18,50% [3,90%; 33,20%] p=0,0132
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9022					
≤ Median	114/129 (88,4%)	86/118 (72,9%)	2,83 [1,44; 5,55] p=0,0032	1,21 [1,07; 1,38] p=0,0029	15,50% [5,70%; 25,20%] p=0,0018
> Median	90/97 (92,8%)	84/107 (78,5%)	3,52 [1,44; 8,63] p=0,0063	1,18 [1,05; 1,32] p=0,0039	14,30% [4,90%; 23,60%] p=0,0027
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9422					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	98/105 (93,3%)	84/108 (77,8%)	4,00 [1,64; 9,75] p=0,0020	1,20 [1,07; 1,34] p=0,0016	15,60% [6,40%; 24,70%] p=0,0009
AD plus Augmentationstherapie	106/122 (86,9%)	86/117 (73,5%)	2,39 [1,23; 4,65] p=0,0143	1,18 [1,04; 1,34] p=0,0109	13,40% [3,40%; 23,40%] p=0,0087
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4742					
ja	128/145 (88,3%)	110/140 (78,6%)	2,05 [1,07; 3,92] p=0,0400	1,12 [1,01; 1,25] p=0,0295	9,70% [1,10%; 18,30%] p=0,0266
nein	75/81 (92,6%)	60/85 (70,6%)	5,21 [2,01; 13,51] p=0,0004	1,31 [1,13; 1,52] p=0,0004	22,00% [10,80%; 33,20%] p=0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6371					
ja	61/68 (89,7%)	45/55 (81,8%)	1,94 [0,68; 5,48] p=0,3186	1,10 [0,95; 1,27] p=0,2239	7,90% [-4,60%; 20,40%] p=0,2159
nein	143/159 (89,9%)	125/170 (73,5%)	3,22 [1,73; 5,97] p=0,0002	1,22 [1,10; 1,36] p=0,0001	16,40% [8,30%; 24,50%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/227 (4,0%)	12/225 (5,3%)	0,73 [0,30; 1,77] p=0,6409	0,74 [0,32; 1,73] p=0,4912	-1,40% [-5,20%; 2,50%] p=0,4895
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3731					
männlich	5/92 (5,4%)	4/85 (4,7%)	1,16 [0,30; 4,49] p=1,0000	1,15 [0,32; 4,16] p=0,8256	0,70% [-5,70%; 7,20%] p=0,8250
weiblich	4/135 (3,0%)	8/140 (5,7%)	0,50 [0,15; 1,71] p=0,4132	0,52 [0,16; 1,68] p=0,2740	-2,80% [-7,50%; 2,00%] p=0,2605
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	7/169 (4,1%)	7/161 (4,3%)	0,95 [0,33; 2,77] p=1,0000	0,95 [0,34; 2,66] p=0,9261	-0,20% [-4,60%; 4,10%] p=0,9262
schwarz	0/12 (0,0%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Asien	1/29 (3,4%)	1/30 (3,3%)	1,04 [0,06; 17,38] p=1,0000	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,10% [-9,10%; 9,40%] p=0,9805
andere	1/11 (9,1%)	2/11 (18,2%)	0,45 [0,03; 5,84] p=1,0000	0,50 [0,05; 4,75] p=0,5460	-9,10% [-37,50%; 19,30%] p=0,5308
unbekannt	0/6 (0,0%)	2/8 (25,0%)	NA [NA; NA] p=0,6154	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-55,00%; 5,00%] p=0,1025
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4594					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	5/81 (6,2%)	7/87 (8,0%)	0,75 [0,23; 2,47] p=0,8673	0,77 [0,25; 2,32] p=0,6389	-1,90% [-9,60%; 5,90%] p=0,6359
35-54 Jahre	3/104 (2,9%)	5/104 (4,8%)	0,59 [0,14; 2,53] p=0,7212	0,60 [0,15; 2,45] p=0,4762	-1,90% [-7,10%; 3,30%] p=0,4703
55+ Jahre	1/42 (2,4%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3115
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3278					
Nordamerika	4/59 (6,8%)	4/65 (6,2%)	1,11 [0,26; 4,65] p=1,0000	1,10 [0,29; 4,21] p=0,8874	0,60% [-8,10%; 9,30%] p=0,8876
Europa	4/117 (3,4%)	7/106 (6,6%)	0,50 [0,14; 1,76] p=0,4317	0,52 [0,16; 1,72] p=0,2822	-3,20% [-8,90%; 2,60%] p=0,2786
Asien	1/26 (3,8%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-3,50%; 11,20%] p=0,3078
Südamerika	0/25 (0,0%)	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-3,70% [-10,80%; 3,40%] p=0,3082
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9338					
≤ Median	4/129 (3,1%)	5/118 (4,2%)	0,72 [0,19; 2,76] p=0,8889	0,73 [0,20; 2,66] p=0,6354	-1,10% [-5,80%; 3,60%] p=0,6360
> Median	5/97 (5,2%)	7/107 (6,5%)	0,78 [0,24; 2,53] p=0,9065	0,79 [0,26; 2,40] p=0,6750	-1,40% [-7,80%; 5,00%] p=0,6722
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0174					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	2/105 (1,9%)	9/108 (8,3%)	0,21 [0,05; 1,01] p=0,0653	0,23 [0,05; 1,03] p=0,0551	-6,40% [-12,30%; -0,60%] p=0,0307
AD plus Augmentationstherapie	7/122 (5,7%)	3/117 (2,6%)	2,31 [0,58; 9,17] p=0,3687	2,24 [0,59; 8,45] p=0,2347	3,20% [-1,80%; 8,20%] p=0,2156
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3105					
ja	7/145 (4,8%)	8/140 (5,7%)	0,84 [0,30; 2,37] p=0,9435	0,84 [0,31; 2,27] p=0,7378	-0,90% [-6,10%; 4,30%] p=0,7378
nein	1/81 (1,2%)	4/85 (4,7%)	0,25 [0,03; 2,31] p=0,3982	0,26 [0,03; 2,30] p=0,2268	-3,50% [-8,60%; 1,60%] p=0,1825
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2802					
ja	3/68 (4,4%)	6/55 (10,9%)	0,38 [0,09; 1,58] p=0,3046	0,40 [0,11; 1,54] p=0,1853	-6,50% [-16,10%; 3,10%] p=0,1836
nein	6/159 (3,8%)	6/170 (3,5%)	1,07 [0,34; 3,39] p=1,0000	1,07 [0,35; 3,25] p=0,9060	0,20% [-3,80%; 4,30%] p=0,9061

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/227 (6,2%)	8/225 (3,6%)	1,78 [0,73; 4,34] p=0,2837	1,73 [0,74; 4,05] p=0,2035	2,60% [-1,30%; 6,60%] p=0,1956
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6857					
männlich	5/92 (5,4%)	2/85 (2,4%)	2,39 [0,45; 12,63] p=0,5115	2,31 [0,46; 11,59] p=0,3091	3,10% [-2,60%; 8,70%] p=0,2844
weiblich	9/135 (6,7%)	6/140 (4,3%)	1,60 [0,55; 4,61] p=0,5469	1,56 [0,57; 4,25] p=0,3891	2,40% [-3,00%; 7,80%] p=0,3859
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,1385					
weiß	10/169 (5,9%)	3/161 (1,9%)	3,31 [0,89; 12,26] p=0,1035	3,18 [0,89; 11,33] p=0,0750	4,10% [-0,10%; 8,20%] p=0,0541
schwarz	1/12 (8,3%)	1/15 (6,7%)	1,27 [0,07; 22,72] p=1,0000	1,25 [0,09; 17,98] p=0,8697	1,70% [-18,40%; 21,80%] p=0,8709
Asien	3/29 (10,3%)	1/30 (3,3%)	3,35 [0,33; 34,19] p=0,5861	3,10 [0,34; 28,15] p=0,3141	7,00% [-5,80%; 19,80%] p=0,2834
andere	0/11 (0,0%)	2/11 (18,2%)	NA [NA; NA] p=0,4762	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-41,00%; 4,60%] p=0,1179
unbekannt	0/6 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6033					
18-34 Jahre	4/81 (4,9%)	1/87 (1,1%)	4,47 [0,49; 40,84] p=0,3244	4,30 [0,49; 37,64] p=0,1880	3,80% [-1,40%; 9,00%] p=0,1551
35-54 Jahre	8/104 (7,7%)	6/104 (5,8%)	1,36 [0,46; 4,07] p=0,7831	1,33 [0,48; 3,71] p=0,5815	1,90% [-4,90%; 8,70%] p=0,5797
55+ Jahre	2/42 (4,8%)	1/34 (2,9%)	1,65 [0,14; 19,01] p=1,0000	1,62 [0,15; 17,10] p=0,6887	1,80% [-6,80%; 10,40%] p=0,6777
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2834					
Nordamerika	3/59 (5,1%)	2/65 (3,1%)	1,69 [0,27; 10,47] p=0,9079	1,65 [0,29; 9,55] p=0,5746	2,00% [-5,00%; 9,00%] p=0,5742
Europa	9/117 (7,7%)	5/106 (4,7%)	1,68 [0,55; 5,19] p=0,5264	1,63 [0,56; 4,71] p=0,3664	3,00% [-3,30%; 9,30%] p=0,3541
Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410
Südamerika	0/25 (0,0%)	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-3,70% [-10,80%; 3,40%] p=0,3082
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9685					
≤ Median	6/129 (4,7%)	3/118 (2,5%)	1,87 [0,46; 7,65] p=0,5920	1,83 [0,47; 7,15] p=0,3852	2,10% [-2,50%; 6,70%] p=0,3702
> Median	8/97 (8,2%)	5/107 (4,7%)	1,83 [0,58; 5,81] p=0,4494	1,76 [0,60; 5,21] p=0,3039	3,60% [-3,20%; 10,40%] p=0,3014
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6514					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	9/105 (8,6%)	6/108 (5,6%)	1,59 [0,55; 4,65] p=0,5546	1,54 [0,57; 4,18] p=0,3942	3,00% [-3,90%; 9,90%] p=0,3902
AD plus Augmentationstherapie	5/122 (4,1%)	2/117 (1,7%)	2,46 [0,47; 12,92] p=0,4813	2,40 [0,47; 12,12] p=0,2901	2,40% [-1,80%; 6,60%] p=0,2683
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=NA					
ja	10/145 (6,9%)	8/140 (5,7%)	1,22 [0,47; 3,19] p=0,8692	1,21 [0,49; 2,97] p=0,6822	1,20% [-4,50%; 6,80%] p=0,6811
nein	4/81 (4,9%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [0,20%; 9,70%] p=0,0402
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0086					
ja	2/68 (2,9%)	5/55 (9,1%)	0,30 [0,06; 1,63] p=0,2844	0,32 [0,07; 1,60] p=0,1671	-6,10% [-14,70%; 2,40%] p=0,1607
nein	12/159 (7,5%)	3/170 (1,8%)	4,54 [1,26; 16,42] p=0,0222	4,28 [1,23; 14,88] p=0,0223	5,80% [1,20%; 10,30%] p=0,0129
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus:					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (bis zu Tag 90) (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	213/227 (93,8%)	182/225 (80,9%)	3,59 [1,91; 6,78] p<0,0001	1,16 [1,08; 1,25] p<0,0001	12,90% [6,90%; 19,00%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6925					
männlich	86/92 (93,5%)	72/85 (84,7%)	2,59 [0,94; 7,15] p=0,0998	1,10 [0,99; 1,23] p=0,0664	8,80% [-0,40%; 17,90%] p=0,0607
weiblich	127/135 (94,1%)	110/140 (78,6%)	4,33 [1,91; 9,84] p=0,0003	1,20 [1,09; 1,32] p=0,0002	15,50% [7,60%; 23,40%] p=0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,9778					
weiß	156/169 (92,3%)	131/161 (81,4%)	2,75 [1,38; 5,48] p=0,0050	1,13 [1,04; 1,24] p=0,0039	10,90% [3,70%; 18,20%] p=0,0030
schwarz	11/12 (91,7%)	12/15 (80,0%)	2,75 [0,25; 30,51] p=0,7778	1,15 [0,84; 1,55] p=0,3819	11,70% [-13,90%; 37,20%] p=0,3713
Asien	29/29 (100,0%)	22/30 (73,3%)	NA [NA; NA] NA	1,36 [1,10; 1,69] p=0,0048	26,70% [10,80%; 42,50%] p=0,0010
andere	11/11 (100,0%)	9/11 (81,8%)	NA [NA; NA] NA	1,22 [0,93; 1,61] p=0,1580	18,20% [-4,60%; 41,00%] p=0,1179
unbekannt	6/6 (100,0%)	8/8 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9659					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	77/81 (95,1%)	72/87 (82,8%)	4,01 [1,27; 12,65] p=0,0204	1,15 [1,03; 1,28] p=0,0119	12,30% [3,10%; 21,50%] p=0,0090
35-54 Jahre	99/104 (95,2%)	83/104 (79,8%)	5,01 [1,81; 13,86] p=0,0013	1,19 [1,07; 1,33] p=0,0011	15,40% [6,60%; 24,10%] p=0,0006
55+ Jahre	37/42 (88,1%)	27/34 (79,4%)	1,92 [0,55; 6,70] p=0,4730	1,11 [0,90; 1,36] p=0,3190	8,70% [-8,10%; 25,40%] p=0,3097
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8775					
Nordamerika	51/59 (86,4%)	53/65 (81,5%)	1,44 [0,55; 3,82] p=0,6217	1,06 [0,91; 1,24] p=0,4563	4,90% [-8,00%; 17,80%] p=0,4548
Europa	111/117 (94,9%)	86/106 (81,1%)	4,30 [1,66; 11,18] p=0,0025	1,17 [1,06; 1,29] p=0,0024	13,70% [5,30%; 22,20%] p=0,0014
Asien	26/26 (100,0%)	19/27 (70,4%)	NA [NA; NA] NA	1,42 [1,11; 1,82] p=0,0049	29,60% [12,40%; 46,90%] p=0,0007
Südamerika	25/25 (100,0%)	24/27 (88,9%)	NA [NA; NA] NA	1,13 [0,98; 1,29] p=0,0834	11,10% [-0,70%; 23,00%] p=0,0662
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=NA					
≤ Median	121/129 (93,8%)	92/118 (78,0%)	4,27 [1,85; 9,88] p=0,0005	1,20 [1,08; 1,34] p=0,0006	15,80% [7,30%; 24,40%] p=0,0003
> Median	92/97 (94,8%)	90/107 (84,1%)	3,48 [1,23; 9,82] p=0,0223	1,13 [1,03; 1,24] p=0,0128	10,70% [2,50%; 18,90%] p=0,0104
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8842					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	102/105 (97,1%)	89/108 (82,4%)	7,26 [2,08; 25,34] p=0,0006	1,18 [1,07; 1,29] p=0,0005	14,70% [6,90%; 22,60%] p=0,0002
AD plus Augmentationstherapie	111/122 (91,0%)	93/117 (79,5%)	2,60 [1,21; 5,60] p=0,0191	1,14 [1,03; 1,27] p=0,0139	11,50% [2,60%; 20,40%] p=0,0114
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7673					
ja	135/145 (93,1%)	115/140 (82,1%)	2,93 [1,35; 6,37] p=0,0077	1,13 [1,04; 1,24] p=0,0058	11,00% [3,40%; 18,50%] p=0,0045
nein	77/81 (95,1%)	67/85 (78,8%)	5,17 [1,67; 16,04] p=0,0034	1,21 [1,07; 1,36] p=0,0024	16,20% [6,40%; 26,10%] p=0,0013
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7378					
ja	65/68 (95,6%)	48/55 (87,3%)	3,16 [0,78; 12,85] p=0,1787	1,10 [0,98; 1,23] p=0,1148	8,30% [-1,80%; 18,40%] p=0,1055
nein	148/159 (93,1%)	134/170 (78,8%)	3,61 [1,77; 7,39] p=0,0003	1,18 [1,08; 1,29] p=0,0002	14,30% [7,00%; 21,60%] p=0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (bis zu Tag 90) (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	30/227 (13,2%)	32/225 (14,2%)	0,92 [0,54; 1,57] p=0,8617	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7559	-1,00% [-7,30%; 5,30%] p=0,7558
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5883					
männlich	11/92 (12,0%)	13/85 (15,3%)	0,75 [0,32; 1,78] p=0,6679	0,78 [0,37; 1,65] p=0,5182	-3,30% [-13,50%; 6,80%] p=0,5182
weiblich	19/135 (14,1%)	19/140 (13,6%)	1,04 [0,53; 2,07] p=1,0000	1,04 [0,57; 1,87] p=0,9039	0,50% [-7,70%; 8,70%] p=0,9039
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,6144					
weiß	23/169 (13,6%)	21/161 (13,0%)	1,05 [0,56; 1,98] p=1,0000	1,04 [0,60; 1,81] p=0,8798	0,60% [-6,80%; 7,90%] p=0,8798
schwarz	0/12 (0,0%)	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-19,30%; 6,00%] p=0,3006
Asien	4/29 (13,8%)	3/30 (10,0%)	1,44 [0,29; 7,08] p=0,9609	1,38 [0,34; 5,63] p=0,6542	3,80% [-12,70%; 20,30%] p=0,6526
andere	2/11 (18,2%)	3/11 (27,3%)	0,59 [0,08; 4,50] p=1,0000	0,67 [0,14; 3,24] p=0,6154	-9,10% [-43,90%; 25,70%] p=0,6088
unbekannt	1/6 (16,7%)	4/8 (50,0%)	0,20 [0,02; 2,58] p=0,4755	0,33 [0,05; 2,27] p=0,2618	-33,30% [-79,00%; 12,40%] p=0,1529
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8409					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	12/81 (14,8%)	16/87 (18,4%)	0,77 [0,34; 1,75] p=0,6802	0,81 [0,41; 1,60] p=0,5359	-3,60% [-14,80%; 7,70%] p=0,5326
35-54 Jahre	12/104 (11,5%)	12/104 (11,5%)	1,00 [0,43; 2,34] p=1,0000	1,00 [0,47; 2,12] p=1,0000	0,00% [-8,70%; 8,70%] p=1,0000
55+ Jahre	6/42 (14,3%)	4/34 (11,8%)	1,25 [0,32; 4,84] p=1,0000	1,21 [0,37; 3,96] p=0,7474	2,50% [-12,60%; 17,70%] p=0,7442
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4662					
Nordamerika	7/59 (11,9%)	12/65 (18,5%)	0,59 [0,22; 1,63] p=0,4434	0,64 [0,27; 1,52] p=0,3153	-6,60% [-19,10%; 5,90%] p=0,3022
Europa	18/117 (15,4%)	13/106 (12,3%)	1,30 [0,60; 2,80] p=0,6339	1,25 [0,65; 2,43] p=0,5029	3,10% [-5,90%; 12,20%] p=0,4987
Asien	3/26 (11,5%)	2/27 (7,4%)	1,63 [0,25; 10,65] p=0,9632	1,56 [0,28; 8,58] p=0,6107	4,10% [-11,60%; 19,90%] p=0,6074
Südamerika	2/25 (8,0%)	5/27 (18,5%)	0,38 [0,07; 2,18] p=0,4860	0,43 [0,09; 2,03] p=0,2876	-10,50% [-28,60%; 7,60%] p=0,2548
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8739					
≤ Median	17/129 (13,2%)	16/118 (13,6%)	0,97 [0,46; 2,01] p=1,0000	0,97 [0,51; 1,83] p=0,9299	-0,40% [-8,90%; 8,10%] p=0,9300
> Median	13/97 (13,4%)	16/107 (15,0%)	0,88 [0,40; 1,94] p=0,9096	0,90 [0,45; 1,77] p=0,7516	-1,60% [-11,10%; 8,00%] p=0,7508
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1576					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	11/105 (10,5%)	18/108 (16,7%)	0,59 [0,26; 1,31] p=0,2636	0,63 [0,31; 1,27] p=0,1938	-6,20% [-15,30%; 3,00%] p=0,1848
AD plus Augmentationstherapie	19/122 (15,6%)	14/117 (12,0%)	1,36 [0,65; 2,85] p=0,5357	1,30 [0,68; 2,47] p=0,4211	3,60% [-5,10%; 12,30%] p=0,4172
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5112					
ja	21/145 (14,5%)	25/140 (17,9%)	0,78 [0,41; 1,47] p=0,5399	0,81 [0,48; 1,38] p=0,4400	-3,40% [-11,90%; 5,20%] p=0,4391
nein	8/81 (9,9%)	7/85 (8,2%)	1,22 [0,42; 3,54] p=0,9210	1,20 [0,46; 3,16] p=0,7128	1,60% [-7,10%; 10,40%] p=0,7128
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5831					
ja	15/68 (22,1%)	16/55 (29,1%)	0,69 [0,30; 1,56] p=0,4930	0,76 [0,41; 1,39] p=0,3725	-7,00% [-22,60%; 8,50%] p=0,3748
nein	15/159 (9,4%)	16/170 (9,4%)	1,00 [0,48; 2,10] p=1,0000	1,00 [0,51; 1,96] p=0,9945	0,00% [-6,30%; 6,30%] p=0,9945

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (bis zu Tag 90) (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/227 (6,2%)	8/225 (3,6%)	1,78 [0,73; 4,34] p=0,2837	1,73 [0,74; 4,05] p=0,2035	2,60% [-1,30%; 6,60%] p=0,1956
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6857					
männlich	5/92 (5,4%)	2/85 (2,4%)	2,39 [0,45; 12,63] p=0,5115	2,31 [0,46; 11,59] p=0,3091	3,10% [-2,60%; 8,70%] p=0,2844
weiblich	9/135 (6,7%)	6/140 (4,3%)	1,60 [0,55; 4,61] p=0,5469	1,56 [0,57; 4,25] p=0,3891	2,40% [-3,00%; 7,80%] p=0,3859
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,1385					
weiß	10/169 (5,9%)	3/161 (1,9%)	3,31 [0,89; 12,26] p=0,1035	3,18 [0,89; 11,33] p=0,0750	4,10% [-0,10%; 8,20%] p=0,0541
schwarz	1/12 (8,3%)	1/15 (6,7%)	1,27 [0,07; 22,72] p=1,0000	1,25 [0,09; 17,98] p=0,8697	1,70% [-18,40%; 21,80%] p=0,8709
Asien	3/29 (10,3%)	1/30 (3,3%)	3,35 [0,33; 34,19] p=0,5861	3,10 [0,34; 28,15] p=0,3141	7,00% [-5,80%; 19,80%] p=0,2834
andere	0/11 (0,0%)	2/11 (18,2%)	NA [NA; NA] p=0,4762	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-41,00%; 4,60%] p=0,1179
unbekannt	0/6 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6033					
18-34 Jahre	4/81 (4,9%)	1/87 (1,1%)	4,47 [0,49; 40,84] p=0,3244	4,30 [0,49; 37,64] p=0,1880	3,80% [-1,40%; 9,00%] p=0,1551
35-54 Jahre	8/104 (7,7%)	6/104 (5,8%)	1,36 [0,46; 4,07] p=0,7831	1,33 [0,48; 3,71] p=0,5815	1,90% [-4,90%; 8,70%] p=0,5797
55+ Jahre	2/42 (4,8%)	1/34 (2,9%)	1,65 [0,14; 19,01] p=1,0000	1,62 [0,15; 17,10] p=0,6887	1,80% [-6,80%; 10,40%] p=0,6777
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2834					
Nordamerika	3/59 (5,1%)	2/65 (3,1%)	1,69 [0,27; 10,47] p=0,9079	1,65 [0,29; 9,55] p=0,5746	2,00% [-5,00%; 9,00%] p=0,5742
Europa	9/117 (7,7%)	5/106 (4,7%)	1,68 [0,55; 5,19] p=0,5264	1,63 [0,56; 4,71] p=0,3664	3,00% [-3,30%; 9,30%] p=0,3541
Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410
Südamerika	0/25 (0,0%)	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-3,70% [-10,80%; 3,40%] p=0,3082
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9685					
≤ Median	6/129 (4,7%)	3/118 (2,5%)	1,87 [0,46; 7,65] p=0,5920	1,83 [0,47; 7,15] p=0,3852	2,10% [-2,50%; 6,70%] p=0,3702
> Median	8/97 (8,2%)	5/107 (4,7%)	1,83 [0,58; 5,81] p=0,4494	1,76 [0,60; 5,21] p=0,3039	3,60% [-3,20%; 10,40%] p=0,3014
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6514					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	9/105 (8,6%)	6/108 (5,6%)	1,59 [0,55; 4,65] p=0,5546	1,54 [0,57; 4,18] p=0,3942	3,00% [-3,90%; 9,90%] p=0,3902
AD plus Augmentationstherapie	5/122 (4,1%)	2/117 (1,7%)	2,46 [0,47; 12,92] p=0,4813	2,40 [0,47; 12,12] p=0,2901	2,40% [-1,80%; 6,60%] p=0,2683
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=NA					
ja	10/145 (6,9%)	8/140 (5,7%)	1,22 [0,47; 3,19] p=0,8692	1,21 [0,49; 2,97] p=0,6822	1,20% [-4,50%; 6,80%] p=0,6811
nein	4/81 (4,9%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [0,20%; 9,70%] p=0,0402
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0086					
ja	2/68 (2,9%)	5/55 (9,1%)	0,30 [0,06; 1,63] p=0,2844	0,32 [0,07; 1,60] p=0,1671	-6,10% [-14,70%; 2,40%] p=0,1607
nein	12/159 (7,5%)	3/170 (1,8%)	4,54 [1,26; 16,42] p=0,0222	4,28 [1,23; 14,88] p=0,0223	5,80% [1,20%; 10,30%] p=0,0129

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	102/190 (53,7%)	94/185 (50,8%)	1,12 [0,75; 1,68] p=0,6502	1,06 [0,87; 1,28] p=0,5779	2,90% [-7,20%; 13,00%] p=0,5774
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7503					
männlich	39/76 (51,3%)	36/70 (51,4%)	1,00 [0,52; 1,91] p=1,0000	1,00 [0,73; 1,37] p=0,9891	-0,10% [-16,30%; 16,10%] p=0,9891
weiblich	63/114 (55,3%)	58/115 (50,4%)	1,21 [0,72; 2,04] p=0,5490	1,10 [0,86; 1,40] p=0,4648	4,80% [-8,10%; 17,70%] p=0,4637
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,6107					
weiß	71/138 (51,4%)	67/131 (51,1%)	1,01 [0,63; 1,63] p=1,0000	1,01 [0,80; 1,27] p=0,9602	0,30% [-11,60%; 12,30%] p=0,9602
schwarz	7/11 (63,6%)	4/12 (33,3%)	3,50 [0,63; 19,50] p=0,3009	1,91 [0,76; 4,77] p=0,1667	30,30% [-8,70%; 69,30%] p=0,1276
Asien	14/25 (56,0%)	12/27 (44,4%)	1,59 [0,53; 4,76] p=0,5793	1,26 [0,73; 2,18] p=0,4071	11,60% [-15,50%; 38,60%] p=0,4018
andere	7/10 (70,0%)	4/8 (50,0%)	2,33 [0,34; 16,18] p=0,7044	1,40 [0,63; 3,13] p=0,4115	20,00% [-24,80%; 64,80%] p=0,3816
unbekannt	3/6 (50,0%)	7/7 (100,0%)	NA [NA; NA] p=0,1399	0,50 [0,22; 1,11] p=0,0895	-50,00% [-90,00%; -10,00%] p=0,0143
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5035					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	40/68 (58,8%)	40/71 (56,3%)	1,11 [0,56; 2,17] p=0,9010	1,04 [0,78; 1,39] p=0,7669	2,50% [-13,90%; 18,90%] p=0,7668
35-54 Jahre	45/84 (53,6%)	37/85 (43,5%)	1,50 [0,82; 2,75] p=0,2492	1,23 [0,90; 1,68] p=0,1943	10,00% [-5,00%; 25,00%] p=0,1893
55+ Jahre	17/38 (44,7%)	17/29 (58,6%)	0,57 [0,22; 1,52] p=0,3793	0,76 [0,48; 1,22] p=0,2569	-13,90% [-37,80%; 10,00%] p=0,2549
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6023					
Nordamerika	23/49 (46,9%)	29/48 (60,4%)	0,58 [0,26; 1,30] p=0,2596	0,78 [0,53; 1,13] p=0,1877	-13,50% [-33,10%; 6,20%] p=0,1791
Europa	47/94 (50,0%)	39/88 (44,3%)	1,26 [0,70; 2,25] p=0,5363	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4447	5,70% [-8,80%; 20,20%] p=0,4421
Asien	12/23 (52,2%)	11/25 (44,0%)	1,39 [0,45; 4,33] p=0,7820	1,19 [0,66; 2,14] p=0,5717	8,20% [-20,00%; 36,40%] p=0,5700
Südamerika	20/24 (83,3%)	15/24 (62,5%)	3,00 [0,77; 11,63] p=0,1930	1,33 [0,93; 1,91] p=0,1151	20,80% [-3,60%; 45,30%] p=0,0948
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2890					
≤ Median	65/110 (59,1%)	47/96 (49,0%)	1,51 [0,87; 2,62] p=0,1880	1,21 [0,93; 1,56] p=0,1509	10,10% [-3,40%; 23,70%] p=0,1436
> Median	37/79 (46,8%)	47/89 (52,8%)	0,79 [0,43; 1,44] p=0,5365	0,89 [0,65; 1,20] p=0,4423	-6,00% [-21,10%; 9,10%] p=0,4388
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6696					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	49/87 (56,3%)	46/92 (50,0%)	1,29 [0,72; 2,32] p=0,4858	1,13 [0,86; 1,48] p=0,3973	6,30% [-8,30%; 20,90%] p=0,3959
AD plus Augmentationstherapie	53/103 (51,5%)	48/93 (51,6%)	0,99 [0,57; 1,74] p=1,0000	1,00 [0,76; 1,31] p=0,9825	-0,20% [-14,20%; 13,90%] p=0,9825
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5751					
ja	67/120 (55,8%)	58/116 (50,0%)	1,26 [0,76; 2,11] p=0,4431	1,12 [0,88; 1,42] p=0,3710	5,80% [-6,90%; 18,60%] p=0,3686
nein	34/69 (49,3%)	36/69 (52,2%)	0,89 [0,46; 1,74] p=0,8649	0,94 [0,68; 1,31] p=0,7336	-2,90% [-19,60%; 13,80%] p=0,7333
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0953					
ja	42/60 (70,0%)	20/43 (46,5%)	2,68 [1,19; 6,06] p=0,0280	1,51 [1,05; 2,16] p=0,0264	23,50% [4,60%; 42,40%] p=0,0148
nein	60/130 (46,2%)	74/142 (52,1%)	0,79 [0,49; 1,27] p=0,3896	0,89 [0,69; 1,13] p=0,3285	-6,00% [-17,80%; 5,90%] p=0,3252

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	22/190 (11,6%)	22/185 (11,9%)	0,97 [0,52; 1,82] p=1,0000	0,97 [0,56; 1,70] p=0,9250	-0,30% [-6,80%; 6,20%] p=0,9250
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2717					
männlich	6/76 (7,9%)	9/70 (12,9%)	0,58 [0,20; 1,73] p=0,4756	0,61 [0,23; 1,64] p=0,3297	-5,00% [-14,90%; 4,90%] p=0,3264
weiblich	16/114 (14,0%)	13/115 (11,3%)	1,28 [0,59; 2,80] p=0,6731	1,24 [0,63; 2,46] p=0,5355	2,70% [-5,90%; 11,30%] p=0,5342
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,7441					
weiß	16/138 (11,6%)	16/131 (12,2%)	0,94 [0,45; 1,97] p=1,0000	0,95 [0,50; 1,82] p=0,8753	-0,60% [-8,40%; 7,10%] p=0,8754
schwarz	0/11 (0,0%)	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-24,00%; 7,30%] p=0,2963
Asien	3/25 (12,0%)	2/27 (7,4%)	1,70 [0,26; 11,16] p=0,9250	1,62 [0,29; 8,91] p=0,5791	4,60% [-11,50%; 20,70%] p=0,5766
andere	2/10 (20,0%)	1/8 (12,5%)	1,75 [0,13; 23,70] p=1,0000	1,60 [0,17; 14,63] p=0,6772	7,50% [-26,30%; 41,30%] p=0,6633
unbekannt	1/6 (16,7%)	2/7 (28,6%)	0,50 [0,03; 7,45] p=1,0000	0,58 [0,07; 4,95] p=0,6213	-11,90% [-56,70%; 32,90%] p=0,6027
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7322					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	8/68 (11,8%)	11/71 (15,5%)	0,73 [0,27; 1,93] p=0,6963	0,76 [0,33; 1,77] p=0,5245	-3,70% [-15,10%; 7,70%] p=0,5208
35-54 Jahre	9/84 (10,7%)	7/85 (8,2%)	1,34 [0,47; 3,77] p=0,7743	1,30 [0,51; 3,33] p=0,5834	2,50% [-6,30%; 11,30%] p=0,5820
55+ Jahre	5/38 (13,2%)	4/29 (13,8%)	0,95 [0,23; 3,89] p=1,0000	0,95 [0,28; 3,24] p=0,9398	-0,60% [-17,20%; 15,90%] p=0,9399
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1956					
Nordamerika	4/49 (8,2%)	9/48 (18,8%)	0,39 [0,11; 1,35] p=0,2171	0,44 [0,14; 1,32] p=0,1415	-10,60% [-24,00%; 2,90%] p=0,1227
Europa	14/94 (14,9%)	7/88 (8,0%)	2,03 [0,78; 5,28] p=0,2169	1,87 [0,79; 4,42] p=0,1526	6,90% [-2,20%; 16,10%] p=0,1373
Asien	2/23 (8,7%)	2/25 (8,0%)	1,10 [0,14; 8,48] p=1,0000	1,09 [0,17; 7,10] p=0,9306	0,70% [-15,00%; 16,40%] p=0,9307
Südamerika	2/24 (8,3%)	4/24 (16,7%)	0,45 [0,07; 2,76] p=0,6662	0,50 [0,10; 2,48] p=0,3959	-8,30% [-26,90%; 10,20%] p=0,3789
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8532					
≤ Median	13/110 (11,8%)	11/96 (11,5%)	1,04 [0,44; 2,43] p=1,0000	1,03 [0,48; 2,19] p=0,9360	0,40% [-8,40%; 9,10%] p=0,9359
> Median	9/79 (11,4%)	11/89 (12,4%)	0,91 [0,36; 2,33] p=1,0000	0,92 [0,40; 2,11] p=0,8469	-1,00% [-10,80%; 8,80%] p=0,8465
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7299					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	9/87 (10,3%)	11/92 (12,0%)	0,85 [0,33; 2,16] p=0,9182	0,87 [0,38; 1,99] p=0,7326	-1,60% [-10,80%; 7,60%] p=0,7317
AD plus Augmentationstherapie	13/103 (12,6%)	11/93 (11,8%)	1,08 [0,46; 2,54] p=1,0000	1,07 [0,50; 2,26] p=0,8657	0,80% [-8,40%; 10,00%] p=0,8654
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2722					
ja	15/120 (12,5%)	18/116 (15,5%)	0,78 [0,37; 1,63] p=0,6310	0,81 [0,43; 1,52] p=0,5051	-3,00% [-11,90%; 5,80%] p=0,5043
nein	7/69 (10,1%)	4/69 (5,8%)	1,83 [0,51; 6,58] p=0,5316	1,75 [0,54; 5,71] p=0,3535	4,30% [-4,70%; 13,40%] p=0,3442
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6927					
ja	12/60 (20,0%)	11/43 (25,6%)	0,73 [0,29; 1,85] p=0,6628	0,78 [0,38; 1,60] p=0,5018	-5,60% [-22,10%; 10,90%] p=0,5075
nein	10/130 (7,7%)	11/142 (7,7%)	0,99 [0,41; 2,42] p=1,0000	0,99 [0,44; 2,26] p=0,9867	-0,10% [-6,40%; 6,30%] p=0,9867

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	163/227 (71,8%)	101/225 (44,9%)	3,13 [2,12; 4,62] p<0,0001	1,60 [1,35; 1,89] p<0,0001	26,90% [18,20%; 35,70%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3579					
männlich	63/92 (68,5%)	42/85 (49,4%)	2,22 [1,21; 4,10] p=0,0101	1,39 [1,07; 1,79] p=0,0124	19,10% [4,80%; 33,30%] p=0,0087
weiblich	100/135 (74,1%)	59/140 (42,1%)	3,92 [2,35; 6,54] p<0,0001	1,76 [1,41; 2,19] p<0,0001	31,90% [20,90%; 43,00%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8213					
weiß	118/169 (69,8%)	75/161 (46,6%)	2,65 [1,69; 4,17] p<0,0001	1,50 [1,24; 1,82] p<0,0001	23,20% [12,90%; 33,60%] p<0,0001
schwarz	7/12 (58,3%)	4/15 (26,7%)	3,85 [0,76; 19,47] p=0,1025	2,19 [0,83; 5,75] p=0,1122	31,70% [-4,10%; 67,40%] p=0,0826
Asien	24/29 (82,8%)	12/30 (40,0%)	7,20 [2,15; 24,12] p=0,0008	2,07 [1,29; 3,31] p=0,0024	42,80% [20,50%; 65,00%] p=0,0002
andere	10/11 (90,9%)	5/11 (45,5%)	12,00 [1,12; 128,84] p=0,0253	2,00 [1,02; 3,92] p=0,0438	45,50% [11,50%; 79,40%] p=0,0087

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	4/6 (66,7%)	5/8 (62,5%)	1,20 [0,13; 11,05] p=0,8767	1,07 [0,49; 2,33] p=0,8712	4,20% [-46,30%; 54,60%] p=0,8715
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4132					
18-34 Jahre	56/81 (69,1%)	37/87 (42,5%)	3,03 [1,60; 5,71] p=0,0005	1,63 [1,22; 2,16] p=0,0008	26,60% [12,10%; 41,10%] p=0,0003
35-54 Jahre	75/104 (72,1%)	53/104 (51,0%)	2,49 [1,40; 4,43] p=0,0018	1,42 [1,13; 1,77] p=0,0023	21,20% [8,20%; 34,10%] p=0,0013
55+ Jahre	32/42 (76,2%)	11/34 (32,4%)	6,69 [2,44; 18,37] p=0,0001	2,35 [1,41; 3,94] p=0,0011	43,80% [23,50%; 64,20%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4166					
Nordamerika	34/59 (57,6%)	29/65 (44,6%)	1,69 [0,83; 3,44] p=0,1494	1,29 [0,91; 1,83] p=0,1497	13,00% [-4,50%; 30,50%] p=0,1442
Europa	84/117 (71,8%)	51/106 (48,1%)	2,75 [1,58; 4,78] p=0,0003	1,49 [1,19; 1,87] p=0,0006	23,70% [11,20%; 36,20%] p=0,0002
Asien	22/26 (84,6%)	9/27 (33,3%)	11,00 [2,90; 41,69] p=0,0002	2,54 [1,45; 4,44] p=0,0011	51,30% [28,70%; 73,80%] p<0,0001
Südamerika	23/25 (92,0%)	12/27 (44,4%)	14,38 [2,81; 73,53] p=0,0003	2,07 [1,34; 3,21] p=0,0011	47,60% [26,00%; 69,10%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4883					
≤ Median	89/129 (69,0%)	46/118 (39,0%)	3,48 [2,06; 5,89] p<0,0001	1,77 [1,37; 2,28] p<0,0001	30,00% [18,10%; 41,90%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
> Median	74/97 (76,3%)	55/107 (51,4%)	3,04 [1,67; 5,55] p=0,0002	1,48 [1,20; 1,84] p=0,0003	24,90% [12,20%; 37,60%] p=0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7146					
AD Mono	80/105 (76,2%)	49/108 (45,4%)	3,85 [2,14; 6,93] p<0,0001	1,68 [1,33; 2,12] p<0,0001	30,80% [18,40%; 43,30%] p<0,0001
AD plus Augmentationstherapie	83/122 (68,0%)	52/117 (44,4%)	2,66 [1,57; 4,51] p=0,0002	1,53 [1,21; 1,94] p=0,0004	23,60% [11,40%; 35,80%] p=0,0002
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1507					
ja	98/145 (67,6%)	68/140 (48,6%)	2,21 [1,37; 3,57] p=0,0012	1,39 [1,13; 1,71] p=0,0015	19,00% [7,80%; 30,30%] p=0,0009
nein	64/81 (79,0%)	33/85 (38,8%)	5,93 [2,98; 11,83] p<0,0001	2,04 [1,52; 2,72] p<0,0001	40,20% [26,60%; 53,80%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2509					
ja	47/68 (69,1%)	30/55 (54,5%)	1,87 [0,89; 3,91] p=0,0981	1,27 [0,95; 1,69] p=0,1082	14,60% [-2,60%; 31,70%] p=0,0956
nein	116/159 (73,0%)	71/170 (41,8%)	3,76 [2,36; 5,98] p<0,0001	1,75 [1,43; 2,14] p<0,0001	31,20% [21,10%; 41,30%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Schwindelgefühl

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Schwindelgefühl	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	87/227 (38,3%)	31/225 (13,8%)	3,89 [2,45; 6,19] p<0,0001	2,78 [1,93; 4,01] p<0,0001	24,50% [16,80%; 32,30%] p<0,0001	NA
	Geschlecht	männlich	31/92 (33,7%)	13/85 (15,3%)	2,81 [1,35; 5,85] p=0,0048	2,20 [1,24; 3,92] p=0,0073	18,40% [6,10%; 30,70%] p=0,0034	0,3746
		weiblich	56/135 (41,5%)	18/140 (12,9%)	4,80 [2,63; 8,77] p<0,0001	3,23 [2,01; 5,19] p<0,0001	28,60% [18,60%; 38,60%] p<0,0001	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	64/169 (37,9%)	20/161 (12,4%)	4,30 [2,45; 7,54] p<0,0001	3,05 [1,94; 4,80] p<0,0001	25,40% [16,50%; 34,40%] p<0,0001	0,7778
		schwarz	4/12 (33,3%)	3/15 (20,0%)	2,00 [0,35; 11,44] p=0,4408	1,67 [0,46; 6,06] p=0,4377	13,30% [-20,20%; 46,80%] p=0,4351	NA
		Asien	12/29 (41,4%)	6/30 (20,0%)	2,82 [0,88; 9,01] p=0,0771	2,07 [0,90; 4,78] p=0,0885	21,40% [-1,60%; 44,30%] p=0,0677	NA
		andere	6/11 (54,5%)	1/11 (9,1%)	12,00 [1,12; 128,84] p=0,0253	6,00 [0,86; 41,96] p=0,0710	45,50% [11,50%; 79,40%] p=0,0087	NA
		unbekannt	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)	1,40 [0,07; 28,12] p=0,8317	1,33 [0,10; 17,28] p=0,8258	4,20% [-33,40%; 41,80%] p=0,8281	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
	Alter	18-34 Jahre	32/81 (39,5%)	14/87 (16,1%)	3,41 [1,65; 7,03] p=0,0007	2,46 [1,42; 4,26] p=0,0014	23,40% [10,30%; 36,60%] p=0,0005	0,8155
		35-54 Jahre	36/104 (34,6%)	11/104 (10,6%)	4,48 [2,13; 9,42] p<0,0001	3,27 [1,76; 6,07] p=0,0002	24,00% [13,20%; 34,90%] p<0,0001	NA
		55+ Jahre	19/42 (45,2%)	6/34 (17,6%)	3,86 [1,32; 11,25] p=0,0114	2,56 [1,15; 5,70] p=0,0209	27,60% [7,80%; 47,40%] p=0,0062	NA
	Geographische Region	Nordamerika	20/59 (33,9%)	12/65 (18,5%)	2,26 [0,99; 5,18] p=0,0507	1,84 [0,98; 3,42] p=0,0559	15,40% [0,10%; 30,80%] p=0,0483	0,5121
		Europa	41/117 (35,0%)	10/106 (9,4%)	5,18 [2,44; 11,01] p<0,0001	3,71 [1,96; 7,04] p<0,0001	25,60% [15,30%; 35,90%] p<0,0001	NA
		Asien	12/26 (46,2%)	5/27 (18,5%)	3,77 [1,09; 13,03] p=0,0328	2,49 [1,02; 6,09] p=0,0452	27,60% [3,50%; 51,80%] p=0,0247	NA
		Südamerika	14/25 (56,0%)	4/27 (14,8%)	7,32 [1,95; 27,48] p=0,0020	3,78 [1,43; 9,96] p=0,0071	41,20% [17,60%; 64,80%] p=0,0006	NA
	MADRS	≤ Median	44/129 (34,1%)	12/118 (10,2%)	4,57 [2,27; 9,20] p<0,0001	3,35 [1,86; 6,04] p<0,0001	23,90% [14,10%; 33,80%] p<0,0001	0,4864
		> Median	43/97 (44,3%)	19/107 (17,8%)	3,69 [1,95; 6,98] p<0,0001	2,50 [1,57; 3,97] p=0,0001	26,60% [14,30%; 38,80%] p<0,0001	NA
	AD Behandlung	AD Mono	38/105 (36,2%)	14/108 (13,0%)	3,81 [1,91; 7,58] p<0,0001	2,79 [1,61; 4,84] p=0,0003	23,20% [12,10%; 34,40%] p<0,0001	0,9811

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
		AD plus Augmentationstherapie	49/122 (40,2%)	17/117 (14,5%)	3,95 [2,11; 7,40] p<0,0001	2,76 [1,69; 4,51] p<0,0001	25,60% [14,80%; 36,40%] p<0,0001	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	49/145 (33,8%)	21/140 (15,0%)	2,89 [1,62; 5,15] p=0,0002	2,25 [1,43; 3,55] p=0,0005	18,80% [9,10%; 28,50%] p=0,0001	0,1882
		nein	38/81 (46,9%)	10/85 (11,8%)	6,63 [3,00; 14,62] p<0,0001	3,99 [2,13; 7,46] p<0,0001	35,10% [22,30%; 48,00%] p<0,0001	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	24/68 (35,3%)	9/55 (16,4%)	2,79 [1,17; 6,66] p=0,0190	2,16 [1,09; 4,25] p=0,0264	18,90% [3,90%; 33,90%] p=0,0133	0,4546
		nein	63/159 (39,6%)	22/170 (12,9%)	4,41 [2,55; 7,65] p<0,0001	3,06 [1,98; 4,73] p<0,0001	26,70% [17,60%; 35,80%] p<0,0001	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Somnolenz

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert		
Somnolenz	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	47/227 (20,7%)	23/225 (10,2%)	2,29 [1,34; 3,93] p=0,0021	2,03 [1,27; 3,22] p=0,0028	10,50% [3,90%; 17,10%] p=0,0018	NA
	Geschlecht	männlich	16/92 (17,4%)	12/85 (14,1%)	1,28 [0,57; 2,89] p=0,5521	1,23 [0,62; 2,45] p=0,5524	3,30% [-7,40%; 14,00%] p=0,5492	0,0947
		weiblich	31/135 (23,0%)	11/140 (7,9%)	3,50 [1,68; 7,29] p=0,0005	2,92 [1,53; 5,58] p=0,0011	15,10% [6,70%; 23,50%] p=0,0004	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	37/169 (21,9%)	17/161 (10,6%)	2,37 [1,28; 4,42] p=0,0055	2,07 [1,22; 3,53] p=0,0072	11,30% [3,50%; 19,20%] p=0,0046	0,0888
		schwarz	2/12 (16,7%)	1/15 (6,7%)	2,80 [0,22; 35,29] p=0,4201	2,50 [0,26; 24,38] p=0,4303	10,00% [-14,60%; 34,60%] p=0,4251	NA
		Asien	5/29 (17,2%)	2/30 (6,7%)	2,92 [0,52; 16,42] p=0,2131	2,59 [0,54; 12,29] p=0,2321	10,60% [-5,80%; 27,00%] p=0,2061	NA
		andere	3/11 (27,3%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,30% [1,00%; 53,60%] p=0,0423	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-37,50% [-71,00%; -4,00%] p=0,0285	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
	Alter	18-34 Jahre	15/81 (18,5%)	11/87 (12,6%)	1,57 [0,67; 3,66] p=0,2942	1,46 [0,72; 3,00] p=0,2967	5,90% [-5,10%; 16,80%] p=0,2939	0,2035
		35-54 Jahre	22/104 (21,2%)	11/104 (10,6%)	2,27 [1,04; 4,96] p=0,0373	2,00 [1,02; 3,91] p=0,0428	10,60% [0,80%; 20,40%] p=0,0349	NA
		55+ Jahre	10/42 (23,8%)	1/34 (2,9%)	10,31 [1,25; 85,26] p=0,0106	8,10 [1,09; 60,13] p=0,0409	20,90% [6,80%; 34,90%] p=0,0037	NA
	Geographische Region	Nordamerika	4/59 (6,8%)	6/65 (9,2%)	0,72 [0,19; 2,67] p=0,6181	0,73 [0,22; 2,48] p=0,6186	-2,50% [-12,00%; 7,10%] p=0,6139	0,2938
		Europa	30/117 (25,6%)	13/106 (12,3%)	2,47 [1,21; 5,03] p=0,0116	2,09 [1,15; 3,79] p=0,0152	13,40% [3,30%; 23,50%] p=0,0093	NA
		Asien	5/26 (19,2%)	1/27 (3,7%)	6,19 [0,67; 57,15] p=0,0773	5,19 [0,65; 41,50] p=0,1203	15,50% [-1,20%; 32,30%] p=0,0691	NA
		Südamerika	8/25 (32,0%)	3/27 (11,1%)	3,76 [0,87; 16,29] p=0,0680	2,88 [0,86; 9,66] p=0,0867	20,90% [-0,90%; 42,70%] p=0,0603	NA
	MADRS	≤ Median	26/129 (20,2%)	14/118 (11,9%)	1,88 [0,93; 3,79] p=0,0779	1,70 [0,93; 3,09] p=0,0834	8,30% [-0,80%; 17,30%] p=0,0727	0,4204
		> Median	21/97 (21,6%)	9/107 (8,4%)	3,01 [1,30; 6,94] p=0,0078	2,57 [1,24; 5,35] p=0,0112	13,20% [3,50%; 23,00%] p=0,0077	NA
	AD Behandlung	AD Mono	19/105 (18,1%)	15/108 (13,9%)	1,37 [0,66; 2,86] p=0,4031	1,30 [0,70; 2,43] p=0,4040	4,20% [-5,60%; 14,00%] p=0,4020	0,0683

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert		
		AD plus Augmentationstherapie	28/122 (23,0%)	8/117 (6,8%)	4,06 [1,76; 9,33] p=0,0005	3,36 [1,60; 7,06] p=0,0014	16,10% [7,40%; 24,90%] p=0,0003	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	29/145 (20,0%)	13/140 (9,3%)	2,44 [1,21; 4,92] p=0,0109	2,15 [1,17; 3,97] p=0,0139	10,70% [2,60%; 18,80%] p=0,0095	0,7996
		nein	18/81 (22,2%)	10/85 (11,8%)	2,14 [0,92; 4,98] p=0,0730	1,89 [0,93; 3,84] p=0,0794	10,50% [-0,90%; 21,80%] p=0,0710	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	13/68 (19,1%)	6/55 (10,9%)	1,93 [0,68; 5,47] p=0,2123	1,75 [0,71; 4,31] p=0,2216	8,20% [-4,30%; 20,70%] p=0,1966	0,7313
		nein	34/159 (21,4%)	17/170 (10,0%)	2,45 [1,31; 4,59] p=0,0044	2,14 [1,25; 3,67] p=0,0059	11,40% [3,60%; 19,20%] p=0,0043	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Geschmacksstörung

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Geschmacksstörung	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	45/227 (19,8%)	29/225 (12,9%)	1,67 [1,01; 2,78] p=0,0466	1,54 [1,00; 2,36] p=0,0491	6,90% [0,10%; 13,70%] p=0,0452	NA
	Geschlecht	männlich	17/92 (18,5%)	11/85 (12,9%)	1,52 [0,67; 3,47] p=0,3146	1,43 [0,71; 2,87] p=0,3177	5,50% [-5,10%; 16,20%] p=0,3090	0,8039
		weiblich	28/135 (20,7%)	18/140 (12,9%)	1,77 [0,93; 3,39] p=0,0805	1,61 [0,94; 2,78] p=0,0843	7,90% [-0,90%; 16,70%] p=0,0793	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	34/169 (20,1%)	23/161 (14,3%)	1,51 [0,85; 2,70] p=0,1618	1,41 [0,87; 2,28] p=0,1648	5,80% [-2,30%; 13,90%] p=0,1586	0,0935
		schwarz	5/12 (41,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034	NA
		Asien	4/29 (13,8%)	4/30 (13,3%)	1,04 [0,23; 4,62] p=0,9592	1,03 [0,29; 3,75] p=0,9589	0,50% [-17,00%; 17,90%] p=0,9589	NA
		andere	2/11 (18,2%)	1/11 (9,1%)	2,22 [0,17; 28,86] p=0,5439	2,00 [0,21; 18,98] p=0,5460	9,10% [-19,30%; 37,50%] p=0,5308	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
	Alter	18-34 Jahre	19/81 (23,5%)	8/87 (9,2%)	3,03 [1,24; 7,37] p=0,0122	2,55 [1,18; 5,50] p=0,0169	14,30% [3,20%; 25,30%] p=0,0114	0,0025
		35-54 Jahre	14/104 (13,5%)	20/104 (19,2%)	0,65 [0,31; 1,38] p=0,2617	0,70 [0,37; 1,31] p=0,2645	-5,80% [-15,80%; 4,30%] p=0,2591	NA
		55+ Jahre	12/42 (28,6%)	1/34 (2,9%)	13,20 [1,62; 107,69] p=0,0034	9,71 [1,33; 71,01] p=0,0251	25,60% [10,80%; 40,40%] p=0,0007	NA
	Geographische Region	Nordamerika	7/59 (11,9%)	7/65 (10,8%)	1,12 [0,37; 3,39] p=0,8480	1,10 [0,41; 2,95] p=0,8474	1,10% [-10,10%; 12,30%] p=0,8477	0,7978
		Europa	26/117 (22,2%)	16/106 (15,1%)	1,61 [0,81; 3,20] p=0,1749	1,47 [0,84; 2,59] p=0,1794	7,10% [-3,00%; 17,30%] p=0,1690	NA
		Asien	3/26 (11,5%)	2/27 (7,4%)	1,63 [0,25; 10,65] p=0,6104	1,56 [0,28; 8,58] p=0,6107	4,10% [-11,60%; 19,90%] p=0,6074	NA
		Südamerika	9/25 (36,0%)	4/27 (14,8%)	3,23 [0,85; 12,35] p=0,0809	2,43 [0,85; 6,91] p=0,0957	21,20% [-1,90%; 44,30%] p=0,0722	NA
	MADRS	≤ Median	20/129 (15,5%)	11/118 (9,3%)	1,78 [0,82; 3,90] p=0,1438	1,66 [0,83; 3,32] p=0,1497	6,20% [-2,00%; 14,30%] p=0,1374	0,8658
		> Median	25/97 (25,8%)	18/107 (16,8%)	1,72 [0,87; 3,39] p=0,1184	1,53 [0,89; 2,63] p=0,1215	9,00% [-2,30%; 20,20%] p=0,1181	NA
	AD Behandlung	AD Mono	28/105 (26,7%)	14/108 (13,0%)	2,44 [1,20; 4,96] p=0,0122	2,06 [1,15; 3,68] p=0,0152	13,70% [3,10%; 24,30%] p=0,0110	0,1845

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert		
		AD plus Augmentationstherapie	17/122 (13,9%)	15/117 (12,8%)	1,10 [0,52; 2,32] p=0,8008	1,09 [0,57; 2,07] p=0,8005	1,10% [-7,50%; 9,70%] p=0,8003	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	27/145 (18,6%)	23/140 (16,4%)	1,16 [0,63; 2,15] p=0,6273	1,13 [0,68; 1,88] p=0,6271	2,20% [-6,60%; 11,00%] p=0,6262	0,0542
		nein	18/81 (22,2%)	6/85 (7,1%)	3,76 [1,41; 10,04] p=0,0056	3,15 [1,32; 7,53] p=0,0100	15,20% [4,60%; 25,70%] p=0,0049	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	10/68 (14,7%)	10/55 (18,2%)	0,78 [0,30; 2,02] p=0,6049	0,81 [0,36; 1,80] p=0,6037	-3,50% [-16,70%; 9,70%] p=0,6063	0,0942
		nein	35/159 (22,0%)	19/170 (11,2%)	2,24 [1,22; 4,12] p=0,0081	1,97 [1,18; 3,30] p=0,0099	10,80% [2,80%; 18,80%] p=0,0079	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Parästhesie

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Parästhesie	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	26/227 (11,5%)	7/225 (3,1%)	4,03 [1,71; 9,48] p=0,0007	3,68 [1,63; 8,31] p=0,0017	8,30% [3,60%; 13,10%] p=0,0005	NA
	Geschlecht	männlich	13/92 (14,1%)	5/85 (5,9%)	2,63 [0,90; 7,73] p=0,0705	2,40 [0,89; 6,45] p=0,0822	8,20% [-0,50%; 16,90%] p=0,0631	0,2459
		weiblich	13/135 (9,6%)	2/140 (1,4%)	7,35 [1,63; 33,23] p=0,0028	6,74 [1,55; 29,31] p=0,0109	8,20% [2,90%; 13,60%] p=0,0027	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	21/169 (12,4%)	7/161 (4,3%)	3,12 [1,29; 7,56] p=0,0086	2,86 [1,25; 6,54] p=0,0129	8,10% [2,20%; 14,00%] p=0,0072	NA
		schwarz	1/12 (8,3%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA
		Asien	0/29 (0,0%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	2/11 (18,2%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,20% [-4,60%; 41,00%] p=0,1179	NA
		unbekannt	2/6 (33,3%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA
	Alter	18-34 Jahre	9/81 (11,1%)	1/87 (1,1%)	10,75 [1,33; 86,88] p=0,0066	9,67 [1,25; 74,62] p=0,0296	10,00% [2,80%; 17,20%] p=0,0067	0,4804

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert	Wert	
		35-54 Jahre	14/104 (13,5%)	5/104 (4,8%)	3,08 [1,07; 8,89] p=0,0307	2,80 [1,05; 7,49] p=0,0403	8,70% [0,90%; 16,40%] p=0,0285	NA
		55+ Jahre	3/42 (7,1%)	1/34 (2,9%)	2,54 [0,25; 25,58] p=0,4178	2,43 [0,26; 22,31] p=0,4329	4,20% [-5,40%; 13,80%] p=0,3929	NA
	Geographische Region	Nordamerika	6/59 (10,2%)	1/65 (1,5%)	7,25 [0,85; 62,08] p=0,0383	6,61 [0,82; 53,31] p=0,0762	8,60% [0,40%; 16,90%] p=0,0409	0,8505
		Europa	15/117 (12,8%)	5/106 (4,7%)	2,97 [1,04; 8,48] p=0,0348	2,72 [1,02; 7,22] p=0,0450	8,10% [0,80%; 15,40%] p=0,0291	NA
		Asien	0/26 (0,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Südamerika	5/25 (20,0%)	1/27 (3,7%)	6,50 [0,70; 60,13] p=0,0688	5,40 [0,68; 43,09] p=0,1115	16,30% [-0,90%; 33,50%] p=0,0636	NA
	MADRS	≤ Median	13/129 (10,1%)	3/118 (2,5%)	4,30 [1,19; 15,48] p=0,0165	3,96 [1,16; 13,57] p=0,0282	7,50% [1,60%; 13,50%] p=0,0126	0,9067
		> Median	13/97 (13,4%)	4/107 (3,7%)	3,99 [1,25; 12,68] p=0,0129	3,59 [1,21; 10,63] p=0,0213	9,70% [2,00%; 17,30%] p=0,0136	NA
	AD Behandlung	AD Mono	16/105 (15,2%)	3/108 (2,8%)	6,29 [1,78; 22,29] p=0,0015	5,49 [1,65; 18,28] p=0,0056	12,50% [4,90%; 20,00%] p=0,0012	0,3346
		AD plus Augmentationstherapie	10/122 (8,2%)	4/117 (3,4%)	2,52 [0,77; 8,28] p=0,1166	2,40 [0,77; 7,43] p=0,1298	4,80% [-1,10%; 10,70%] p=0,1110	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	18/145 (12,4%)	6/140 (4,3%)	3,17 [1,22; 8,23] p=0,0137	2,90 [1,18; 7,08] p=0,0198	8,10% [1,80%; 14,50%] p=0,0118	0,3188

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		nein	8/81 (9,9%)	1/85 (1,2%)	9,21 [1,12; 75,35] p=0,0136	8,40 [1,07; 65,63] p=0,0426	8,70% [1,80%; 15,60%] p=0,0133	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	8/68 (11,8%)	1/55 (1,8%)	7,20 [0,87; 59,45] p=0,0359	6,47 [0,83; 50,17] p=0,0740	9,90% [1,50%; 18,40%] p=0,0208	0,5218
		nein	18/159 (11,3%)	6/170 (3,5%)	3,49 [1,35; 9,03] p=0,0067	3,21 [1,31; 7,88] p=0,0110	7,80% [2,10%; 13,40%] p=0,0069	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Sedation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Sedation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	23/227 (10,1%)	5/225 (2,2%)	4,96 [1,85; 13,29] p=0,0005	4,56 [1,76; 11,78] p=0,0017	7,90% [3,50%; 12,30%] p=0,0004	NA
	Geschlecht	männlich	6/92 (6,5%)	1/85 (1,2%)	5,86 [0,69; 49,72] p=0,0691	5,54 [0,68; 45,10] p=0,1093	5,30% [-0,20%; 10,90%] p=0,0587	0,8479
		weiblich	17/135 (12,6%)	4/140 (2,9%)	4,90 [1,60; 14,96] p=0,0024	4,41 [1,52; 12,76] p=0,0062	9,70% [3,50%; 16,00%] p=0,0022	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	18/169 (10,7%)	5/161 (3,1%)	3,72 [1,35; 10,27] p=0,0072	3,43 [1,30; 9,02] p=0,0125	7,50% [2,20%; 12,90%] p=0,0059	NA
		schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213	NA
		Asien	1/29 (3,4%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [-3,20%; 10,10%] p=0,3088	NA
		andere	1/11 (9,1%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [-7,90%; 26,10%] p=0,2943	NA
		unbekannt	1/6 (16,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert		Interaktion
	Alter	18-34 Jahre	3/81 (3,7%)	1/87 (1,1%)	3,31 [0,34; 32,46] p=0,2793	3,22 [0,34; 30,35] p=0,3065	2,60% [-2,10%; 7,20%] p=0,2851	0,3245
		35-54 Jahre	14/104 (13,5%)	4/104 (3,8%)	3,89 [1,23; 12,25] p=0,0139	3,50 [1,19; 10,28] p=0,0227	9,60% [2,10%; 17,10%] p=0,0123	NA
		55+ Jahre	6/42 (14,3%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [3,70%; 24,90%] p=0,0081	NA
	Geographische Region	Nordamerika	1/59 (1,7%)	3/65 (4,6%)	0,36 [0,04; 3,52] p=0,3599	0,37 [0,04; 3,43] p=0,3798	-2,90% [-9,00%; 3,20%] p=0,3458	NA
		Europa	16/117 (13,7%)	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,70% [7,40%; 19,90%] p<0,0001	NA
		Asien	1/26 (3,8%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [-3,50%; 11,20%] p=0,3078	NA
		Südamerika	5/25 (20,0%)	2/27 (7,4%)	3,13 [0,55; 17,84] p=0,1880	2,70 [0,57; 12,68] p=0,2082	12,60% [-5,90%; 31,10%] p=0,1829	NA
	MADRS	≤ Median	11/129 (8,5%)	4/118 (3,4%)	2,66 [0,82; 8,59] p=0,0920	2,52 [0,82; 7,69] p=0,1055	5,10% [-0,70%; 11,00%] p=0,0837	0,1246
		> Median	12/97 (12,4%)	1/107 (0,9%)	14,96 [1,91; 117,40] p=0,0009	13,24 [1,75; 99,93] p=0,0123	11,40% [4,60%; 18,20%] p=0,0010	NA
	AD Behandlung	AD Mono	11/105 (10,5%)	2/108 (1,9%)	6,20 [1,34; 28,70] p=0,0087	5,66 [1,28; 24,91] p=0,0220	8,60% [2,20%; 15,00%] p=0,0081	0,6967

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert	Wert	
		AD plus Augmentationstherapie	12/122 (9,8%)	3/117 (2,6%)	4,15 [1,14; 15,09] p=0,0208	3,84 [1,11; 13,25] p=0,0335	7,30% [1,30%; 13,30%] p=0,0177	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	15/145 (10,3%)	5/140 (3,6%)	3,12 [1,10; 8,82] p=0,0255	2,90 [1,08; 7,76] p=0,0343	6,80% [0,90%; 12,60%] p=0,0228	NA
		nein	8/81 (9,9%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,90% [3,40%; 16,40%] p=0,0029	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/68 (10,3%)	2/55 (3,6%)	3,04 [0,61; 15,27] p=0,1603	2,83 [0,61; 13,08] p=0,1827	6,70% [-2,10%; 15,40%] p=0,1361	0,5000
		nein	16/159 (10,1%)	3/170 (1,8%)	6,23 [1,78; 21,81] p=0,0013	5,70 [1,69; 19,20] p=0,0049	8,30% [3,20%; 13,40%] p=0,0014	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Hypästhesie

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Hypästhesie	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	20/227 (8,8%)	3/225 (1,3%)	7,15 [2,09; 24,42] p=0,0003	6,61 [1,99; 21,93] p=0,0020	7,50% [3,50%; 11,50%] p=0,0002	NA
	Geschlecht	männlich	6/92 (6,5%)	1/85 (1,2%)	5,86 [0,69; 49,72] p=0,0691	5,54 [0,68; 45,10] p=0,1093	5,30% [-0,20%; 10,90%] p=0,0587	0,8398
		weiblich	14/135 (10,4%)	2/140 (1,4%)	7,98 [1,78; 35,84] p=0,0016	7,26 [1,68; 31,34] p=0,0079	8,90% [3,40%; 14,40%] p=0,0015	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	12/169 (7,1%)	3/161 (1,9%)	4,03 [1,11; 14,54] p=0,0226	3,81 [1,10; 13,26] p=0,0354	5,20% [0,80%; 9,60%] p=0,0196	NA
		schwarz	1/12 (8,3%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA
		Asien	4/29 (13,8%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,80% [1,20%; 26,30%] p=0,0312	NA
		andere	2/11 (18,2%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,20% [-4,60%; 41,00%] p=0,1179	NA
		unbekannt	1/6 (16,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert		
	Alter	18-34 Jahre	8/81 (9,9%)	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,90% [3,40%; 16,40%] p=0,0029	0,0875
		35-54 Jahre	8/104 (7,7%)	3/104 (2,9%)	2,81 [0,72; 10,89] p=0,1223	2,67 [0,73; 9,77] p=0,1388	4,80% [-1,20%; 10,90%] p=0,1192	NA
		55+ Jahre	4/42 (9,5%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [0,60%; 18,40%] p=0,0355	NA
	Geographische Region	Nordamerika	5/59 (8,5%)	1/65 (1,5%)	5,93 [0,67; 52,28] p=0,0734	5,51 [0,66; 45,80] p=0,1143	6,90% [-0,80%; 14,60%] p=0,0779	0,5432
		Europa	9/117 (7,7%)	2/106 (1,9%)	4,33 [0,91; 20,53] p=0,0461	4,08 [0,90; 18,45] p=0,0680	5,80% [0,30%; 11,30%] p=0,0378	NA
		Asien	4/26 (15,4%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40% [1,50%; 29,30%] p=0,0297	NA
		Südamerika	2/25 (8,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA
	MADRS	≤ Median	14/129 (10,9%)	2/118 (1,7%)	7,06 [1,57; 31,77] p=0,0036	6,40 [1,49; 27,58] p=0,0127	9,20% [3,30%; 15,00%] p=0,0022	0,9799
		> Median	6/97 (6,2%)	1/107 (0,9%)	6,99 [0,83; 59,13] p=0,0401	6,62 [0,81; 54,00] p=0,0776	5,30% [0,10%; 10,40%] p=0,0448	NA
	AD Behandlung	AD Mono	12/105 (11,4%)	1/108 (0,9%)	13,81 [1,76; 108,20] p=0,0014	12,34 [1,63; 93,25] p=0,0149	10,50% [4,20%; 16,90%] p=0,0012	0,3556

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert	Wert	
		AD plus Augmentationstherapie	8/122 (6,6%)	2/117 (1,7%)	4,04 [0,84; 19,41] p=0,0619	3,84 [0,83; 17,69] p=0,0847	4,80% [-0,10%; 9,80%] p=0,0564	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	12/145 (8,3%)	3/140 (2,1%)	4,12 [1,14; 14,93] p=0,0207	3,86 [1,11; 13,39] p=0,0332	6,10% [1,00%; 11,20%] p=0,0181	NA
		nein	8/81 (9,9%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,90% [3,40%; 16,40%] p=0,0029	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	6/68 (8,8%)	2/55 (3,6%)	2,56 [0,50; 13,24] p=0,2480	2,43 [0,51; 11,55] p=0,2655	5,20% [-3,20%; 13,50%] p=0,2240	0,1527
		nein	14/159 (8,8%)	1/170 (0,6%)	16,32 [2,12; 125,60] p=0,0004	14,97 [1,99; 112,52] p=0,0086	8,20% [3,70%; 12,80%] p=0,0004	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Schwindel orthostatisch

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Schwindel orthostatisch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	15/227 (6,6%)	3/225 (1,3%)	5,24 [1,49; 18,34] p=0,0042	4,96 [1,45; 16,88] p=0,0105	5,30% [1,70%; 8,80%] p=0,0037	NA
	Geschlecht	männlich	5/92 (5,4%)	1/85 (1,2%)	4,83 [0,55; 42,19] p=0,1188	4,62 [0,55; 38,74] p=0,1584	4,30% [-0,90%; 9,40%] p=0,1063	0,9317
		weiblich	10/135 (7,4%)	2/140 (1,4%)	5,52 [1,19; 25,68] p=0,0154	5,19 [1,16; 23,23] p=0,0315	6,00% [1,10%; 10,80%] p=0,0154	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	11/169 (6,5%)	2/161 (1,2%)	5,53 [1,21; 25,37] p=0,0141	5,24 [1,18; 23,27] p=0,0295	5,30% [1,20%; 9,40%] p=0,0117	NA
		schwarz	0/12 (0,0%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Asien	4/29 (13,8%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,80% [1,20%; 26,30%] p=0,0312	NA
		andere	0/11 (0,0%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	NA
	Geographische Region	Nordamerika	1/59 (1,7%)	2/65 (3,1%)	0,54 [0,05; 6,15] p=0,6184	0,55 [0,05; 5,92] p=0,6226	-1,40% [-6,70%; 4,00%] p=0,6117	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
		Europa	10/117 (8,5%)	1/106 (0,9%)	9,81 [1,23; 78,01] p=0,0090	9,06 [1,18; 69,59] p=0,0341	7,60% [2,20%; 13,00%] p=0,0057	NA
		Asien	4/26 (15,4%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40% [1,50%; 29,30%] p=0,0297	NA
		Südamerika	0/25 (0,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	AD Behandlung	AD Mono	8/105 (7,6%)	3/108 (2,8%)	2,89 [0,74; 11,19] p=0,1113	2,74 [0,75; 10,06] p=0,1280	4,80% [-1,10%; 10,80%] p=0,1105	0,0751
		AD plus Augmentationstherapie	7/122 (5,7%)	0/117 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [1,60%; 9,90%] p=0,0064	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	12/145 (8,3%)	2/140 (1,4%)	6,23 [1,37; 28,34] p=0,0076	5,79 [1,32; 25,42] p=0,0199	6,80% [2,00%; 11,70%] p=0,0061	0,6665
		nein	3/81 (3,7%)	1/85 (1,2%)	3,23 [0,33; 31,71] p=0,2900	3,15 [0,33; 29,65] p=0,3162	2,50% [-2,20%; 7,20%] p=0,2928	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	4/68 (5,9%)	1/55 (1,8%)	3,38 [0,37; 31,11] p=0,2584	3,24 [0,37; 28,12] p=0,2872	4,10% [-2,50%; 10,70%] p=0,2284	0,6673
		nein	11/159 (6,9%)	2/170 (1,2%)	6,24 [1,36; 28,62] p=0,0076	5,88 [1,32; 26,12] p=0,0199	5,70% [1,50%; 10,00%] p=0,0083	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Psychiatrische Erkrankungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	125/227 (55,1%)	63/225 (28,0%)	3,15 [2,13; 4,66] p<0,0001	1,97 [1,55; 2,50] p<0,0001	27,10% [18,30%; 35,80%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9167					
männlich	46/92 (50,0%)	22/85 (25,9%)	2,86 [1,52; 5,40] p=0,0010	1,93 [1,28; 2,92] p=0,0018	24,10% [10,30%; 37,90%] p=0,0006
weiblich	79/135 (58,5%)	41/140 (29,3%)	3,41 [2,07; 5,61] p<0,0001	2,00 [1,49; 2,68] p<0,0001	29,20% [18,00%; 40,50%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8374					
weiß	88/169 (52,1%)	42/161 (26,1%)	3,08 [1,94; 4,89] p<0,0001	2,00 [1,48; 2,69] p<0,0001	26,00% [15,80%; 36,10%] p<0,0001
schwarz	6/12 (50,0%)	3/15 (20,0%)	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1069	2,50 [0,78; 7,97] p=0,1214	30,00% [-4,80%; 64,80%] p=0,0910
Asien	17/29 (58,6%)	12/30 (40,0%)	2,13 [0,75; 6,01] p=0,1562	1,47 [0,86; 2,50] p=0,1610	18,60% [-6,50%; 43,70%] p=0,1455
andere	10/11 (90,9%)	3/11 (27,3%)	26,67 [2,31; 308,00] p=0,0030	3,33 [1,25; 8,91] p=0,0164	63,60% [32,30%; 95,00%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	4/6 (66,7%)	3/8 (37,5%)	3,33 [0,36; 30,70] p=0,2980	1,78 [0,62; 5,12] p=0,2867	29,20% [-21,30%; 79,60%] p=0,2574
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4319					
18-34 Jahre	48/81 (59,3%)	30/87 (34,5%)	2,76 [1,48; 5,17] p=0,0013	1,72 [1,22; 2,42] p=0,0019	24,80% [10,10%; 39,40%] p=0,0009
35-54 Jahre	56/104 (53,8%)	28/104 (26,9%)	3,17 [1,77; 5,66] p<0,0001	2,00 [1,39; 2,88] p=0,0002	26,90% [14,10%; 39,70%] p<0,0001
55+ Jahre	21/42 (50,0%)	5/34 (14,7%)	5,80 [1,88; 17,87] p=0,0014	3,40 [1,43; 8,07] p=0,0055	35,30% [16,00%; 54,50%] p=0,0003
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5179					
Nordamerika	24/59 (40,7%)	18/65 (27,7%)	1,79 [0,84; 3,80] p=0,1286	1,47 [0,89; 2,42] p=0,1312	13,00% [-3,60%; 29,60%] p=0,1251
Europa	67/117 (57,3%)	24/106 (22,6%)	4,58 [2,55; 8,21] p<0,0001	2,53 [1,72; 3,72] p<0,0001	34,60% [22,60%; 46,60%] p<0,0001
Asien	16/26 (61,5%)	10/27 (37,0%)	2,72 [0,90; 8,26] p=0,0773	1,66 [0,93; 2,96] p=0,0852	24,50% [-1,60%; 50,60%] p=0,0658
Südamerika	18/25 (72,0%)	11/27 (40,7%)	3,74 [1,17; 11,96] p=0,0247	1,77 [1,05; 2,96] p=0,0307	31,30% [5,70%; 56,80%] p=0,0165
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8553					
≤ Median	73/129 (56,6%)	33/118 (28,0%)	3,36 [1,97; 5,71] p<0,0001	2,02 [1,46; 2,81] p<0,0001	28,60% [16,80%; 40,40%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
> Median	52/97 (53,6%)	30/107 (28,0%)	2,97 [1,66; 5,30] p=0,0002	1,91 [1,34; 2,73] p=0,0004	25,60% [12,50%; 38,60%] p=0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6551					
AD Mono	57/105 (54,3%)	32/108 (29,6%)	2,82 [1,60; 4,96] p=0,0003	1,83 [1,30; 2,57] p=0,0005	24,70% [11,80%; 37,50%] p=0,0002
AD plus Augmentationstherapie	68/122 (55,7%)	31/117 (26,5%)	3,49 [2,03; 6,02] p<0,0001	2,10 [1,50; 2,96] p<0,0001	29,20% [17,30%; 41,10%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8230					
ja	81/145 (55,9%)	41/140 (29,3%)	3,06 [1,87; 4,99] p<0,0001	1,91 [1,42; 2,56] p<0,0001	26,60% [15,50%; 37,60%] p<0,0001
nein	43/81 (53,1%)	22/85 (25,9%)	3,24 [1,69; 6,22] p=0,0003	2,05 [1,36; 3,10] p=0,0007	27,20% [12,90%; 41,50%] p=0,0002
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3085					
ja	38/68 (55,9%)	20/55 (36,4%)	2,22 [1,07; 4,59] p=0,0318	1,54 [1,02; 2,31] p=0,0392	19,50% [2,20%; 36,90%] p=0,0274
nein	87/159 (54,7%)	43/170 (25,3%)	3,57 [2,24; 5,69] p<0,0001	2,16 [1,61; 2,90] p<0,0001	29,40% [19,30%; 39,60%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Psychiatrische Erkrankungen, PT: Dissoziation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert		
Dissoziation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	77/227 (33,9%)	13/225 (5,8%)	8,37 [4,49; 15,62] p<0,0001	5,87 [3,36; 10,26] p<0,0001	28,10% [21,30%; 35,00%] p<0,0001	NA
	Geschlecht	männlich	24/92 (26,1%)	6/85 (7,1%)	4,65 [1,79; 12,03] p=0,0008	3,70 [1,59; 8,60] p=0,0024	19,00% [8,50%; 29,50%] p=0,0004	0,2211
		weiblich	53/135 (39,3%)	7/140 (5,0%)	12,28 [5,33; 28,30] p<0,0001	7,85 [3,70; 16,65] p<0,0001	34,30% [25,30%; 43,30%] p<0,0001	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	52/169 (30,8%)	10/161 (6,2%)	6,71 [3,27; 13,77] p<0,0001	4,95 [2,61; 9,41] p<0,0001	24,60% [16,70%; 32,50%] p<0,0001	NA
		schwarz	1/12 (8,3%)	1/15 (6,7%)	1,27 [0,07; 22,72] p=0,8719	1,25 [0,09; 17,98] p=0,8697	1,70% [-18,40%; 21,80%] p=0,8709	NA
		Asien	13/29 (44,8%)	2/30 (6,7%)	11,38 [2,27; 56,93] p=0,0008	6,72 [1,66; 27,23] p=0,0076	38,20% [18,00%; 58,30%] p=0,0002	NA
		andere	7/11 (63,6%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	63,60% [35,20%; 92,10%] p<0,0001	NA
		unbekannt	4/6 (66,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [28,90%; 100,00%] p=0,0005	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
	Alter	18-34 Jahre	32/81 (39,5%)	5/87 (5,7%)	10,71 [3,91; 29,31] p<0,0001	6,87 [2,82; 16,78] p<0,0001	33,80% [22,00%; 45,50%] p<0,0001	0,7241
		35-54 Jahre	33/104 (31,7%)	7/104 (6,7%)	6,44 [2,70; 15,39] p<0,0001	4,71 [2,19; 10,17] p<0,0001	25,00% [14,80%; 35,20%] p<0,0001	NA
		55+ Jahre	12/42 (28,6%)	1/34 (2,9%)	13,20 [1,62; 107,69] p=0,0034	9,71 [1,33; 71,01] p=0,0251	25,60% [10,80%; 40,40%] p=0,0007	NA
	Geographische Region	Nordamerika	11/59 (18,6%)	4/65 (6,2%)	3,49 [1,05; 11,66] p=0,0339	3,03 [1,02; 9,00] p=0,0460	12,50% [1,00%; 24,00%] p=0,0337	0,4312
		Europa	44/117 (37,6%)	5/106 (4,7%)	12,18 [4,60; 32,21] p<0,0001	7,97 [3,28; 19,35] p<0,0001	32,90% [23,20%; 42,60%] p<0,0001	NA
		Asien	12/26 (46,2%)	1/27 (3,7%)	22,29 [2,62; 189,60] p=0,0004	12,46 [1,74; 89,15] p=0,0120	42,50% [22,00%; 62,90%] p<0,0001	NA
		Südamerika	10/25 (40,0%)	3/27 (11,1%)	5,33 [1,26; 22,57] p=0,0173	3,60 [1,12; 11,60] p=0,0319	28,90% [6,30%; 51,50%] p=0,0121	NA
	MADRS	≤ Median	40/129 (31,0%)	5/118 (4,2%)	10,16 [3,85; 26,80] p<0,0001	7,32 [2,99; 17,92] p<0,0001	26,80% [18,00%; 35,50%] p<0,0001	0,5535
		> Median	37/97 (38,1%)	8/107 (7,5%)	7,63 [3,33; 17,48] p<0,0001	5,10 [2,50; 10,41] p<0,0001	30,70% [19,80%; 41,50%] p<0,0001	NA
	AD Behandlung	AD Mono	32/105 (30,5%)	6/108 (5,6%)	7,45 [2,96; 18,74] p<0,0001	5,49 [2,39; 12,57] p<0,0001	24,90% [15,10%; 34,70%] p<0,0001	0,8465

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert	Wert	
		AD plus Augmentationstherapie	45/122 (36,9%)	7/117 (6,0%)	9,18 [3,93; 21,44] p<0,0001	6,17 [2,90; 13,12] p<0,0001	30,90% [21,30%; 40,50%] p<0,0001	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	48/145 (33,1%)	7/140 (5,0%)	9,40 [4,08; 21,67] p<0,0001	6,62 [3,10; 14,13] p<0,0001	28,10% [19,60%; 36,60%] p<0,0001	0,6601
		nein	29/81 (35,8%)	6/85 (7,1%)	7,34 [2,85; 18,91] p<0,0001	5,07 [2,22; 11,57] p=0,0001	28,70% [17,00%; 40,50%] p<0,0001	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	23/68 (33,8%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,80% [22,60%; 45,10%] p<0,0001	0,0096
		nein	54/159 (34,0%)	13/170 (7,6%)	6,21 [3,23; 11,94] p<0,0001	4,44 [2,52; 7,82] p<0,0001	26,30% [17,90%; 34,70%] p<0,0001	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Psychiatrische Erkrankungen, PT: Euphorische Stimmung

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Euphorische Stimmung	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	17/227 (7,5%)	1/225 (0,4%)	18,13 [2,39; 137,46] p=0,0001	16,85 [2,26; 125,55] p=0,0058	7,00% [3,50%; 10,60%] p<0,0001	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	13/169 (7,7%)	1/161 (0,6%)	13,33 [1,72; 103,15] p=0,0015	12,38 [1,64; 93,59] p=0,0147	7,10% [2,90%; 11,30%] p=0,0010	NA
		schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213	NA
		Asien	1/29 (3,4%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [-3,20%; 10,10%] p=0,3088	NA
		andere	1/11 (9,1%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [-7,90%; 26,10%] p=0,2943	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	MADRS	≤ Median	13/129 (10,1%)	1/118 (0,8%)	13,11 [1,69; 101,86] p=0,0018	11,89 [1,58; 89,51] p=0,0162	9,20% [3,80%; 14,70%] p=0,0009	NA
		> Median	4/97 (4,1%)	0/107 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [0,20%; 8,10%] p=0,0411	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert	Wert	
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	13/145 (9,0%)	1/140 (0,7%)	13,69 [1,77; 106,11] p=0,0013	12,55 [1,66; 94,68] p=0,0141	8,30% [3,40%; 13,10%] p=0,0009	NA
		nein	4/81 (4,9%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [0,20%; 9,70%] p=0,0402	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/68 (10,3%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,30% [3,10%; 17,50%] p=0,0052	0,3645
		nein	10/159 (6,3%)	1/170 (0,6%)	11,34 [1,43; 89,65] p=0,0041	10,69 [1,38; 82,57] p=0,0231	5,70% [1,80%; 9,60%] p=0,0046	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	102/227 (44,9%)	66/225 (29,3%)	1,97 [1,33; 2,90] p=0,0006	1,53 [1,19; 1,96] p=0,0008	15,60% [6,80%; 24,40%] p=0,0005
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6186					
männlich	34/92 (37,0%)	18/85 (21,2%)	2,18 [1,12; 4,27] p=0,0217	1,75 [1,07; 2,85] p=0,0257	15,80% [2,60%; 28,90%] p=0,0186
weiblich	68/135 (50,4%)	48/140 (34,3%)	1,95 [1,20; 3,16] p=0,0070	1,47 [1,11; 1,95] p=0,0079	16,10% [4,60%; 27,60%] p=0,0063
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,7666					
weiß	68/169 (40,2%)	40/161 (24,8%)	2,04 [1,27; 3,26] p=0,0029	1,62 [1,17; 2,24] p=0,0037	15,40% [5,40%; 25,40%] p=0,0025
schwarz	6/12 (50,0%)	7/15 (46,7%)	1,14 [0,25; 5,22] p=0,8658	1,07 [0,49; 2,34] p=0,8629	3,30% [-34,60%; 41,30%] p=0,8632
Asien	17/29 (58,6%)	9/30 (30,0%)	3,31 [1,13; 9,69] p=0,0282	1,95 [1,04; 3,66] p=0,0361	28,60% [4,30%; 52,90%] p=0,0209
andere	9/11 (81,8%)	6/11 (54,5%)	3,75 [0,54; 26,04] p=0,1797	1,50 [0,82; 2,75] p=0,1906	27,30% [-9,90%; 64,50%] p=0,1510

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	2/6 (33,3%)	4/8 (50,0%)	0,50 [0,06; 4,47] p=0,5479	0,67 [0,18; 2,51] p=0,5492	-16,70% [-67,90%; 34,60%] p=0,5236
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8778					
18-34 Jahre	38/81 (46,9%)	29/87 (33,3%)	1,77 [0,95; 3,30] p=0,0733	1,41 [0,97; 2,05] p=0,0755	13,60% [-1,10%; 28,30%] p=0,0703
35-54 Jahre	50/104 (48,1%)	30/104 (28,8%)	2,28 [1,29; 4,05] p=0,0045	1,67 [1,16; 2,39] p=0,0057	19,20% [6,30%; 32,20%] p=0,0036
55+ Jahre	14/42 (33,3%)	7/34 (20,6%)	1,93 [0,67; 5,51] p=0,2197	1,62 [0,74; 3,56] p=0,2299	12,70% [-7,00%; 32,40%] p=0,2047
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3824					
Nordamerika	31/59 (52,5%)	26/65 (40,0%)	1,66 [0,81; 3,39] p=0,1633	1,31 [0,89; 1,93] p=0,1639	12,50% [-4,90%; 30,00%] p=0,1587
Europa	40/117 (34,2%)	27/106 (25,5%)	1,52 [0,85; 2,72] p=0,1572	1,34 [0,89; 2,03] p=0,1609	8,70% [-3,20%; 20,70%] p=0,1526
Asien	14/26 (53,8%)	6/27 (22,2%)	4,08 [1,24; 13,43] p=0,0187	2,42 [1,10; 5,34] p=0,0282	31,60% [6,90%; 56,40%] p=0,0123
Südamerika	17/25 (68,0%)	7/27 (25,9%)	6,07 [1,82; 20,22] p=0,0026	2,62 [1,31; 5,24] p=0,0063	42,10% [17,40%; 66,70%] p=0,0008
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2175					
≤ Median	61/129 (47,3%)	30/118 (25,4%)	2,63 [1,53; 4,51] p=0,0004	1,86 [1,30; 2,66] p=0,0007	21,90% [10,20%; 33,50%] p=0,0002

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
> Median	41/97 (42,3%)	36/107 (33,6%)	1,44 [0,82; 2,55] p=0,2056	1,26 [0,88; 1,79] p=0,2057	8,60% [-4,70%; 21,90%] p=0,2037
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7724					
AD Mono	50/105 (47,6%)	32/108 (29,6%)	2,16 [1,23; 3,79] p=0,0071	1,61 [1,13; 2,29] p=0,0085	18,00% [5,10%; 30,90%] p=0,0061
AD plus Augmentationstherapie	52/122 (42,6%)	34/117 (29,1%)	1,81 [1,06; 3,10] p=0,0293	1,47 [1,03; 2,08] p=0,0320	13,60% [1,50%; 25,60%] p=0,0271
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5158					
ja	71/145 (49,0%)	42/140 (30,0%)	2,24 [1,38; 3,64] p=0,0011	1,63 [1,21; 2,21] p=0,0015	19,00% [7,80%; 30,10%] p=0,0008
nein	30/81 (37,0%)	24/85 (28,2%)	1,50 [0,78; 2,87] p=0,2277	1,31 [0,84; 2,04] p=0,2290	8,80% [-5,40%; 23,00%] p=0,2250
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1933					
ja	31/68 (45,6%)	11/55 (20,0%)	3,35 [1,48; 7,57] p=0,0030	2,28 [1,26; 4,11] p=0,0061	25,60% [9,70%; 41,50%] p=0,0016
nein	71/159 (44,7%)	55/170 (32,4%)	1,69 [1,08; 2,64] p=0,0220	1,38 [1,05; 1,82] p=0,0230	12,30% [1,90%; 22,70%] p=0,0210

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Übelkeit

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	
Übelkeit	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	61/227 (26,9%)	31/225 (13,8%)	2,30 [1,42; 3,71] p=0,0006	1,95 [1,32; 2,88] p=0,0008	13,10% [5,80%; 20,40%] p=0,0005	NA
	Geschlecht	männlich	18/92 (19,6%)	8/85 (9,4%)	2,34 [0,96; 5,71] p=0,0573	2,08 [0,95; 4,53] p=0,0655	10,20% [-0,10%; 20,40%] p=0,0513	0,8883
		weiblich	43/135 (31,9%)	23/140 (16,4%)	2,38 [1,34; 4,23] p=0,0028	1,94 [1,24; 3,03] p=0,0038	15,40% [5,50%; 25,40%] p=0,0024	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	41/169 (24,3%)	19/161 (11,8%)	2,39 [1,32; 4,34] p=0,0034	2,06 [1,25; 3,39] p=0,0047	12,50% [4,30%; 20,60%] p=0,0028	0,6871
		schwarz	3/12 (25,0%)	2/15 (13,3%)	2,17 [0,30; 15,71] p=0,4467	1,88 [0,37; 9,48] p=0,4470	11,70% [-18,30%; 41,60%] p=0,4450	NA
		Asien	8/29 (27,6%)	3/30 (10,0%)	3,43 [0,81; 14,53] p=0,0856	2,76 [0,81; 9,39] p=0,1044	17,60% [-1,90%; 37,10%] p=0,0770	NA
		andere	8/11 (72,7%)	4/11 (36,4%)	4,67 [0,77; 28,47] p=0,0943	2,00 [0,85; 4,73] p=0,1148	36,40% [-2,40%; 75,10%] p=0,0658	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		unbekannt	1/6 (16,7%)	3/8 (37,5%)	0,33 [0,03; 4,40] p=0,4106	0,44 [0,06; 3,29] p=0,4269	-20,80% [-65,70%; 24,10%] p=0,3630	NA
	Alter	18-34 Jahre	26/81 (32,1%)	15/87 (17,2%)	2,27 [1,10; 4,69] p=0,0255	1,86 [1,06; 3,26] p=0,0293	14,90% [2,00%; 27,80%] p=0,0240	0,8830
		35-54 Jahre	28/104 (26,9%)	14/104 (13,5%)	2,37 [1,16; 4,82] p=0,0159	2,00 [1,12; 3,58] p=0,0194	13,50% [2,70%; 24,20%] p=0,0142	NA
		55+ Jahre	7/42 (16,7%)	2/34 (5,9%)	3,20 [0,62; 16,55] p=0,1507	2,83 [0,63; 12,76] p=0,1750	10,80% [-3,00%; 24,60%] p=0,1247	NA
	Geographische Region	Nordamerika	19/59 (32,2%)	11/65 (16,9%)	2,33 [1,00; 5,44] p=0,0481	1,90 [0,99; 3,66] p=0,0537	15,30% [0,30%; 30,30%] p=0,0460	0,5224
		Europa	26/117 (22,2%)	15/106 (14,2%)	1,73 [0,86; 3,49] p=0,1211	1,57 [0,88; 2,80] p=0,1263	8,10% [-2,00%; 18,10%] p=0,1151	NA
		Asien	6/26 (23,1%)	1/27 (3,7%)	7,80 [0,87; 70,10] p=0,0391	6,23 [0,80; 48,27] p=0,0799	19,40% [1,70%; 37,10%] p=0,0319	NA
		Südamerika	10/25 (40,0%)	4/27 (14,8%)	3,83 [1,01; 14,49] p=0,0428	2,70 [0,97; 7,52] p=0,0573	25,20% [1,80%; 48,60%] p=0,0350	NA
	MADRS	≤ Median	33/129 (25,6%)	14/118 (11,9%)	2,55 [1,29; 5,06] p=0,0062	2,16 [1,22; 3,82] p=0,0086	13,70% [4,20%; 23,20%] p=0,0048	0,6988

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		> Median	28/97 (28,9%)	17/107 (15,9%)	2,15 [1,09; 4,24] p=0,0259	1,82 [1,06; 3,11] p=0,0291	13,00% [1,60%; 24,30%] p=0,0253	NA
	AD Behandlung	AD Mono	30/105 (28,6%)	17/108 (15,7%)	2,14 [1,10; 4,18] p=0,0243	1,82 [1,07; 3,09] p=0,0277	12,80% [1,80%; 23,90%] p=0,0227	0,7226
		AD plus Augmentationstherapie	31/122 (25,4%)	14/117 (12,0%)	2,51 [1,26; 5,00] p=0,0080	2,12 [1,19; 3,78] p=0,0106	13,40% [3,70%; 23,20%] p=0,0066	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	43/145 (29,7%)	18/140 (12,9%)	2,86 [1,55; 5,26] p=0,0006	2,31 [1,40; 3,80] p=0,0010	16,80% [7,50%; 26,10%] p=0,0004	0,2631
		nein	17/81 (21,0%)	13/85 (15,3%)	1,47 [0,66; 3,26] p=0,3421	1,37 [0,71; 2,64] p=0,3435	5,70% [-6,00%; 17,40%] p=0,3407	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	18/68 (26,5%)	8/55 (14,5%)	2,12 [0,84; 5,32] p=0,1087	1,82 [0,86; 3,86] p=0,1192	11,90% [-2,10%; 26,00%] p=0,0957	0,8508
		nein	43/159 (27,0%)	23/170 (13,5%)	2,37 [1,35; 4,16] p=0,0023	2,00 [1,26; 3,16] p=0,0030	13,50% [4,90%; 22,10%] p=0,0021	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Erbrechen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Erbrechen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	26/227 (11,5%)	12/225 (5,3%)	2,30 [1,13; 4,67] p=0,0192	2,15 [1,11; 4,15] p=0,0229	6,10% [1,00%; 11,20%] p=0,0182	NA
	Geschlecht	männlich	6/92 (6,5%)	2/85 (2,4%)	2,90 [0,57; 14,75] p=0,1835	2,77 [0,57; 13,36] p=0,2040	4,20% [-1,80%; 10,20%] p=0,1723	0,7447
		weiblich	20/135 (14,8%)	10/140 (7,1%)	2,26 [1,02; 5,03] p=0,0417	2,07 [1,01; 4,27] p=0,0475	7,70% [0,30%; 15,00%] p=0,0409	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	17/169 (10,1%)	7/161 (4,3%)	2,46 [0,99; 6,10] p=0,0462	2,31 [0,99; 5,43] p=0,0540	5,70% [0,20%; 11,20%] p=0,0426	0,8538
		schwarz	1/12 (8,3%)	2/15 (13,3%)	0,59 [0,05; 7,43] p=0,6869	0,63 [0,06; 6,09] p=0,6858	-5,00% [-28,20%; 18,20%] p=0,6734	NA
		Asien	6/29 (20,7%)	2/30 (6,7%)	3,65 [0,67; 19,85] p=0,1189	3,10 [0,68; 14,14] p=0,1433	14,00% [-3,20%; 31,30%] p=0,1108	NA
		andere	2/11 (18,2%)	1/11 (9,1%)	2,22 [0,17; 28,86] p=0,5439	2,00 [0,21; 18,98] p=0,5460	9,10% [-19,30%; 37,50%] p=0,5308	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Alter	18-34 Jahre		10/81 (12,3%)	7/87 (8,0%)	1,61 [0,58; 4,45] p=0,3572	1,53 [0,61; 3,84] p=0,3603	4,30% [-4,90%; 13,50%] p=0,3578	0,1094
	35-54 Jahre		16/104 (15,4%)	4/104 (3,8%)	4,55 [1,46; 14,11] p=0,0049	4,00 [1,38; 11,56] p=0,0105	11,50% [3,70%; 19,40%] p=0,0040	NA
	55+ Jahre		0/42 (0,0%)	1/34 (2,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-8,60%; 2,70%] p=0,3101	NA
Geographische Region	Nordamerika		10/59 (16,9%)	6/65 (9,2%)	2,01 [0,68; 5,91] p=0,2022	1,84 [0,71; 4,74] p=0,2094	7,70% [-4,20%; 19,60%] p=0,2029	0,7149
	Europa		9/117 (7,7%)	2/106 (1,9%)	4,33 [0,91; 20,53] p=0,0461	4,08 [0,90; 18,45] p=0,0680	5,80% [0,30%; 11,30%] p=0,0378	NA
	Asien		5/26 (19,2%)	2/27 (7,4%)	2,98 [0,52; 16,95] p=0,2081	2,60 [0,55; 12,22] p=0,2273	11,80% [-6,30%; 29,90%] p=0,2001	NA
	Südamerika		2/25 (8,0%)	2/27 (7,4%)	1,09 [0,14; 8,36] p=0,9368	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9361	0,60% [-13,90%; 15,10%] p=0,9362	NA
MADRS	≤ Median		12/129 (9,3%)	7/118 (5,9%)	1,63 [0,62; 4,28] p=0,3218	1,57 [0,64; 3,85] p=0,3262	3,40% [-3,20%; 9,90%] p=0,3154	0,3335

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		> Median	14/97 (14,4%)	5/107 (4,7%)	3,44 [1,19; 9,95] p=0,0169	3,09 [1,16; 8,26] p=0,0246	9,80% [1,70%; 17,80%] p=0,0176	NA
	AD Behandlung	AD Mono	12/105 (11,4%)	6/108 (5,6%)	2,19 [0,79; 6,08] p=0,1243	2,06 [0,80; 5,28] p=0,1336	5,90% [-1,60%; 13,30%] p=0,1230	0,9041
		AD plus Augmentationstherapie	14/122 (11,5%)	6/117 (5,1%)	2,40 [0,89; 6,47] p=0,0771	2,24 [0,89; 5,63] p=0,0869	6,30% [-0,60%; 13,30%] p=0,0724	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	18/145 (12,4%)	8/140 (5,7%)	2,34 [0,98; 5,57] p=0,0500	2,17 [0,98; 4,83] p=0,0573	6,70% [0,10%; 13,30%] p=0,0467	0,9631
		nein	8/81 (9,9%)	4/85 (4,7%)	2,22 [0,64; 7,68] p=0,1998	2,10 [0,66; 6,70] p=0,2107	5,20% [-2,70%; 13,10%] p=0,1998	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/68 (10,3%)	1/55 (1,8%)	6,20 [0,74; 51,99] p=0,0591	5,66 [0,72; 44,64] p=0,0998	8,50% [0,40%; 16,50%] p=0,0388	0,2749
		nein	19/159 (11,9%)	11/170 (6,5%)	1,96 [0,90; 4,26] p=0,0850	1,85 [0,91; 3,76] p=0,0905	5,50% [-0,80%; 11,70%] p=0,0859	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Parästhesie oral

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Parästhesie oral	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	16/227 (7,0%)	3/225 (1,3%)	5,61 [1,61; 19,54] p=0,0025	5,29 [1,56; 17,89] p=0,0074	5,70% [2,10%; 9,40%] p=0,0022	NA
	Geschlecht	männlich	4/92 (4,3%)	3/85 (3,5%)	1,24 [0,27; 5,72] p=0,7808	1,23 [0,28; 5,35] p=0,7806	0,80% [-4,90%; 6,50%] p=0,7793	0,0063
		weiblich	12/135 (8,9%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,90% [4,10%; 13,70%] p=0,0003	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	14/169 (8,3%)	3/161 (1,9%)	4,76 [1,34; 16,88] p=0,0085	4,45 [1,30; 15,18] p=0,0173	6,40% [1,80%; 11,10%] p=0,0068	NA
		schwarz	1/12 (8,3%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA
		Asien	0/29 (0,0%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	1/11 (9,1%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [-7,90%; 26,10%] p=0,2943	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
	Alter	18-34 Jahre	4/81 (4,9%)	1/87 (1,1%)	4,47 [0,49; 40,84] p=0,1499	4,30 [0,49; 37,64] p=0,1880	3,80% [-1,40%; 9,00%] p=0,1551	0,5247
		35-54 Jahre	8/104 (7,7%)	2/104 (1,9%)	4,25 [0,88; 20,52] p=0,0524	4,00 [0,87; 18,39] p=0,0749	5,80% [0,00%; 11,50%] p=0,0497	NA
		55+ Jahre	4/42 (9,5%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [0,60%; 18,40%] p=0,0355	NA
	Geographische Region	Nordamerika	0/59 (0,0%)	0/65 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Europa	12/117 (10,3%)	3/106 (2,8%)	3,92 [1,08; 14,31] p=0,0274	3,62 [1,05; 12,49] p=0,0414	7,40% [1,10%; 13,80%] p=0,0217	NA
		Asien	0/26 (0,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Südamerika	4/25 (16,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,00% [1,60%; 30,40%] p=0,0291	NA
	MADRS	≤ Median	6/129 (4,7%)	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,70% [1,00%; 8,30%] p=0,0121	NA
		> Median	10/97 (10,3%)	3/107 (2,8%)	3,98 [1,06; 14,94] p=0,0288	3,68 [1,04; 12,97] p=0,0429	7,50% [0,70%; 14,30%] p=0,0308	NA
	AD Behandlung	AD Mono	4/105 (3,8%)	1/108 (0,9%)	4,24 [0,47; 38,56] p=0,1656	4,11 [0,47; 36,21] p=0,2024	2,90% [-1,20%; 7,00%] p=0,1663	0,8068
		AD plus Augmentationstherapie	12/122 (9,8%)	2/117 (1,7%)	6,27 [1,37; 28,67] p=0,0076	5,75 [1,32; 25,16] p=0,0201	8,10% [2,30%; 13,90%] p=0,0059	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	13/145 (9,0%)	3/140 (2,1%)	4,50 [1,25; 16,14] p=0,0125	4,18 [1,22; 14,37] p=0,0230	6,80% [1,60%; 12,10%] p=0,0106	NA
		nein	3/81 (3,7%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-0,40%; 7,80%] p=0,0776	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	4/68 (5,9%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [0,30%; 11,50%] p=0,0392	0,2653
		nein	12/159 (7,5%)	3/170 (1,8%)	4,54 [1,26; 16,42] p=0,0121	4,28 [1,23; 14,88] p=0,0223	5,80% [1,20%; 10,30%] p=0,0129	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Hypoästhesie oral

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Hypoästhesie oral	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	12/227 (5,3%)	2/225 (0,9%)	6,22 [1,38; 28,13] p=0,0070	5,95 [1,35; 26,27] p=0,0187	4,40% [1,20%; 7,60%] p=0,0064	NA
	Geschlecht	männlich	5/92 (5,4%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40% [0,80%; 10,10%] p=0,0215	0,1811
		weiblich	7/135 (5,2%)	2/140 (1,4%)	3,77 [0,77; 18,50] p=0,0806	3,63 [0,77; 17,16] p=0,1039	3,80% [-0,50%; 8,00%] p=0,0814	NA
	MADRS	≤ Median	9/129 (7,0%)	1/118 (0,8%)	8,78 [1,09; 70,35] p=0,0148	8,23 [1,06; 64,00] p=0,0439	6,10% [1,40%; 10,80%] p=0,0105	0,5628
		> Median	3/97 (3,1%)	1/107 (0,9%)	3,38 [0,35; 33,08] p=0,2680	3,31 [0,35; 31,29] p=0,2964	2,20% [-1,70%; 6,10%] p=0,2778	NA
	AD Behandlung	AD Mono	10/105 (9,5%)	0/108 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [3,90%; 15,10%] p=0,0009	0,0132
		AD plus Augmentationstherapie	2/122 (1,6%)	2/117 (1,7%)	0,96 [0,13; 6,92] p=0,9664	0,96 [0,14; 6,70] p=0,9663	-0,10% [-3,30%; 3,20%] p=0,9663	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	9/145 (6,2%)	2/140 (1,4%)	4,57 [0,97; 21,52] p=0,0366	4,34 [0,96; 19,76] p=0,0573	4,80% [0,40%; 9,20%] p=0,0330	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		nein	3/81 (3,7%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-0,40%; 7,80%] p=0,0776	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Untersuchungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	40/227 (17,6%)	21/225 (9,3%)	2,08 [1,18; 3,65] p=0,0100	1,89 [1,15; 3,10] p=0,0118	8,30% [2,00%; 14,50%] p=0,0093
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8823					
männlich	21/92 (22,8%)	10/85 (11,8%)	2,22 [0,98; 5,04] p=0,0537	1,94 [0,97; 3,88] p=0,0608	11,10% [0,10%; 22,00%] p=0,0482
weiblich	19/135 (14,1%)	11/140 (7,9%)	1,92 [0,88; 4,21] p=0,0989	1,79 [0,89; 3,62] p=0,1046	6,20% [-1,20%; 13,60%] p=0,0981
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	34/169 (20,1%)	17/161 (10,6%)	2,13 [1,14; 4,00] p=0,0165	1,91 [1,11; 3,27] p=0,0194	9,60% [1,90%; 17,20%] p=0,0148
schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213
Asien	3/29 (10,3%)	2/30 (6,7%)	1,62 [0,25; 10,45] p=0,6151	1,55 [0,28; 8,62] p=0,6155	3,70% [-10,60%; 17,90%] p=0,6125
andere	1/11 (9,1%)	2/11 (18,2%)	0,45 [0,03; 5,84] p=0,5439	0,50 [0,05; 4,75] p=0,5460	-9,10% [-37,50%; 19,30%] p=0,5308
unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3188					
18-34 Jahre	7/81 (8,6%)	8/87 (9,2%)	0,93 [0,32; 2,70] p=0,9003	0,94 [0,36; 2,47] p=0,9000	-0,60% [-9,20%; 8,10%] p=0,8999
35-54 Jahre	21/104 (20,2%)	9/104 (8,7%)	2,67 [1,16; 6,15] p=0,0181	2,33 [1,12; 4,85] p=0,0233	11,50% [2,10%; 21,00%] p=0,0164
55+ Jahre	12/42 (28,6%)	4/34 (11,8%)	3,00 [0,87; 10,36] p=0,0759	2,43 [0,86; 6,85] p=0,0936	16,80% [-0,60%; 34,20%] p=0,0588
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6294					
Nordamerika	7/59 (11,9%)	3/65 (4,6%)	2,78 [0,68; 11,30] p=0,1403	2,57 [0,70; 9,49] p=0,1564	7,20% [-2,50%; 16,90%] p=0,1430
Europa	26/117 (22,2%)	11/106 (10,4%)	2,47 [1,15; 5,28] p=0,0178	2,14 [1,11; 4,12] p=0,0225	11,80% [2,30%; 21,40%] p=0,0146
Asien	3/26 (11,5%)	2/27 (7,4%)	1,63 [0,25; 10,65] p=0,6104	1,56 [0,28; 8,58] p=0,6107	4,10% [-11,60%; 19,90%] p=0,6074
Südamerika	4/25 (16,0%)	5/27 (18,5%)	0,84 [0,20; 3,55] p=0,8122	0,86 [0,26; 2,86] p=0,8108	-2,50% [-23,00%; 18,00%] p=0,8099
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2673					
≤ Median	19/129 (14,7%)	6/118 (5,1%)	3,22 [1,24; 8,38] p=0,0122	2,90 [1,20; 7,01] p=0,0183	9,60% [2,40%; 16,90%] p=0,0095
> Median	21/97 (21,6%)	15/107 (14,0%)	1,69 [0,82; 3,51] p=0,1544	1,54 [0,85; 2,82] p=0,1577	7,60% [-2,90%; 18,10%] p=0,1547
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9478					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	18/105 (17,1%)	10/108 (9,3%)	2,03 [0,89; 4,63] p=0,0894	1,85 [0,90; 3,82] p=0,0958	7,90% [-1,20%; 16,90%] p=0,0877
AD plus Augmentationstherapie	22/122 (18,0%)	11/117 (9,4%)	2,12 [0,98; 4,60] p=0,0537	1,92 [0,97; 3,78] p=0,0597	8,60% [0,00%; 17,30%] p=0,0500
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0319					
ja	18/145 (12,4%)	15/140 (10,7%)	1,18 [0,57; 2,45] p=0,6545	1,16 [0,61; 2,21] p=0,6544	1,70% [-5,70%; 9,10%] p=0,6535
nein	22/81 (27,2%)	6/85 (7,1%)	4,91 [1,87; 12,87] p=0,0006	3,85 [1,64; 9,00] p=0,0019	20,10% [9,00%; 31,20%] p=0,0004
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1857					
ja	11/68 (16,2%)	8/55 (14,5%)	1,13 [0,42; 3,05] p=0,8043	1,11 [0,48; 2,57] p=0,8038	1,60% [-11,20%; 14,40%] p=0,8025
nein	29/159 (18,2%)	13/170 (7,6%)	2,69 [1,35; 5,39] p=0,0041	2,39 [1,29; 4,42] p=0,0058	10,60% [3,40%; 17,80%] p=0,0040

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Untersuchungen, PT: Blutdruck erhöht

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
Blutdruck erhöht	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	26/227 (11,5%)	9/225 (4,0%)	3,10 [1,42; 6,79] p=0,0031	2,86 [1,37; 5,97] p=0,0050	7,50% [2,60%; 12,30%] p=0,0027	NA
	Geschlecht	männlich	15/92 (16,3%)	5/85 (5,9%)	3,12 [1,08; 8,99] p=0,0291	2,77 [1,05; 7,30] p=0,0390	10,40% [1,40%; 19,50%] p=0,0241	0,9708
		weiblich	11/135 (8,1%)	4/140 (2,9%)	3,02 [0,94; 9,72] p=0,0539	2,85 [0,93; 8,74] p=0,0666	5,30% [-0,10%; 10,70%] p=0,0538	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	23/169 (13,6%)	8/161 (5,0%)	3,01 [1,31; 6,95] p=0,0072	2,74 [1,26; 5,94] p=0,0108	8,60% [2,50%; 14,80%] p=0,0060	NA
		schwarz	1/12 (8,3%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA
		Asien	2/29 (6,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1427	NA
		andere	0/11 (0,0%)	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-26,10%; 7,90%] p=0,2943	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)				
	Alter	18-34 Jahre	4/81 (4,9%)	4/87 (4,6%)	1,08 [0,26; 4,46] p=0,9178	1,07 [0,28; 4,15] p=0,9175	0,30% [-6,10%; 6,80%] p=0,9176	0,2565
		35-54 Jahre	15/104 (14,4%)	3/104 (2,9%)	5,67 [1,59; 20,24] p=0,0032	5,00 [1,49; 16,76] p=0,0091	11,50% [4,10%; 19,00%] p=0,0025	NA
		55+ Jahre	7/42 (16,7%)	2/34 (5,9%)	3,20 [0,62; 16,55] p=0,1507	2,83 [0,63; 12,76] p=0,1750	10,80% [-3,00%; 24,60%] p=0,1247	NA
	Geographische Region	Nordamerika	6/59 (10,2%)	0/65 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,20% [2,50%; 17,90%] p=0,0098	0,0934
		Europa	17/117 (14,5%)	8/106 (7,5%)	2,08 [0,86; 5,05] p=0,0996	1,93 [0,87; 4,28] p=0,1077	7,00% [-1,10%; 15,10%] p=0,0922	NA
		Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410	NA
		Südamerika	1/25 (4,0%)	1/27 (3,7%)	1,08 [0,06; 18,30] p=0,9562	1,08 [0,07; 16,36] p=0,9557	0,30% [-10,20%; 10,80%] p=0,9558	NA
	MADRS	≤ Median	11/129 (8,5%)	2/118 (1,7%)	5,41 [1,17; 24,93] p=0,0165	5,03 [1,14; 22,23] p=0,0331	6,80% [1,50%; 12,20%] p=0,0124	0,3800
		> Median	15/97 (15,5%)	7/107 (6,5%)	2,61 [1,02; 6,71] p=0,0407	2,36 [1,01; 5,55] p=0,0483	8,90% [0,30%; 17,50%] p=0,0417	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
	AD Behandlung	AD Mono	14/105 (13,3%)	6/108 (5,6%)	2,62 [0,96; 7,09] p=0,0523	2,40 [0,96; 6,01] p=0,0616	7,80% [0,00%; 15,60%] p=0,0508	0,5572
		AD plus Augmentationstherapie	12/122 (9,8%)	3/117 (2,6%)	4,15 [1,14; 15,09] p=0,0208	3,84 [1,11; 13,25] p=0,0335	7,30% [1,30%; 13,30%] p=0,0177	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	13/145 (9,0%)	6/140 (4,3%)	2,20 [0,81; 5,96] p=0,1140	2,09 [0,82; 5,35] p=0,1234	4,70% [-1,10%; 10,40%] p=0,1097	0,3274
		nein	13/81 (16,0%)	3/85 (3,5%)	5,23 [1,43; 19,10] p=0,0065	4,55 [1,35; 15,37] p=0,0148	12,50% [3,60%; 21,40%] p=0,0059	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/68 (10,3%)	2/55 (3,6%)	3,04 [0,61; 15,27] p=0,1603	2,83 [0,61; 13,08] p=0,1827	6,70% [-2,10%; 15,40%] p=0,1361	0,9784
		nein	19/159 (11,9%)	7/170 (4,1%)	3,16 [1,29; 7,74] p=0,0086	2,90 [1,25; 6,72] p=0,0128	7,80% [2,00%; 13,70%] p=0,0088	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-135: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Augenerkrankungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	34/227 (15,0%)	13/225 (5,8%)	2,87 [1,47; 5,60] p=0,0014	2,59 [1,41; 4,78] p=0,0023	9,20% [3,60%; 14,80%] p=0,0012
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2964					
männlich	11/92 (12,0%)	6/85 (7,1%)	1,79 [0,63; 5,07] p=0,2706	1,69 [0,66; 4,38] p=0,2769	4,90% [-3,70%; 13,50%] p=0,2632
weiblich	23/135 (17,0%)	7/140 (5,0%)	3,90 [1,61; 9,43] p=0,0014	3,41 [1,51; 7,68] p=0,0031	12,00% [4,70%; 19,30%] p=0,0012
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	19/169 (11,2%)	8/161 (5,0%)	2,42 [1,03; 5,70] p=0,0380	2,26 [1,02; 5,02] p=0,0447	6,30% [0,40%; 12,10%] p=0,0348
schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213
Asien	6/29 (20,7%)	2/30 (6,7%)	3,65 [0,67; 19,85] p=0,1189	3,10 [0,68; 14,14] p=0,1433	14,00% [-3,20%; 31,30%] p=0,1108
andere	7/11 (63,6%)	3/11 (27,3%)	4,67 [0,77; 28,47] p=0,0943	2,33 [0,81; 6,76] p=0,1184	36,40% [-2,40%; 75,10%] p=0,0658
unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6613					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	15/81 (18,5%)	5/87 (5,7%)	3,73 [1,29; 10,79] p=0,0109	3,22 [1,23; 8,46] p=0,0176	12,80% [3,00%; 22,50%] p=0,0104
35-54 Jahre	16/104 (15,4%)	6/104 (5,8%)	2,97 [1,11; 7,92] p=0,0245	2,67 [1,09; 6,55] p=0,0323	9,60% [1,40%; 17,90%] p=0,0224
55+ Jahre	3/42 (7,1%)	2/34 (5,9%)	1,23 [0,19; 7,82] p=0,8267	1,21 [0,22; 6,86] p=0,8260	1,30% [-9,80%; 12,40%] p=0,8239
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5174					
Nordamerika	5/59 (8,5%)	4/65 (6,2%)	1,41 [0,36; 5,53] p=0,6203	1,38 [0,39; 4,89] p=0,6205	2,30% [-6,90%; 11,50%] p=0,6210
Europa	16/117 (13,7%)	3/106 (2,8%)	5,44 [1,54; 19,24] p=0,0038	4,83 [1,45; 16,12] p=0,0104	10,80% [3,90%; 17,80%] p=0,0023
Asien	6/26 (23,1%)	2/27 (7,4%)	3,75 [0,68; 20,63] p=0,1146	3,12 [0,69; 14,06] p=0,1394	15,70% [-3,30%; 34,60%] p=0,1054
Südamerika	7/25 (28,0%)	4/27 (14,8%)	2,24 [0,57; 8,84] p=0,2493	1,89 [0,63; 5,69] p=0,2573	13,20% [-8,90%; 35,30%] p=0,2427
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Augenerkrankungen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8969					
≤ Median	18/129 (14,0%)	6/118 (5,1%)	3,03 [1,16; 7,91] p=0,0190	2,74 [1,13; 6,68] p=0,0261	8,90% [1,70%; 16,00%] p=0,0154
> Median	16/97 (16,5%)	7/107 (6,5%)	2,82 [1,11; 7,19] p=0,0252	2,52 [1,08; 5,87] p=0,0319	10,00% [1,20%; 18,70%] p=0,0257
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Augenerkrankungen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5230					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	16/105 (15,2%)	5/108 (4,6%)	3,70 [1,30; 10,51] p=0,0096	3,29 [1,25; 8,66] p=0,0158	10,60% [2,70%; 18,50%] p=0,0088
AD plus Augmentationstherapie	18/122 (14,8%)	8/117 (6,8%)	2,36 [0,98; 5,66] p=0,0499	2,16 [0,98; 4,77] p=0,0574	7,90% [0,10%; 15,70%] p=0,0461
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8592					
ja	25/145 (17,2%)	9/140 (6,4%)	3,03 [1,36; 6,76] p=0,0049	2,68 [1,30; 5,54] p=0,0077	10,80% [3,40%; 18,20%] p=0,0040
nein	9/81 (11,1%)	4/85 (4,7%)	2,53 [0,75; 8,57] p=0,1258	2,36 [0,76; 7,37] p=0,1389	6,40% [-1,80%; 14,60%] p=0,1254
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3971					
ja	11/68 (16,2%)	2/55 (3,6%)	5,11 [1,08; 24,15] p=0,0251	4,45 [1,03; 19,23] p=0,0457	12,50% [2,50%; 22,60%] p=0,0145
nein	23/159 (14,5%)	11/170 (6,5%)	2,44 [1,15; 5,20] p=0,0175	2,24 [1,13; 4,44] p=0,0214	8,00% [1,40%; 14,60%] p=0,0176

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Augenerkrankungen, PT: Sehen verschwommen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Sehen verschwommen Sehen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	27/227 (11,9%)	11/225 (4,9%)	2,63 [1,27; 5,43] p=0,0073	2,43 [1,24; 4,78] p=0,0100	7,00% [1,90%; 12,10%] p=0,0067	NA
	Geschlecht	männlich	8/92 (8,7%)	4/85 (4,7%)	1,93 [0,56; 6,65] p=0,2928	1,85 [0,58; 5,91] p=0,3010	4,00% [-3,30%; 11,30%] p=0,2846	0,5803
		weiblich	19/135 (14,1%)	7/140 (5,0%)	3,11 [1,26; 7,67] p=0,0103	2,81 [1,22; 6,48] p=0,0150	9,10% [2,20%; 16,00%] p=0,0098	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	14/169 (8,3%)	6/161 (3,7%)	2,33 [0,87; 6,23] p=0,0833	2,22 [0,88; 5,64] p=0,0929	4,60% [-0,50%; 9,60%] p=0,0788	NA
		schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213	NA
		Asien	5/29 (17,2%)	2/30 (6,7%)	2,92 [0,52; 16,42] p=0,2131	2,59 [0,54; 12,29] p=0,2321	10,60% [-5,80%; 27,00%] p=0,2061	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		andere	6/11 (54,5%)	3/11 (27,3%)	3,20 [0,54; 18,98] p=0,2037	2,00 [0,66; 6,04] p=0,2191	27,30% [-12,20%; 66,80%] p=0,1757	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Alter	18-34 Jahre	12/81 (14,8%)	4/87 (4,6%)	3,61 [1,11; 11,69] p=0,0246	3,22 [1,08; 9,59] p=0,0354	10,20% [1,30%; 19,10%] p=0,0245	0,8207
		35-54 Jahre	12/104 (11,5%)	6/104 (5,8%)	2,13 [0,77; 5,91] p=0,1399	2,00 [0,78; 5,13] p=0,1490	5,80% [-1,80%; 13,40%] p=0,1369	NA
		55+ Jahre	3/42 (7,1%)	1/34 (2,9%)	2,54 [0,25; 25,58] p=0,4178	2,43 [0,26; 22,31] p=0,4329	4,20% [-5,40%; 13,80%] p=0,3929	NA
	Geographische Region	Nordamerika	2/59 (3,4%)	3/65 (4,6%)	0,73 [0,12; 4,50] p=0,7300	0,73 [0,13; 4,24] p=0,7302	-1,20% [-8,10%; 5,70%] p=0,7270	0,4972
		Europa	13/117 (11,1%)	3/106 (2,8%)	4,29 [1,19; 15,51] p=0,0170	3,93 [1,15; 13,40] p=0,0290	8,30% [1,80%; 14,80%] p=0,0127	NA
		Asien	5/26 (19,2%)	2/27 (7,4%)	2,98 [0,52; 16,95] p=0,2081	2,60 [0,55; 12,22] p=0,2273	11,80% [-6,30%; 29,90%] p=0,2001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
		Südamerika	7/25 (28,0%)	3/27 (11,1%)	3,11 [0,71; 13,72] p=0,1263	2,52 [0,73; 8,69] p=0,1435	16,90% [-4,30%; 38,10%] p=0,1188	NA
	MADRS	≤ Median	12/129 (9,3%)	5/118 (4,2%)	2,32 [0,79; 6,79] p=0,1170	2,20 [0,80; 6,05] p=0,1281	5,10% [-1,10%; 11,30%] p=0,1088	0,7515
		> Median	15/97 (15,5%)	6/107 (5,6%)	3,08 [1,14; 8,29] p=0,0210	2,76 [1,11; 6,82] p=0,0282	9,90% [1,40%; 18,30%] p=0,0217	NA
	AD Behandlung	AD Mono	12/105 (11,4%)	5/108 (4,6%)	2,66 [0,90; 7,83] p=0,0678	2,47 [0,90; 6,76] p=0,0789	6,80% [-0,50%; 14,10%] p=0,0665	0,9676
		AD plus Augmentationstherapie	15/122 (12,3%)	6/117 (5,1%)	2,59 [0,97; 6,93] p=0,0509	2,40 [0,96; 5,97] p=0,0602	7,20% [0,10%; 14,20%] p=0,0468	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	21/145 (14,5%)	8/140 (5,7%)	2,79 [1,19; 6,54] p=0,0145	2,53 [1,16; 5,53] p=0,0195	8,80% [1,90%; 15,70%] p=0,0127	0,8190
		nein	6/81 (7,4%)	3/85 (3,5%)	2,19 [0,53; 9,05] p=0,2715	2,10 [0,54; 8,11] p=0,2825	3,90% [-3,00%; 10,80%] p=0,2722	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	10/68 (14,7%)	2/55 (3,6%)	4,57 [0,96; 21,81] p=0,0405	4,04 [0,92; 17,69] p=0,0635	11,10% [1,30%; 20,80%] p=0,0263	0,4098

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		nein	17/159 (10,7%)	9/170 (5,3%)	2,14 [0,93; 4,96] p=0,0702	2,02 [0,93; 4,40] p=0,0768	5,40% [-0,50%; 11,30%] p=0,0713	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/227 (8,8%)	6/225 (2,7%)	3,53 [1,39; 8,96] p=0,0051	3,30 [1,35; 8,07] p=0,0087	6,10% [1,90%; 10,40%] p=0,0046
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5782					
männlich	8/92 (8,7%)	3/85 (3,5%)	2,60 [0,67; 10,16] p=0,1561	2,46 [0,68; 8,98] p=0,1719	5,20% [-1,80%; 12,10%] p=0,1461
weiblich	12/135 (8,9%)	3/140 (2,1%)	4,46 [1,23; 16,16] p=0,0140	4,15 [1,20; 14,38] p=0,0249	6,70% [1,40%; 12,10%] p=0,0137
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	15/169 (8,9%)	3/161 (1,9%)	5,13 [1,46; 18,07] p=0,0051	4,76 [1,41; 16,14] p=0,0122	7,00% [2,20%; 11,80%] p=0,0040
schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213
Asien	0/29 (0,0%)	2/30 (6,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-15,60%; 2,30%] p=0,1432
andere	2/11 (18,2%)	1/11 (9,1%)	2,22 [0,17; 28,86] p=0,5439	2,00 [0,21; 18,98] p=0,5460	9,10% [-19,30%; 37,50%] p=0,5308

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
unbekannt	1/6 (16,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5901					
18-34 Jahre	7/81 (8,6%)	3/87 (3,4%)	2,65 [0,66; 10,61] p=0,1564	2,51 [0,67; 9,36] p=0,1719	5,20% [-2,00%; 12,40%] p=0,1586
35-54 Jahre	11/104 (10,6%)	3/104 (2,9%)	3,98 [1,08; 14,72] p=0,0272	3,67 [1,05; 12,76] p=0,0412	7,70% [1,00%; 14,40%] p=0,0251
55+ Jahre	2/42 (4,8%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-1,70%; 11,20%] p=0,1473
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1613					
Nordamerika	3/59 (5,1%)	1/65 (1,5%)	3,43 [0,35; 33,90] p=0,2663	3,31 [0,35; 30,91] p=0,2946	3,50% [-2,80%; 9,90%] p=0,2740
Europa	15/117 (12,8%)	2/106 (1,9%)	7,65 [1,71; 34,29] p=0,0022	6,79 [1,59; 29,02] p=0,0097	10,90% [4,30%; 17,50%] p=0,0011
Asien	0/26 (0,0%)	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,70% [-10,80%; 3,40%] p=0,3082
Südamerika	2/25 (8,0%)	2/27 (7,4%)	1,09 [0,14; 8,36] p=0,9368	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9361	0,60% [-13,90%; 15,10%] p=0,9362
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1759					
≤ Median	8/129 (6,2%)	4/118 (3,4%)	1,88 [0,55; 6,43] p=0,3056	1,83 [0,57; 5,92] p=0,3132	2,80% [-2,50%; 8,10%] p=0,2975

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
> Median	12/97 (12,4%)	2/107 (1,9%)	7,41 [1,61; 34,02] p=0,0031	6,62 [1,52; 28,83] p=0,0118	10,50% [3,50%; 17,50%] p=0,0034
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0549					
AD Mono	15/105 (14,3%)	2/108 (1,9%)	8,83 [1,97; 39,66] p=0,0008	7,71 [1,81; 32,91] p=0,0058	12,40% [5,30%; 19,60%] p=0,0007
AD plus Augmentationstherapie	5/122 (4,1%)	4/117 (3,4%)	1,21 [0,32; 4,61] p=0,7831	1,20 [0,33; 4,36] p=0,7830	0,70% [-4,10%; 5,50%] p=0,7822
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7515					
ja	15/145 (10,3%)	4/140 (2,9%)	3,92 [1,27; 12,13] p=0,0114	3,62 [1,23; 10,64] p=0,0193	7,50% [1,80%; 13,20%] p=0,0097
nein	5/81 (6,2%)	2/85 (2,4%)	2,73 [0,51; 14,49] p=0,2223	2,62 [0,52; 13,14] p=0,2407	3,80% [-2,30%; 10,00%] p=0,2236
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0399					
ja	8/68 (11,8%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [4,10%; 19,40%] p=0,0026
nein	12/159 (7,5%)	6/170 (3,5%)	2,23 [0,82; 6,10] p=0,1098	2,14 [0,82; 5,56] p=0,1191	4,00% [-0,90%; 9,00%] p=0,1120

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, PT: Vertigo

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Vertigo	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	14/227 (6,2%)	1/225 (0,4%)	14,72 [1,92; 112,94] p=0,0007	13,88 [1,84; 104,64] p=0,0107	5,70% [2,50%; 9,00%] p=0,0006	NA
	Alter	18-34 Jahre	3/81 (3,7%)	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-0,40%; 7,80%] p=0,0776	0,7226
		35-54 Jahre	10/104 (9,6%)	1/104 (1,0%)	10,96 [1,38; 87,23] p=0,0054	10,00 [1,30; 76,72] p=0,0268	8,70% [2,70%; 14,60%] p=0,0045	NA
		55+ Jahre	1/42 (2,4%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3115	NA
	Geographische Region	Nordamerika	1/59 (1,7%)	0/65 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70% [-1,60%; 5,00%] p=0,3132	NA
		Europa	11/117 (9,4%)	1/106 (0,9%)	10,90 [1,38; 85,91] p=0,0053	9,97 [1,31; 75,89] p=0,0264	8,50% [2,90%; 14,10%] p=0,0031	NA
		Asien	0/26 (0,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Südamerika	2/25 (8,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB				p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	
	AD Behandlung	AD Mono	11/105 (10,5%)	1/108 (0,9%)	12,52 [1,59; 98,81] p=0,0026	11,31 [1,49; 86,10] p=0,0191	9,60% [3,40%; 15,70%] p=0,0023	0,5088
		AD plus Augmentationstherapie	3/122 (2,5%)	0/117 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,50% [-0,30%; 5,20%] p=0,0795	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/227 (1,3%)	12/225 (5,3%)	0,24 [0,07; 0,85] p=0,0174	0,25 [0,07; 0,87] p=0,0289	-4,00% [-7,30%; -0,70%] p=0,0169
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	3/169 (1,8%)	9/161 (5,6%)	0,31 [0,08; 1,15] p=0,0646	0,32 [0,09; 1,15] p=0,0810	-3,80% [-7,90%; 0,30%] p=0,0661
schwarz	0/12 (0,0%)	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-19,30%; 6,00%] p=0,3006
Asien	0/29 (0,0%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
andere	0/11 (0,0%)	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-26,10%; 7,90%] p=0,2943
unbekannt	0/6 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9516					
ja	2/145 (1,4%)	8/140 (5,7%)	0,23 [0,05; 1,11] p=0,0472	0,24 [0,05; 1,12] p=0,0690	-4,30% [-8,60%; 0,00%] p=0,0475

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	1/81 (1,2%)	4/85 (4,7%)	0,25 [0,03; 2,31] p=0,1922	0,26 [0,03; 2,30] p=0,2268	-3,50% [-8,60%; 1,60%] p=0,1825
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8372					
ja	1/68 (1,5%)	4/55 (7,3%)	0,19 [0,02; 1,75] p=0,1066	0,20 [0,02; 1,76] p=0,1474	-5,80% [-13,20%; 1,60%] p=0,1262
nein	2/159 (1,3%)	8/170 (4,7%)	0,26 [0,05; 1,23] p=0,0691	0,27 [0,06; 1,24] p=0,0919	-3,40% [-7,10%; 0,20%] p=0,0622
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Nervensystems

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	166/227 (73,1%)	108/225 (48,0%)	2,95 [1,99; 4,37] p<0,0001	1,52 [1,30; 1,78] p<0,0001	25,10% [16,40%; 33,80%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3833					
männlich	65/92 (70,7%)	45/85 (52,9%)	2,14 [1,15; 3,97] p=0,0155	1,33 [1,05; 1,70] p=0,0183	17,70% [3,60%; 31,80%] p=0,0139
weiblich	101/135 (74,8%)	63/140 (45,0%)	3,63 [2,18; 6,06] p<0,0001	1,66 [1,35; 2,05] p<0,0001	29,80% [18,80%; 40,80%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8705					
weiß	121/169 (71,6%)	80/161 (49,7%)	2,55 [1,62; 4,02] p<0,0001	1,44 [1,20; 1,73] p<0,0001	21,90% [11,60%; 32,20%] p<0,0001
schwarz	7/12 (58,3%)	4/15 (26,7%)	3,85 [0,76; 19,47] p=0,1025	2,19 [0,83; 5,75] p=0,1122	31,70% [-4,10%; 67,40%] p=0,0826
Asien	24/29 (82,8%)	13/30 (43,3%)	6,28 [1,88; 20,93] p=0,0019	1,91 [1,23; 2,97] p=0,0041	39,40% [17,00%; 61,90%] p=0,0006
andere	10/11 (90,9%)	6/11 (54,5%)	8,33 [0,78; 89,47] p=0,0614	1,67 [0,94; 2,95] p=0,0795	36,40% [2,40%; 70,30%] p=0,0359

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	4/6 (66,7%)	5/8 (62,5%)	1,20 [0,13; 11,05] p=0,8767	1,07 [0,49; 2,33] p=0,8712	4,20% [-46,30%; 54,60%] p=0,8715
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7461					
18-34 Jahre	58/81 (71,6%)	40/87 (46,0%)	2,96 [1,56; 5,63] p=0,0008	1,56 [1,19; 2,03] p=0,0011	25,60% [11,30%; 40,00%] p=0,0005
35-54 Jahre	76/104 (73,1%)	54/104 (51,9%)	2,51 [1,41; 4,49] p=0,0017	1,41 [1,13; 1,75] p=0,0022	21,20% [8,30%; 34,00%] p=0,0012
55+ Jahre	32/42 (76,2%)	14/34 (41,2%)	4,57 [1,71; 12,24] p=0,0020	1,85 [1,20; 2,86] p=0,0057	35,00% [14,00%; 56,00%] p=0,0011
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4538					
Nordamerika	35/59 (59,3%)	31/65 (47,7%)	1,60 [0,78; 3,26] p=0,1967	1,24 [0,89; 1,73] p=0,1961	11,60% [-5,80%; 29,10%] p=0,1915
Europa	85/117 (72,6%)	54/106 (50,9%)	2,56 [1,47; 4,46] p=0,0009	1,43 [1,15; 1,77] p=0,0014	21,70% [9,20%; 34,20%] p=0,0007
Asien	22/26 (84,6%)	10/27 (37,0%)	9,35 [2,50; 35,04] p=0,0005	2,28 [1,36; 3,84] p=0,0018	47,60% [24,70%; 70,50%] p<0,0001
Südamerika	24/25 (96,0%)	13/27 (48,1%)	25,85 [3,05; 219,26] p=0,0002	1,99 [1,34; 2,97] p=0,0007	47,90% [27,50%; 68,20%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5330					
≤ Median	91/129 (70,5%)	50/118 (42,4%)	3,26 [1,92; 5,51] p<0,0001	1,66 [1,31; 2,11] p<0,0001	28,20% [16,30%; 40,10%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
> Median	75/97 (77,3%)	58/107 (54,2%)	2,88 [1,57; 5,29] p=0,0006	1,43 [1,16; 1,75] p=0,0007	23,10% [10,50%; 35,70%] p=0,0003
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6650					
AD Mono	83/105 (79,0%)	53/108 (49,1%)	3,92 [2,14; 7,15] p<0,0001	1,61 [1,30; 2,00] p<0,0001	30,00% [17,70%; 42,20%] p<0,0001
AD plus Augmentationstherapie	83/122 (68,0%)	55/117 (47,0%)	2,40 [1,42; 4,06] p=0,0010	1,45 [1,15; 1,82] p=0,0015	21,00% [8,80%; 33,30%] p=0,0008
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3535					
ja	101/145 (69,7%)	70/140 (50,0%)	2,30 [1,41; 3,73] p=0,0007	1,39 [1,14; 1,70] p=0,0010	19,70% [8,50%; 30,80%] p=0,0006
nein	64/81 (79,0%)	38/85 (44,7%)	4,66 [2,35; 9,23] p<0,0001	1,77 [1,36; 2,30] p<0,0001	34,30% [20,50%; 48,10%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3811					
ja	49/68 (72,1%)	31/55 (56,4%)	2,00 [0,94; 4,23] p=0,0707	1,28 [0,97; 1,68] p=0,0807	15,70% [-1,20%; 32,60%] p=0,0687
nein	117/159 (73,6%)	77/170 (45,3%)	3,36 [2,12; 5,35] p<0,0001	1,62 [1,34; 1,96] p<0,0001	28,30% [18,10%; 38,40%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Schwindelgefühl

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Schwindelgefühl	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	89/227 (39,2%)	33/225 (14,7%)	3,75 [2,38; 5,92] p<0,0001	2,67 [1,88; 3,81] p<0,0001	24,50% [16,70%; 32,40%] p<0,0001	NA
Schwindelgefühl	Geschlecht	männlich	32/92 (34,8%)	14/85 (16,5%)	2,70 [1,32; 5,53] p=0,0056	2,11 [1,21; 3,68] p=0,0082	18,30% [5,80%; 30,80%] p=0,0042	0,3537
Schwindelgefühl		weiblich	57/135 (42,2%)	19/140 (13,6%)	4,65 [2,57; 8,41] p<0,0001	3,11 [1,96; 4,94] p<0,0001	28,70% [18,60%; 38,70%] p<0,0001	NA
Schwindelgefühl	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	66/169 (39,1%)	21/161 (13,0%)	4,27 [2,46; 7,43] p<0,0001	2,99 [1,93; 4,65] p<0,0001	26,00% [17,00%; 35,00%] p<0,0001	0,5748
Schwindelgefühl		schwarz	4/12 (33,3%)	3/15 (20,0%)	2,00 [0,35; 11,44] p=0,4408	1,67 [0,46; 6,06] p=0,4377	13,30% [-20,20%; 46,80%] p=0,4351	NA
Schwindelgefühl		Asien	12/29 (41,4%)	6/30 (20,0%)	2,82 [0,88; 9,01] p=0,0771	2,07 [0,90; 4,78] p=0,0885	21,40% [-1,60%; 44,30%] p=0,0677	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Schwindelgefühl		andere	6/11 (54,5%)	1/11 (9,1%)	12,00 [1,12; 128,84] p=0,0253	6,00 [0,86; 41,96] p=0,0710	45,50% [11,50%; 79,40%] p=0,0087	NA
Schwindelgefühl		unbekannt	1/6 (16,7%)	2/8 (25,0%)	0,60 [0,04; 8,73] p=0,7171	0,67 [0,08; 5,75] p=0,7122	-8,30% [-50,60%; 34,00%] p=0,6994	NA
Schwindelgefühl	Alter	18-34 Jahre	33/81 (40,7%)	14/87 (16,1%)	3,58 [1,74; 7,39] p=0,0004	2,53 [1,47; 4,38] p=0,0009	24,60% [11,50%; 37,80%] p=0,0003	0,8156
Schwindelgefühl		35-54 Jahre	37/104 (35,6%)	12/104 (11,5%)	4,23 [2,05; 8,73] p<0,0001	3,08 [1,71; 5,57] p=0,0002	24,00% [13,00%; 35,10%] p<0,0001	NA
Schwindelgefühl		55+ Jahre	19/42 (45,2%)	7/34 (20,6%)	3,19 [1,14; 8,92] p=0,0253	2,20 [1,05; 4,60] p=0,0369	24,60% [4,40%; 44,90%] p=0,0172	NA
Schwindelgefühl	Geographische Region	Nordamerika	21/59 (35,6%)	12/65 (18,5%)	2,44 [1,07; 5,56] p=0,0318	1,93 [1,04; 3,57] p=0,0366	17,10% [1,70%; 32,60%] p=0,0296	0,6866
Schwindelgefühl		Europa	42/117 (35,9%)	12/106 (11,3%)	4,39 [2,16; 8,92] p<0,0001	3,17 [1,77; 5,69] p=0,0001	24,60% [14,00%; 35,20%] p<0,0001	NA
Schwindelgefühl		Asien	12/26 (46,2%)	5/27 (18,5%)	3,77 [1,09; 13,03] p=0,0328	2,49 [1,02; 6,09] p=0,0452	27,60% [3,50%; 51,80%] p=0,0247	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Schwindelgefühl		Südamerika	14/25 (56,0%)	4/27 (14,8%)	7,32 [1,95; 27,48] p=0,0020	3,78 [1,43; 9,96] p=0,0071	41,20% [17,60%; 64,80%] p=0,0006	NA
Schwindelgefühl	MADRS	≤ Median	46/129 (35,7%)	12/118 (10,2%)	4,90 [2,44; 9,83] p<0,0001	3,51 [1,96; 6,29] p<0,0001	25,50% [15,60%; 35,40%] p<0,0001	0,2898
Schwindelgefühl		> Median	43/97 (44,3%)	21/107 (19,6%)	3,26 [1,75; 6,08] p=0,0002	2,26 [1,45; 3,52] p=0,0003	24,70% [12,30%; 37,10%] p<0,0001	NA
Schwindelgefühl	AD Behandlung	AD Mono	40/105 (38,1%)	14/108 (13,0%)	4,13 [2,08; 8,20] p<0,0001	2,94 [1,70; 5,07] p=0,0001	25,10% [13,90%; 36,40%] p<0,0001	0,6747
Schwindelgefühl		AD plus Augmentationstherapie	49/122 (40,2%)	19/117 (16,2%)	3,46 [1,88; 6,37] p<0,0001	2,47 [1,55; 3,94] p=0,0001	23,90% [13,00%; 34,90%] p<0,0001	NA
Schwindelgefühl	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	51/145 (35,2%)	22/140 (15,7%)	2,91 [1,65; 5,14] p=0,0002	2,24 [1,44; 3,48] p=0,0004	19,50% [9,60%; 29,30%] p=0,0001	0,2529
Schwindelgefühl		nein	38/81 (46,9%)	11/85 (12,9%)	5,95 [2,76; 12,83] p<0,0001	3,63 [1,99; 6,59] p<0,0001	34,00% [21,00%; 47,00%] p<0,0001	NA
Schwindelgefühl	Suizidversuch im letzten Monat	ja	24/68 (35,3%)	9/55 (16,4%)	2,79 [1,17; 6,66] p=0,0190	2,16 [1,09; 4,25] p=0,0264	18,90% [3,90%; 33,90%] p=0,0133	0,5247

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Schwindelgefühl		nein	65/159 (40,9%)	24/170 (14,1%)	4,21 [2,46; 7,18] p<0,0001	2,90 [1,91; 4,39] p<0,0001	26,80% [17,50%; 36,00%] p<0,0001	NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Somnolenz

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	Wert	Wert	
Somnolenz	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	49/227 (21,6%)	24/225 (10,7%)	2,31 [1,36; 3,91] p=0,0016	2,02 [1,29; 3,18] p=0,0022	10,90% [4,20%; 17,60%] p=0,0014	NA
Somnolenz	Geschlecht	männlich	17/92 (18,5%)	12/85 (14,1%)	1,38 [0,62; 3,09] p=0,4349	1,31 [0,66; 2,58] p=0,4362	4,40% [-6,50%; 15,20%] p=0,4308	0,1395
Somnolenz		weiblich	32/135 (23,7%)	12/140 (8,6%)	3,31 [1,63; 6,76] p=0,0006	2,77 [1,49; 5,14] p=0,0013	15,10% [6,60%; 23,70%] p=0,0005	NA
Somnolenz	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	39/169 (23,1%)	17/161 (10,6%)	2,54 [1,37; 4,71] p=0,0025	2,19 [1,29; 3,70] p=0,0036	12,50% [4,60%; 20,40%] p=0,0020	0,2103
Somnolenz		schwarz	2/12 (16,7%)	1/15 (6,7%)	2,80 [0,22; 35,29] p=0,4201	2,50 [0,26; 24,38] p=0,4303	10,00% [-14,60%; 34,60%] p=0,4251	NA
Somnolenz		Asien	5/29 (17,2%)	2/30 (6,7%)	2,92 [0,52; 16,42] p=0,2131	2,59 [0,54; 12,29] p=0,2321	10,60% [-5,80%; 27,00%] p=0,2061	NA
Somnolenz		andere	3/11 (27,3%)	1/11 (9,1%)	3,75 [0,32; 43,31] p=0,2801	3,00 [0,37; 24,58] p=0,3059	18,20% [-13,10%; 49,50%] p=0,2553	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Somnolenz		unbekannt	0/6 (0,0%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-37,50% [-71,00%; -4,00%] p=0,0285	NA
Somnolenz	Alter	18-34 Jahre	15/81 (18,5%)	11/87 (12,6%)	1,57 [0,67; 3,66] p=0,2942	1,46 [0,72; 3,00] p=0,2967	5,90% [-5,10%; 16,80%] p=0,2939	0,2035
Somnolenz		35-54 Jahre	24/104 (23,1%)	12/104 (11,5%)	2,30 [1,08; 4,89] p=0,0282	2,00 [1,06; 3,78] p=0,0331	11,50% [1,40%; 21,70%] p=0,0261	NA
Somnolenz		55+ Jahre	10/42 (23,8%)	1/34 (2,9%)	10,31 [1,25; 85,26] p=0,0106	8,10 [1,09; 60,13] p=0,0409	20,90% [6,80%; 34,90%] p=0,0037	NA
Somnolenz	Geographische Region	Nordamerika	4/59 (6,8%)	6/65 (9,2%)	0,72 [0,19; 2,67] p=0,6181	0,73 [0,22; 2,48] p=0,6186	-2,50% [-12,00%; 7,10%] p=0,6139	0,3136
Somnolenz		Europa	31/117 (26,5%)	13/106 (12,3%)	2,58 [1,27; 5,25] p=0,0078	2,16 [1,20; 3,90] p=0,0107	14,20% [4,10%; 24,40%] p=0,0060	NA
Somnolenz		Asien	5/26 (19,2%)	1/27 (3,7%)	6,19 [0,67; 57,15] p=0,0773	5,19 [0,65; 41,50] p=0,1203	15,50% [-1,20%; 32,30%] p=0,0691	NA
Somnolenz		Südamerika	9/25 (36,0%)	4/27 (14,8%)	3,23 [0,85; 12,35] p=0,0809	2,43 [0,85; 6,91] p=0,0957	21,20% [-1,90%; 44,30%] p=0,0722	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Somnolenz	MADRS	≤ Median	27/129 (20,9%)	14/118 (11,9%)	1,97 [0,98; 3,96] p=0,0563	1,76 [0,97; 3,20] p=0,0616	9,10% [-0,10%; 18,20%] p=0,0516	0,5257
Somnolenz		> Median	22/97 (22,7%)	10/107 (9,3%)	2,85 [1,27; 6,37] p=0,0091	2,43 [1,21; 4,86] p=0,0124	13,30% [3,30%; 23,30%] p=0,0089	NA
Somnolenz	AD Behandlung	AD Mono	19/105 (18,1%)	15/108 (13,9%)	1,37 [0,66; 2,86] p=0,4031	1,30 [0,70; 2,43] p=0,4040	4,20% [-5,60%; 14,00%] p=0,4020	0,0760
Somnolenz		AD plus Augmentationstherapie	30/122 (24,6%)	9/117 (7,7%)	3,91 [1,77; 8,67] p=0,0004	3,20 [1,59; 6,44] p=0,0011	16,90% [7,90%; 25,90%] p=0,0002	NA
Somnolenz	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	30/145 (20,7%)	14/140 (10,0%)	2,35 [1,19; 4,65] p=0,0127	2,07 [1,15; 3,73] p=0,0158	10,70% [2,40%; 18,90%] p=0,0112	0,9419
Somnolenz		nein	19/81 (23,5%)	10/85 (11,8%)	2,30 [1,00; 5,30] p=0,0480	1,99 [0,99; 4,03] p=0,0542	11,70% [0,20%; 23,20%] p=0,0461	NA
Somnolenz	Suizidversuch im letzten Monat	ja	14/68 (20,6%)	7/55 (12,7%)	1,78 [0,66; 4,77] p=0,2513	1,62 [0,70; 3,73] p=0,2588	7,90% [-5,20%; 20,90%] p=0,2372	0,5779
Somnolenz		nein	35/159 (22,0%)	17/170 (10,0%)	2,54 [1,36; 4,75] p=0,0029	2,20 [1,29; 3,77] p=0,0040	12,00% [4,20%; 19,90%] p=0,0027	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.								
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Geschmacksstörung

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Geschmacksstörung	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	45/227 (19,8%)	29/225 (12,9%)	1,67 [1,01; 2,78] p=0,0466	1,54 [1,00; 2,36] p=0,0491	6,90% [0,10%; 13,70%] p=0,0452	NA
Geschmacksstörung	Geschlecht	männlich	17/92 (18,5%)	11/85 (12,9%)	1,52 [0,67; 3,47] p=0,3146	1,43 [0,71; 2,87] p=0,3177	5,50% [-5,10%; 16,20%] p=0,3090	0,8039
Geschmacksstörung		weiblich	28/135 (20,7%)	18/140 (12,9%)	1,77 [0,93; 3,39] p=0,0805	1,61 [0,94; 2,78] p=0,0843	7,90% [-0,90%; 16,70%] p=0,0793	NA
Geschmacksstörung	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	34/169 (20,1%)	23/161 (14,3%)	1,51 [0,85; 2,70] p=0,1618	1,41 [0,87; 2,28] p=0,1648	5,80% [-2,30%; 13,90%] p=0,1586	0,0935
Geschmacksstörung		schwarz	5/12 (41,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	41,70% [13,80%; 69,60%] p=0,0034	NA
Geschmacksstörung		Asien	4/29 (13,8%)	4/30 (13,3%)	1,04 [0,23; 4,62] p=0,9592	1,03 [0,29; 3,75] p=0,9589	0,50% [-17,00%; 17,90%] p=0,9589	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Geschmacksstörung		andere	2/11 (18,2%)	1/11 (9,1%)	2,22 [0,17; 28,86] p=0,5439	2,00 [0,21; 18,98] p=0,5460	9,10% [-19,30%; 37,50%] p=0,5308	NA
Geschmacksstörung		unbekannt	0/6 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	NA
Geschmacksstörung	Alter	18-34 Jahre	19/81 (23,5%)	8/87 (9,2%)	3,03 [1,24; 7,37] p=0,0122	2,55 [1,18; 5,50] p=0,0169	14,30% [3,20%; 25,30%] p=0,0114	0,0025
Geschmacksstörung		35-54 Jahre	14/104 (13,5%)	20/104 (19,2%)	0,65 [0,31; 1,38] p=0,2617	0,70 [0,37; 1,31] p=0,2645	-5,80% [-15,80%; 4,30%] p=0,2591	NA
Geschmacksstörung		55+ Jahre	12/42 (28,6%)	1/34 (2,9%)	13,20 [1,62; 107,69] p=0,0034	9,71 [1,33; 71,01] p=0,0251	25,60% [10,80%; 40,40%] p=0,0007	NA
Geschmacksstörung	Geographische Region	Nordamerika	7/59 (11,9%)	7/65 (10,8%)	1,12 [0,37; 3,39] p=0,8480	1,10 [0,41; 2,95] p=0,8474	1,10% [-10,10%; 12,30%] p=0,8477	0,7978
Geschmacksstörung		Europa	26/117 (22,2%)	16/106 (15,1%)	1,61 [0,81; 3,20] p=0,1749	1,47 [0,84; 2,59] p=0,1794	7,10% [-3,00%; 17,30%] p=0,1690	NA
Geschmacksstörung		Asien	3/26 (11,5%)	2/27 (7,4%)	1,63 [0,25; 10,65] p=0,6104	1,56 [0,28; 8,58] p=0,6107	4,10% [-11,60%; 19,90%] p=0,6074	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Geschmacksstörung		Südamerika	9/25 (36,0%)	4/27 (14,8%)	3,23 [0,85; 12,35] p=0,0809	2,43 [0,85; 6,91] p=0,0957	21,20% [-1,90%; 44,30%] p=0,0722	NA
Geschmacksstörung	MADRS	≤ Median	20/129 (15,5%)	11/118 (9,3%)	1,78 [0,82; 3,90] p=0,1438	1,66 [0,83; 3,32] p=0,1497	6,20% [-2,00%; 14,30%] p=0,1374	0,8658
Geschmacksstörung		> Median	25/97 (25,8%)	18/107 (16,8%)	1,72 [0,87; 3,39] p=0,1184	1,53 [0,89; 2,63] p=0,1215	9,00% [-2,30%; 20,20%] p=0,1181	NA
Geschmacksstörung	AD Behandlung	AD Mono	28/105 (26,7%)	14/108 (13,0%)	2,44 [1,20; 4,96] p=0,0122	2,06 [1,15; 3,68] p=0,0152	13,70% [3,10%; 24,30%] p=0,0110	0,1845
Geschmacksstörung		AD plus Augmentationstherapie	17/122 (13,9%)	15/117 (12,8%)	1,10 [0,52; 2,32] p=0,8008	1,09 [0,57; 2,07] p=0,8005	1,10% [-7,50%; 9,70%] p=0,8003	NA
Geschmacksstörung	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	27/145 (18,6%)	23/140 (16,4%)	1,16 [0,63; 2,15] p=0,6273	1,13 [0,68; 1,88] p=0,6271	2,20% [-6,60%; 11,00%] p=0,6262	0,0542
Geschmacksstörung		nein	18/81 (22,2%)	6/85 (7,1%)	3,76 [1,41; 10,04] p=0,0056	3,15 [1,32; 7,53] p=0,0100	15,20% [4,60%; 25,70%] p=0,0049	NA
Geschmacksstörung	Suizidversuch im letzten Monat	ja	10/68 (14,7%)	10/55 (18,2%)	0,78 [0,30; 2,02] p=0,6049	0,81 [0,36; 1,80] p=0,6037	-3,50% [-16,70%; 9,70%] p=0,6063	0,0942

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Geschmacksstörung		nein	35/159 (22,0%)	19/170 (11,2%)	2,24 [1,22; 4,12] p=0,0081	1,97 [1,18; 3,30] p=0,0099	10,80% [2,80%; 18,80%] p=0,0079	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Parästhesie

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Parästhesie	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	27/227 (11,9%)	8/225 (3,6%)	3,66 [1,63; 8,25] p=0,0009	3,35 [1,55; 7,20] p=0,0020	8,30% [3,50%; 13,20%] p=0,0008	NA
Parästhesie	Geschlecht	männlich	14/92 (15,2%)	6/85 (7,1%)	2,36 [0,86; 6,46] p=0,0876	2,16 [0,87; 5,35] p=0,0979	8,20% [-1,00%; 17,30%] p=0,0802	0,1842
Parästhesie		weiblich	13/135 (9,6%)	2/140 (1,4%)	7,35 [1,63; 33,23] p=0,0028	6,74 [1,55; 29,31] p=0,0109	8,20% [2,90%; 13,60%] p=0,0027	NA
Parästhesie	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	22/169 (13,0%)	8/161 (5,0%)	2,86 [1,24; 6,63] p=0,0111	2,62 [1,20; 5,71] p=0,0155	8,00% [2,00%; 14,10%] p=0,0095	NA
Parästhesie		schwarz	1/12 (8,3%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA
Parästhesie		Asien	0/29 (0,0%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Parästhesie		andere	2/11 (18,2%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,20% [-4,60%; 41,00%] p=0,1179	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Parästhesie		unbekannt	2/6 (33,3%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA
Parästhesie	Alter	18-34 Jahre	10/81 (12,3%)	2/87 (2,3%)	5,99 [1,27; 28,22] p=0,0118	5,37 [1,21; 23,77] p=0,0268	10,00% [2,20%; 17,90%] p=0,0119	0,7412
Parästhesie		35-54 Jahre	14/104 (13,5%)	5/104 (4,8%)	3,08 [1,07; 8,89] p=0,0307	2,80 [1,05; 7,49] p=0,0403	8,70% [0,90%; 16,40%] p=0,0285	NA
Parästhesie		55+ Jahre	3/42 (7,1%)	1/34 (2,9%)	2,54 [0,25; 25,58] p=0,4178	2,43 [0,26; 22,31] p=0,4329	4,20% [-5,40%; 13,80%] p=0,3929	NA
Parästhesie	Geographische Region	Nordamerika	7/59 (11,9%)	2/65 (3,1%)	4,24 [0,84; 21,29] p=0,0607	3,86 [0,83; 17,83] p=0,0841	8,80% [-0,50%; 18,00%] p=0,0628	NA
Parästhesie		Europa	15/117 (12,8%)	5/106 (4,7%)	2,97 [1,04; 8,48] p=0,0348	2,72 [1,02; 7,22] p=0,0450	8,10% [0,80%; 15,40%] p=0,0291	NA
Parästhesie		Asien	0/26 (0,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Parästhesie		Südamerika	5/25 (20,0%)	1/27 (3,7%)	6,50 [0,70; 60,13] p=0,0688	5,40 [0,68; 43,09] p=0,1115	16,30% [-0,90%; 33,50%] p=0,0636	NA
Parästhesie	MADRS	≤ Median	14/129 (10,9%)	4/118 (3,4%)	3,47 [1,11; 10,86] p=0,0245	3,20 [1,08; 9,45] p=0,0352	7,50% [1,20%; 13,70%] p=0,0199	0,8883

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
Parästhesie		> Median	13/97 (13,4%)	4/107 (3,7%)	3,99 [1,25; 12,68] p=0,0129	3,59 [1,21; 10,63] p=0,0213	9,70% [2,00%; 17,30%] p=0,0136	NA
Parästhesie	AD Behandlung	AD Mono	17/105 (16,2%)	4/108 (3,7%)	5,02 [1,63; 15,48] p=0,0023	4,37 [1,52; 12,56] p=0,0062	12,50% [4,60%; 20,40%] p=0,0019	0,4602
Parästhesie		AD plus Augmentationstherapie	10/122 (8,2%)	4/117 (3,4%)	2,52 [0,77; 8,28] p=0,1166	2,40 [0,77; 7,43] p=0,1298	4,80% [-1,10%; 10,70%] p=0,1110	NA
Parästhesie	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	19/145 (13,1%)	6/140 (4,3%)	3,37 [1,30; 8,70] p=0,0086	3,06 [1,26; 7,43] p=0,0136	8,80% [2,40%; 15,30%] p=0,0072	0,7264
Parästhesie		nein	8/81 (9,9%)	2/85 (2,4%)	4,55 [0,94; 22,10] p=0,0423	4,20 [0,92; 19,18] p=0,0642	7,50% [0,30%; 14,80%] p=0,0420	NA
Parästhesie	Suizidversuch im letzten Monat	ja	8/68 (11,8%)	1/55 (1,8%)	7,20 [0,87; 59,45] p=0,0359	6,47 [0,83; 50,17] p=0,0740	9,90% [1,50%; 18,40%] p=0,0208	0,4547
Parästhesie		nein	19/159 (11,9%)	7/170 (4,1%)	3,16 [1,29; 7,74] p=0,0086	2,90 [1,25; 6,72] p=0,0128	7,80% [2,00%; 13,70%] p=0,0088	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-145: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Sedation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Sedation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	24/227 (10,6%)	6/225 (2,7%)	4,32 [1,73; 10,77] p=0,0007	3,96 [1,65; 9,51] p=0,0020	7,90% [3,40%; 12,40%] p=0,0006	NA
Sedation	Geschlecht	männlich	6/92 (6,5%)	1/85 (1,2%)	5,86 [0,69; 49,72] p=0,0691	5,54 [0,68; 45,10] p=0,1093	5,30% [-0,20%; 10,90%] p=0,0587	0,7329
Sedation		weiblich	18/135 (13,3%)	5/140 (3,6%)	4,15 [1,50; 11,53] p=0,0035	3,73 [1,43; 9,77] p=0,0073	9,80% [3,30%; 16,30%] p=0,0033	NA
Sedation	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	18/169 (10,7%)	6/161 (3,7%)	3,08 [1,19; 7,97] p=0,0156	2,86 [1,16; 7,02] p=0,0220	6,90% [1,40%; 12,40%] p=0,0135	NA
Sedation		schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213	NA
Sedation		Asien	2/29 (6,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1427	NA
Sedation		andere	1/11 (9,1%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [-7,90%; 26,10%] p=0,2943	NA
Sedation		unbekannt	1/6 (16,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Sedation	Alter	18-34 Jahre	4/81 (4,9%)	1/87 (1,1%)	4,47 [0,49; 40,84] p=0,1499	4,30 [0,49; 37,64] p=0,1880	3,80% [-1,40%; 9,00%] p=0,1551	0,2653
Sedation		35-54 Jahre	14/104 (13,5%)	5/104 (4,8%)	3,08 [1,07; 8,89] p=0,0307	2,80 [1,05; 7,49] p=0,0403	8,70% [0,90%; 16,40%] p=0,0285	NA
Sedation		55+ Jahre	6/42 (14,3%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [3,70%; 24,90%] p=0,0081	NA
Sedation	Geographische Region	Nordamerika	1/59 (1,7%)	3/65 (4,6%)	0,36 [0,04; 3,52] p=0,3599	0,37 [0,04; 3,43] p=0,3798	-2,90% [-9,00%; 3,20%] p=0,3458	0,0348
Sedation		Europa	16/117 (13,7%)	1/106 (0,9%)	16,63 [2,17; 127,75] p=0,0004	14,50 [1,96; 107,44] p=0,0089	12,70% [6,20%; 19,20%] p=0,0001	NA
Sedation		Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410	NA
Sedation		Südamerika	5/25 (20,0%)	2/27 (7,4%)	3,13 [0,55; 17,84] p=0,1880	2,70 [0,57; 12,68] p=0,2082	12,60% [-5,90%; 31,10%] p=0,1829	NA
Sedation	MADRS	≤ Median	11/129 (8,5%)	4/118 (3,4%)	2,66 [0,82; 8,59] p=0,0920	2,52 [0,82; 7,69] p=0,1055	5,10% [-0,70%; 11,00%] p=0,0837	0,2611
Sedation		> Median	13/97 (13,4%)	2/107 (1,9%)	8,13 [1,78; 37,00] p=0,0017	7,17 [1,66; 30,97] p=0,0083	11,50% [4,30%; 18,80%] p=0,0018	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert	Wert	
Sedation	AD Behandlung	AD Mono	12/105 (11,4%)	3/108 (2,8%)	4,52 [1,24; 16,50] p=0,0138	4,11 [1,20; 14,16] p=0,0249	8,70% [1,80%; 15,50%] p=0,0130	0,9389
Sedation		AD plus Augmentationstherapie	12/122 (9,8%)	3/117 (2,6%)	4,15 [1,14; 15,09] p=0,0208	3,84 [1,11; 13,25] p=0,0335	7,30% [1,30%; 13,30%] p=0,0177	NA
Sedation	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	16/145 (11,0%)	5/140 (3,6%)	3,35 [1,19; 9,41] p=0,0161	3,09 [1,16; 8,21] p=0,0236	7,50% [1,50%; 13,40%] p=0,0140	0,3615
Sedation		nein	8/81 (9,9%)	1/85 (1,2%)	9,21 [1,12; 75,35] p=0,0136	8,40 [1,07; 65,63] p=0,0426	8,70% [1,80%; 15,60%] p=0,0133	NA
Sedation	Suizidversuch im letzten Monat	ja	8/68 (11,8%)	2/55 (3,6%)	3,53 [0,72; 17,38] p=0,1024	3,24 [0,72; 14,62] p=0,1270	8,10% [-1,00%; 17,20%] p=0,0806	0,7754
Sedation		nein	16/159 (10,1%)	4/170 (2,4%)	4,64 [1,52; 14,21] p=0,0035	4,28 [1,46; 12,52] p=0,0080	7,70% [2,50%; 12,90%] p=0,0037	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Hypästhesie

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	
Hypästhesie	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	20/227 (8,8%)	3/225 (1,3%)	7,15 [2,09; 24,42] p=0,0003	6,61 [1,99; 21,93] p=0,0020	7,50% [3,50%; 11,50%] p=0,0002	NA
Hypästhesie	Geschlecht	männlich	6/92 (6,5%)	1/85 (1,2%)	5,86 [0,69; 49,72] p=0,0691	5,54 [0,68; 45,10] p=0,1093	5,30% [-0,20%; 10,90%] p=0,0587	0,8398
Hypästhesie		weiblich	14/135 (10,4%)	2/140 (1,4%)	7,98 [1,78; 35,84] p=0,0016	7,26 [1,68; 31,34] p=0,0079	8,90% [3,40%; 14,40%] p=0,0015	NA
Hypästhesie	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	12/169 (7,1%)	3/161 (1,9%)	4,03 [1,11; 14,54] p=0,0226	3,81 [1,10; 13,26] p=0,0354	5,20% [0,80%; 9,60%] p=0,0196	NA
Hypästhesie		schwarz	1/12 (8,3%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA
Hypästhesie		Asien	4/29 (13,8%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,80% [1,20%; 26,30%] p=0,0312	NA
Hypästhesie		andere	2/11 (18,2%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,20% [-4,60%; 41,00%] p=0,1179	NA
Hypästhesie		unbekannt	1/6 (16,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Hypästhesie	Alter	18-34 Jahre	8/81 (9,9%)	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,90% [3,40%; 16,40%] p=0,0029	0,0875
Hypästhesie		35-54 Jahre	8/104 (7,7%)	3/104 (2,9%)	2,81 [0,72; 10,89] p=0,1223	2,67 [0,73; 9,77] p=0,1388	4,80% [-1,20%; 10,90%] p=0,1192	NA
Hypästhesie		55+ Jahre	4/42 (9,5%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [0,60%; 18,40%] p=0,0355	NA
Hypästhesie	Geographische Region	Nordamerika	5/59 (8,5%)	1/65 (1,5%)	5,93 [0,67; 52,28] p=0,0734	5,51 [0,66; 45,80] p=0,1143	6,90% [-0,80%; 14,60%] p=0,0779	0,5432
Hypästhesie		Europa	9/117 (7,7%)	2/106 (1,9%)	4,33 [0,91; 20,53] p=0,0461	4,08 [0,90; 18,45] p=0,0680	5,80% [0,30%; 11,30%] p=0,0378	NA
Hypästhesie		Asien	4/26 (15,4%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40% [1,50%; 29,30%] p=0,0297	NA
Hypästhesie		Südamerika	2/25 (8,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA
Hypästhesie	MADRS	≤ Median	14/129 (10,9%)	2/118 (1,7%)	7,06 [1,57; 31,77] p=0,0036	6,40 [1,49; 27,58] p=0,0127	9,20% [3,30%; 15,00%] p=0,0022	0,9799
Hypästhesie		> Median	6/97 (6,2%)	1/107 (0,9%)	6,99 [0,83; 59,13] p=0,0401	6,62 [0,81; 54,00] p=0,0776	5,30% [0,10%; 10,40%] p=0,0448	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Hypästhesie	AD Behandlung	AD Mono	12/105 (11,4%)	1/108 (0,9%)	13,81 [1,76; 108,20] p=0,0014	12,34 [1,63; 93,25] p=0,0149	10,50% [4,20%; 16,90%] p=0,0012	0,3556
Hypästhesie		AD plus Augmentationstherapie	8/122 (6,6%)	2/117 (1,7%)	4,04 [0,84; 19,41] p=0,0619	3,84 [0,83; 17,69] p=0,0847	4,80% [-0,10%; 9,80%] p=0,0564	NA
Hypästhesie	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	12/145 (8,3%)	3/140 (2,1%)	4,12 [1,14; 14,93] p=0,0207	3,86 [1,11; 13,39] p=0,0332	6,10% [1,00%; 11,20%] p=0,0181	NA
Hypästhesie		nein	8/81 (9,9%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,90% [3,40%; 16,40%] p=0,0029	NA
Hypästhesie	Suizidversuch im letzten Monat	ja	6/68 (8,8%)	2/55 (3,6%)	2,56 [0,50; 13,24] p=0,2480	2,43 [0,51; 11,55] p=0,2655	5,20% [-3,20%; 13,50%] p=0,2240	0,1527
Hypästhesie		nein	14/159 (8,8%)	1/170 (0,6%)	16,32 [2,12; 125,60] p=0,0004	14,97 [1,99; 112,52] p=0,0086	8,20% [3,70%; 12,80%] p=0,0004	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-147: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Schwindel orthostatisch

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Schwindel orthostatisch	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	15/227 (6,6%)	4/225 (1,8%)	3,91 [1,28; 11,97] p=0,0106	3,72 [1,25; 11,03] p=0,0180	4,80% [1,20%; 8,50%] p=0,0098	NA
Schwindel orthostatisch	Geschlecht	männlich	5/92 (5,4%)	1/85 (1,2%)	4,83 [0,55; 42,19] p=0,1188	4,62 [0,55; 38,74] p=0,1584	4,30% [-0,90%; 9,40%] p=0,1063	0,8179
Schwindel orthostatisch		weiblich	10/135 (7,4%)	3/140 (2,1%)	3,65 [0,98; 13,58] p=0,0401	3,46 [0,97; 12,29] p=0,0553	5,30% [0,20%; 10,30%] p=0,0401	NA
Schwindel orthostatisch	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	11/169 (6,5%)	2/161 (1,2%)	5,53 [1,21; 25,37] p=0,0141	5,24 [1,18; 23,27] p=0,0295	5,30% [1,20%; 9,40%] p=0,0117	NA
Schwindel orthostatisch		schwarz	0/12 (0,0%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Schwindel orthostatisch		Asien	4/29 (13,8%)	1/30 (3,3%)	4,64 [0,49; 44,27] p=0,1527	4,14 [0,49; 34,86] p=0,1915	10,50% [-3,60%; 24,60%] p=0,1459	NA
Schwindel orthostatisch		andere	0/11 (0,0%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Schwindel orthostatisch		unbekannt	0/6 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	NA
Schwindel orthostatisch	Geographische Region	Nordamerika	1/59 (1,7%)	2/65 (3,1%)	0,54 [0,05; 6,15] p=0,6184	0,55 [0,05; 5,92] p=0,6226	-1,40% [-6,70%; 4,00%] p=0,6117	0,3167

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Schwindel orthostatisch		Europa	10/117 (8,5%)	1/106 (0,9%)	9,81 [1,23; 78,01] p=0,0090	9,06 [1,18; 69,59] p=0,0341	7,60% [2,20%; 13,00%] p=0,0057	NA
Schwindel orthostatisch		Asien	4/26 (15,4%)	1/27 (3,7%)	4,73 [0,49; 45,47] p=0,1497	4,15 [0,50; 34,75] p=0,1888	11,70% [-3,90%; 27,30%] p=0,1420	NA
Schwindel orthostatisch		Südamerika	0/25 (0,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Schwindel orthostatisch	MADRS	≤ Median	8/129 (6,2%)	1/118 (0,8%)	7,74 [0,95; 62,81] p=0,0252	7,32 [0,93; 57,63] p=0,0587	5,40% [0,90%; 9,80%] p=0,0191	0,3855
Schwindel orthostatisch		> Median	7/97 (7,2%)	3/107 (2,8%)	2,70 [0,68; 10,73] p=0,1459	2,57 [0,68; 9,68] p=0,1617	4,40% [-1,60%; 10,40%] p=0,1511	NA
Schwindel orthostatisch	AD Behandlung	AD Mono	8/105 (7,6%)	4/108 (3,7%)	2,14 [0,63; 7,35] p=0,2164	2,06 [0,64; 6,63] p=0,2268	3,90% [-2,30%; 10,10%] p=0,2158	0,0435
Schwindel orthostatisch		AD plus Augmentationstherapie	7/122 (5,7%)	0/117 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [1,60%; 9,90%] p=0,0064	NA
Schwindel orthostatisch	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	12/145 (8,3%)	2/140 (1,4%)	6,23 [1,37; 28,34] p=0,0076	5,79 [1,32; 25,42] p=0,0199	6,80% [2,00%; 11,70%] p=0,0061	0,2753
Schwindel orthostatisch		nein	3/81 (3,7%)	2/85 (2,4%)	1,60 [0,26; 9,81] p=0,6119	1,57 [0,27; 9,18] p=0,6140	1,40% [-3,90%; 6,60%] p=0,6124	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)				
Schwindel orthostatisch	Suizidversuch im letzten Monat	ja	4/68 (5,9%)	1/55 (1,8%)	3,38 [0,37; 31,11] p=0,2584	3,24 [0,37; 28,12] p=0,2872	4,10% [-2,50%; 10,70%] p=0,2284	0,8832
Schwindel orthostatisch		nein	11/159 (6,9%)	3/170 (1,8%)	4,14 [1,13; 15,12] p=0,0208	3,92 [1,11; 13,80] p=0,0333	5,20% [0,70%; 9,60%] p=0,0221	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Psychiatrische Erkrankungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	146/227 (64,3%)	93/225 (41,3%)	2,56 [1,75; 3,74] p<0,0001	1,56 [1,30; 1,87] p<0,0001	23,00% [14,00%; 31,90%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6777					
männlich	55/92 (59,8%)	35/85 (41,2%)	2,12 [1,17; 3,87] p=0,0136	1,45 [1,07; 1,97] p=0,0164	18,60% [4,10%; 33,10%] p=0,0118
weiblich	91/135 (67,4%)	58/140 (41,4%)	2,92 [1,79; 4,79] p<0,0001	1,63 [1,29; 2,05] p<0,0001	26,00% [14,60%; 37,30%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8295					
weiß	103/169 (60,9%)	67/161 (41,6%)	2,19 [1,41; 3,40] p=0,0005	1,46 [1,18; 1,82] p=0,0006	19,30% [8,70%; 29,90%] p=0,0003
schwarz	7/12 (58,3%)	5/15 (33,3%)	2,80 [0,58; 13,48] p=0,2024	1,75 [0,74; 4,14] p=0,2025	25,00% [-11,70%; 61,70%] p=0,1819
Asien	20/29 (69,0%)	14/30 (46,7%)	2,54 [0,88; 7,36] p=0,0858	1,48 [0,94; 2,33] p=0,0916	22,30% [-2,20%; 46,80%] p=0,0749
andere	11/11 (100,0%)	4/11 (36,4%)	NA [NA; NA] NA	2,75 [1,26; 6,01] p=0,0112	63,60% [35,20%; 92,10%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	5/6 (83,3%)	3/8 (37,5%)	8,33 [0,63; 110,02] p=0,0984	2,22 [0,85; 5,82] p=0,1043	45,80% [0,90%; 90,70%] p=0,0453
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6491					
18-34 Jahre	56/81 (69,1%)	40/87 (46,0%)	2,63 [1,40; 4,95] p=0,0025	1,50 [1,15; 1,97] p=0,0031	23,20% [8,60%; 37,70%] p=0,0018
35-54 Jahre	67/104 (64,4%)	38/104 (36,5%)	3,15 [1,79; 5,54] p<0,0001	1,76 [1,32; 2,36] p=0,0001	27,90% [14,80%; 40,90%] p<0,0001
55+ Jahre	23/42 (54,8%)	15/34 (44,1%)	1,53 [0,62; 3,81] p=0,3593	1,24 [0,78; 1,98] p=0,3650	10,60% [-11,80%; 33,10%] p=0,3533
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6536					
Nordamerika	31/59 (52,5%)	28/65 (43,1%)	1,46 [0,72; 2,97] p=0,2938	1,22 [0,84; 1,77] p=0,2927	9,50% [-8,10%; 27,00%] p=0,2899
Europa	77/117 (65,8%)	38/106 (35,8%)	3,44 [1,99; 5,98] p<0,0001	1,84 [1,38; 2,44] p<0,0001	30,00% [17,40%; 42,50%] p<0,0001
Asien	18/26 (69,2%)	12/27 (44,4%)	2,81 [0,91; 8,68] p=0,0714	1,56 [0,95; 2,55] p=0,0783	24,80% [-1,00%; 50,60%] p=0,0598
Südamerika	20/25 (80,0%)	15/27 (55,6%)	3,20 [0,93; 11,05] p=0,0630	1,44 [0,97; 2,13] p=0,0670	24,40% [0,00%; 48,90%] p=0,0499
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6046					
≤ Median	84/129 (65,1%)	46/118 (39,0%)	2,92 [1,74; 4,90] p<0,0001	1,67 [1,29; 2,16] p=0,0001	26,10% [14,10%; 38,20%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
> Median	62/97 (63,9%)	47/107 (43,9%)	2,26 [1,29; 3,97] p=0,0043	1,46 [1,12; 1,89] p=0,0049	20,00% [6,60%; 33,40%] p=0,0035
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7194					
AD Mono	70/105 (66,7%)	44/108 (40,7%)	2,91 [1,66; 5,09] p=0,0002	1,64 [1,26; 2,13] p=0,0003	25,90% [13,00%; 38,90%] p<0,0001
AD plus Augmentationstherapie	76/122 (62,3%)	49/117 (41,9%)	2,29 [1,37; 3,85] p=0,0016	1,49 [1,15; 1,92] p=0,0022	20,40% [8,00%; 32,80%] p=0,0013
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9292					
ja	97/145 (66,9%)	61/140 (43,6%)	2,62 [1,62; 4,23] p<0,0001	1,54 [1,23; 1,91] p=0,0001	23,30% [12,10%; 34,60%] p<0,0001
nein	48/81 (59,3%)	32/85 (37,6%)	2,41 [1,29; 4,49] p=0,0055	1,57 [1,13; 2,18] p=0,0067	21,60% [6,80%; 36,50%] p=0,0043
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5778					
ja	46/68 (67,6%)	27/55 (49,1%)	2,17 [1,04; 4,51] p=0,0380	1,38 [1,01; 1,89] p=0,0463	18,60% [1,30%; 35,80%] p=0,0352
nein	100/159 (62,9%)	66/170 (38,8%)	2,67 [1,71; 4,17] p<0,0001	1,62 [1,30; 2,03] p<0,0001	24,10% [13,60%; 34,60%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-149: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Psychiatrische Erkrankungen, PT: Dissoziation

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Dissoziation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	77/227 (33,9%)	13/225 (5,8%)	8,37 [4,49; 15,62] p<0,0001	5,87 [3,36; 10,26] p<0,0001	28,10% [21,30%; 35,00%] p<0,0001	NA
Dissoziation	Geschlecht	männlich	24/92 (26,1%)	6/85 (7,1%)	4,65 [1,79; 12,03] p=0,0008	3,70 [1,59; 8,60] p=0,0024	19,00% [8,50%; 29,50%] p=0,0004	0,2211
Dissoziation		weiblich	53/135 (39,3%)	7/140 (5,0%)	12,28 [5,33; 28,30] p<0,0001	7,85 [3,70; 16,65] p<0,0001	34,30% [25,30%; 43,30%] p<0,0001	NA
Dissoziation	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	52/169 (30,8%)	10/161 (6,2%)	6,71 [3,27; 13,77] p<0,0001	4,95 [2,61; 9,41] p<0,0001	24,60% [16,70%; 32,50%] p<0,0001	NA
Dissoziation		schwarz	1/12 (8,3%)	1/15 (6,7%)	1,27 [0,07; 22,72] p=0,8719	1,25 [0,09; 17,98] p=0,8697	1,70% [-18,40%; 21,80%] p=0,8709	NA
Dissoziation		Asien	13/29 (44,8%)	2/30 (6,7%)	11,38 [2,27; 56,93] p=0,0008	6,72 [1,66; 27,23] p=0,0076	38,20% [18,00%; 58,30%] p=0,0002	NA
Dissoziation		andere	7/11 (63,6%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	63,60% [35,20%; 92,10%] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Dissoziation		unbekannt	4/6 (66,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [28,90%; 100,00%] p=0,0005	NA
Dissoziation	Alter	18-34 Jahre	32/81 (39,5%)	5/87 (5,7%)	10,71 [3,91; 29,31] p<0,0001	6,87 [2,82; 16,78] p<0,0001	33,80% [22,00%; 45,50%] p<0,0001	0,7241
Dissoziation		35-54 Jahre	33/104 (31,7%)	7/104 (6,7%)	6,44 [2,70; 15,39] p<0,0001	4,71 [2,19; 10,17] p<0,0001	25,00% [14,80%; 35,20%] p<0,0001	NA
Dissoziation		55+ Jahre	12/42 (28,6%)	1/34 (2,9%)	13,20 [1,62; 107,69] p=0,0034	9,71 [1,33; 71,01] p=0,0251	25,60% [10,80%; 40,40%] p=0,0007	NA
Dissoziation	Geographische Region	Nordamerika	11/59 (18,6%)	4/65 (6,2%)	3,49 [1,05; 11,66] p=0,0339	3,03 [1,02; 9,00] p=0,0460	12,50% [1,00%; 24,00%] p=0,0337	0,4312
Dissoziation		Europa	44/117 (37,6%)	5/106 (4,7%)	12,18 [4,60; 32,21] p<0,0001	7,97 [3,28; 19,35] p<0,0001	32,90% [23,20%; 42,60%] p<0,0001	NA
Dissoziation		Asien	12/26 (46,2%)	1/27 (3,7%)	22,29 [2,62; 189,60] p=0,0004	12,46 [1,74; 89,15] p=0,0120	42,50% [22,00%; 62,90%] p<0,0001	NA
Dissoziation		Südamerika	10/25 (40,0%)	3/27 (11,1%)	5,33 [1,26; 22,57] p=0,0173	3,60 [1,12; 11,60] p=0,0319	28,90% [6,30%; 51,50%] p=0,0121	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Dissoziation	MADRS	≤ Median	40/129 (31,0%)	5/118 (4,2%)	10,16 [3,85; 26,80] p<0,0001	7,32 [2,99; 17,92] p<0,0001	26,80% [18,00%; 35,50%] p<0,0001	0,5535
Dissoziation		> Median	37/97 (38,1%)	8/107 (7,5%)	7,63 [3,33; 17,48] p<0,0001	5,10 [2,50; 10,41] p<0,0001	30,70% [19,80%; 41,50%] p<0,0001	NA
Dissoziation	AD Behandlung	AD Mono	32/105 (30,5%)	6/108 (5,6%)	7,45 [2,96; 18,74] p<0,0001	5,49 [2,39; 12,57] p<0,0001	24,90% [15,10%; 34,70%] p<0,0001	0,8465
Dissoziation		AD plus Augmentationstherapie	45/122 (36,9%)	7/117 (6,0%)	9,18 [3,93; 21,44] p<0,0001	6,17 [2,90; 13,12] p<0,0001	30,90% [21,30%; 40,50%] p<0,0001	NA
Dissoziation	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	48/145 (33,1%)	7/140 (5,0%)	9,40 [4,08; 21,67] p<0,0001	6,62 [3,10; 14,13] p<0,0001	28,10% [19,60%; 36,60%] p<0,0001	0,6601
Dissoziation		nein	29/81 (35,8%)	6/85 (7,1%)	7,34 [2,85; 18,91] p<0,0001	5,07 [2,22; 11,57] p=0,0001	28,70% [17,00%; 40,50%] p<0,0001	NA
Dissoziation	Suizidversuch im letzten Monat	ja	23/68 (33,8%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,80% [22,60%; 45,10%] p<0,0001	0,0096
Dissoziation		nein	54/159 (34,0%)	13/170 (7,6%)	6,21 [3,23; 11,94] p<0,0001	4,44 [2,52; 7,82] p<0,0001	26,30% [17,90%; 34,70%] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Psychiatrische Erkrankungen, PT: Euphorische Stimmung

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert	Wert	
Euphorische Stimmung	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	17/227 (7,5%)	1/225 (0,4%)	18,13 [2,39; 137,46] p=0,0001	16,85 [2,26; 125,55] p=0,0058	7,00% [3,50%; 10,60%] p<0,0001	NA
Euphorische Stimmung	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	13/169 (7,7%)	1/161 (0,6%)	13,33 [1,72; 103,15] p=0,0015	12,38 [1,64; 93,59] p=0,0147	7,10% [2,90%; 11,30%] p=0,0010	NA
Euphorische Stimmung		schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213	NA
Euphorische Stimmung		Asien	1/29 (3,4%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,40% [-3,20%; 10,10%] p=0,3088	NA
Euphorische Stimmung		andere	1/11 (9,1%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [-7,90%; 26,10%] p=0,2943	NA
Euphorische Stimmung		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Euphorische Stimmung	MADRS	≤ Median	13/129 (10,1%)	1/118 (0,8%)	13,11 [1,69; 101,86] p=0,0018	11,89 [1,58; 89,51] p=0,0162	9,20% [3,80%; 14,70%] p=0,0009	NA
Euphorische Stimmung		> Median	4/97 (4,1%)	0/107 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [0,20%; 8,10%] p=0,0411	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Euphorische Stimmung	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	13/145 (9,0%)	1/140 (0,7%)	13,69 [1,77; 106,11] p=0,0013	12,55 [1,66; 94,68] p=0,0141	8,30% [3,40%; 13,10%] p=0,0009	NA
Euphorische Stimmung		nein	4/81 (4,9%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90% [0,20%; 9,70%] p=0,0402	NA
Euphorische Stimmung	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/68 (10,3%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,30% [3,10%; 17,50%] p=0,0052	0,3645
Euphorische Stimmung		nein	10/159 (6,3%)	1/170 (0,6%)	11,34 [1,43; 89,65] p=0,0041	10,69 [1,38; 82,57] p=0,0231	5,70% [1,80%; 9,60%] p=0,0046	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	110/227 (48,5%)	76/225 (33,8%)	1,84 [1,26; 2,69] p=0,0015	1,43 [1,14; 1,80] p=0,0018	14,70% [5,70%; 23,70%] p=0,0013
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6561					
männlich	38/92 (41,3%)	22/85 (25,9%)	2,02 [1,06; 3,82] p=0,0308	1,60 [1,03; 2,46] p=0,0350	15,40% [1,70%; 29,10%] p=0,0275
weiblich	72/135 (53,3%)	54/140 (38,6%)	1,82 [1,13; 2,94] p=0,0142	1,38 [1,06; 1,80] p=0,0153	14,80% [3,10%; 26,40%] p=0,0130
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,9085					
weiß	74/169 (43,8%)	48/161 (29,8%)	1,83 [1,16; 2,89] p=0,0087	1,47 [1,10; 1,97] p=0,0099	14,00% [3,70%; 24,30%] p=0,0078
schwarz	6/12 (50,0%)	7/15 (46,7%)	1,14 [0,25; 5,22] p=0,8658	1,07 [0,49; 2,34] p=0,8629	3,30% [-34,60%; 41,30%] p=0,8632
Asien	18/29 (62,1%)	10/30 (33,3%)	3,27 [1,13; 9,51] p=0,0285	1,86 [1,04; 3,33] p=0,0358	28,70% [4,30%; 53,20%] p=0,0211
andere	9/11 (81,8%)	7/11 (63,6%)	2,57 [0,36; 18,33] p=0,3496	1,29 [0,76; 2,18] p=0,3495	18,20% [-18,30%; 54,60%] p=0,3281

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	3/6 (50,0%)	4/8 (50,0%)	1,00 [0,12; 8,31] p=1,0000	1,00 [0,35; 2,88] p=1,0000	0,00% [-52,90%; 52,90%] p=1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8685					
18-34 Jahre	42/81 (51,9%)	33/87 (37,9%)	1,76 [0,95; 3,26] p=0,0706	1,37 [0,97; 1,92] p=0,0724	13,90% [-1,00%; 28,80%] p=0,0673
35-54 Jahre	52/104 (50,0%)	33/104 (31,7%)	2,15 [1,22; 3,78] p=0,0075	1,58 [1,12; 2,22] p=0,0090	18,30% [5,10%; 31,40%] p=0,0064
55+ Jahre	16/42 (38,1%)	10/34 (29,4%)	1,48 [0,56; 3,88] p=0,4306	1,30 [0,68; 2,48] p=0,4339	8,70% [-12,50%; 29,90%] p=0,4225
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5476					
Nordamerika	33/59 (55,9%)	29/65 (44,6%)	1,58 [0,78; 3,20] p=0,2100	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2095	11,30% [-6,20%; 28,80%] p=0,2052
Europa	45/117 (38,5%)	31/106 (29,2%)	1,51 [0,86; 2,65] p=0,1480	1,32 [0,90; 1,91] p=0,1516	9,20% [-3,10%; 21,60%] p=0,1438
Asien	15/26 (57,7%)	7/27 (25,9%)	3,90 [1,22; 12,43] p=0,0201	2,23 [1,09; 4,56] p=0,0289	31,80% [6,60%; 56,90%] p=0,0134
Südamerika	17/25 (68,0%)	9/27 (33,3%)	4,25 [1,33; 13,56] p=0,0134	2,04 [1,12; 3,71] p=0,0193	34,70% [9,20%; 60,20%] p=0,0077
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0837					
≤ Median	67/129 (51,9%)	33/118 (28,0%)	2,78 [1,64; 4,73] p=0,0001	1,86 [1,33; 2,59] p=0,0003	24,00% [12,10%; 35,80%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
> Median	43/97 (44,3%)	43/107 (40,2%)	1,19 [0,68; 2,07] p=0,5505	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5494	4,10% [-9,40%; 17,70%] p=0,5495
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3755					
AD Mono	56/105 (53,3%)	35/108 (32,4%)	2,38 [1,37; 4,16] p=0,0021	1,65 [1,19; 2,28] p=0,0027	20,90% [7,90%; 33,90%] p=0,0016
AD plus Augmentationstherapie	54/122 (44,3%)	41/117 (35,0%)	1,47 [0,87; 2,48] p=0,1463	1,26 [0,92; 1,73] p=0,1488	9,20% [-3,10%; 21,60%] p=0,1433
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6259					
ja	76/145 (52,4%)	49/140 (35,0%)	2,05 [1,27; 3,29] p=0,0031	1,50 [1,14; 1,97] p=0,0039	17,40% [6,10%; 28,70%] p=0,0026
nein	33/81 (40,7%)	27/85 (31,8%)	1,48 [0,78; 2,79] p=0,2303	1,28 [0,85; 1,93] p=0,2313	9,00% [-5,60%; 23,60%] p=0,2274
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2124					
ja	33/68 (48,5%)	13/55 (23,6%)	3,05 [1,39; 6,67] p=0,0047	2,05 [1,20; 3,50] p=0,0083	24,90% [8,50%; 41,20%] p=0,0028
nein	77/159 (48,4%)	63/170 (37,1%)	1,59 [1,03; 2,48] p=0,0374	1,31 [1,01; 1,68] p=0,0383	11,40% [0,70%; 22,00%] p=0,0361
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	110/227 (48,5%)	76/225 (33,8%)	1,84 [1,26; 2,69] p=0,0015	1,43 [1,14; 1,80] p=0,0018	14,70% [5,70%; 23,70%] p=0,0013
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6561					
männlich	38/92 (41,3%)	22/85 (25,9%)	2,02 [1,06; 3,82] p=0,0308	1,60 [1,03; 2,46] p=0,0350	15,40% [1,70%; 29,10%] p=0,0275
weiblich	72/135 (53,3%)	54/140 (38,6%)	1,82 [1,13; 2,94] p=0,0142	1,38 [1,06; 1,80] p=0,0153	14,80% [3,10%; 26,40%] p=0,0130
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,9085					
weiß	74/169 (43,8%)	48/161 (29,8%)	1,83 [1,16; 2,89] p=0,0087	1,47 [1,10; 1,97] p=0,0099	14,00% [3,70%; 24,30%] p=0,0078
schwarz	6/12 (50,0%)	7/15 (46,7%)	1,14 [0,25; 5,22] p=0,8658	1,07 [0,49; 2,34] p=0,8629	3,30% [-34,60%; 41,30%] p=0,8632
Asien	18/29 (62,1%)	10/30 (33,3%)	3,27 [1,13; 9,51] p=0,0285	1,86 [1,04; 3,33] p=0,0358	28,70% [4,30%; 53,20%] p=0,0211
andere	9/11 (81,8%)	7/11 (63,6%)	2,57 [0,36; 18,33] p=0,3496	1,29 [0,76; 2,18] p=0,3495	18,20% [-18,30%; 54,60%] p=0,3281

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	3/6 (50,0%)	4/8 (50,0%)	1,00 [0,12; 8,31] p=1,0000	1,00 [0,35; 2,88] p=1,0000	0,00% [-52,90%; 52,90%] p=1,0000
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8685					
18-34 Jahre	42/81 (51,9%)	33/87 (37,9%)	1,76 [0,95; 3,26] p=0,0706	1,37 [0,97; 1,92] p=0,0724	13,90% [-1,00%; 28,80%] p=0,0673
35-54 Jahre	52/104 (50,0%)	33/104 (31,7%)	2,15 [1,22; 3,78] p=0,0075	1,58 [1,12; 2,22] p=0,0090	18,30% [5,10%; 31,40%] p=0,0064
55+ Jahre	16/42 (38,1%)	10/34 (29,4%)	1,48 [0,56; 3,88] p=0,4306	1,30 [0,68; 2,48] p=0,4339	8,70% [-12,50%; 29,90%] p=0,4225
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5476					
Nordamerika	33/59 (55,9%)	29/65 (44,6%)	1,58 [0,78; 3,20] p=0,2100	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2095	11,30% [-6,20%; 28,80%] p=0,2052
Europa	45/117 (38,5%)	31/106 (29,2%)	1,51 [0,86; 2,65] p=0,1480	1,32 [0,90; 1,91] p=0,1516	9,20% [-3,10%; 21,60%] p=0,1438
Asien	15/26 (57,7%)	7/27 (25,9%)	3,90 [1,22; 12,43] p=0,0201	2,23 [1,09; 4,56] p=0,0289	31,80% [6,60%; 56,90%] p=0,0134
Südamerika	17/25 (68,0%)	9/27 (33,3%)	4,25 [1,33; 13,56] p=0,0134	2,04 [1,12; 3,71] p=0,0193	34,70% [9,20%; 60,20%] p=0,0077
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0837					
≤ Median	67/129 (51,9%)	33/118 (28,0%)	2,78 [1,64; 4,73] p=0,0001	1,86 [1,33; 2,59] p=0,0003	24,00% [12,10%; 35,80%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
> Median	43/97 (44,3%)	43/107 (40,2%)	1,19 [0,68; 2,07] p=0,5505	1,10 [0,80; 1,52] p=0,5494	4,10% [-9,40%; 17,70%] p=0,5495
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3755					
AD Mono	56/105 (53,3%)	35/108 (32,4%)	2,38 [1,37; 4,16] p=0,0021	1,65 [1,19; 2,28] p=0,0027	20,90% [7,90%; 33,90%] p=0,0016
AD plus Augmentationstherapie	54/122 (44,3%)	41/117 (35,0%)	1,47 [0,87; 2,48] p=0,1463	1,26 [0,92; 1,73] p=0,1488	9,20% [-3,10%; 21,60%] p=0,1433
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6259					
ja	76/145 (52,4%)	49/140 (35,0%)	2,05 [1,27; 3,29] p=0,0031	1,50 [1,14; 1,97] p=0,0039	17,40% [6,10%; 28,70%] p=0,0026
nein	33/81 (40,7%)	27/85 (31,8%)	1,48 [0,78; 2,79] p=0,2303	1,28 [0,85; 1,93] p=0,2313	9,00% [-5,60%; 23,60%] p=0,2274
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2124					
ja	33/68 (48,5%)	13/55 (23,6%)	3,05 [1,39; 6,67] p=0,0047	2,05 [1,20; 3,50] p=0,0083	24,90% [8,50%; 41,20%] p=0,0028
nein	77/159 (48,4%)	63/170 (37,1%)	1,59 [1,03; 2,48] p=0,0374	1,31 [1,01; 1,68] p=0,0383	11,40% [0,70%; 22,00%] p=0,0361
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Übelkeit	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	64/227 (28,2%)	34/225 (15,1%)	2,21 [1,38; 3,51] p=0,0007	1,87 [1,29; 2,71] p=0,0010	13,10% [5,60%; 20,60%] p=0,0006	NA
Übelkeit	Geschlecht	männlich	19/92 (20,7%)	9/85 (10,6%)	2,20 [0,93; 5,17] p=0,0676	1,95 [0,93; 4,07] p=0,0753	10,10% [-0,50%; 20,60%] p=0,0614	0,9263
Übelkeit		weiblich	45/135 (33,3%)	25/140 (17,9%)	2,30 [1,31; 4,03] p=0,0033	1,87 [1,22; 2,86] p=0,0043	15,50% [5,30%; 25,60%] p=0,0029	NA
Übelkeit	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	43/169 (25,4%)	21/161 (13,0%)	2,28 [1,28; 4,04] p=0,0045	1,95 [1,21; 3,14] p=0,0058	12,40% [4,00%; 20,80%] p=0,0037	0,7326
Übelkeit		schwarz	4/12 (33,3%)	2/15 (13,3%)	3,25 [0,48; 22,00] p=0,2229	2,50 [0,55; 11,41] p=0,2368	20,00% [-11,70%; 51,70%] p=0,2168	NA
Übelkeit		Asien	8/29 (27,6%)	4/30 (13,3%)	2,48 [0,65; 9,37] p=0,1776	2,07 [0,70; 6,13] p=0,1896	14,30% [-6,10%; 34,60%] p=0,1690	NA
Übelkeit		andere	8/11 (72,7%)	4/11 (36,4%)	4,67 [0,77; 28,47] p=0,0943	2,00 [0,85; 4,73] p=0,1148	36,40% [-2,40%; 75,10%] p=0,0658	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Übelkeit		unbekannt	1/6 (16,7%)	3/8 (37,5%)	0,33 [0,03; 4,40] p=0,4106	0,44 [0,06; 3,29] p=0,4269	-20,80% [-65,70%; 24,10%] p=0,3630	NA
Übelkeit	Alter	18-34 Jahre	27/81 (33,3%)	17/87 (19,5%)	2,06 [1,02; 4,16] p=0,0428	1,71 [1,01; 2,89] p=0,0466	13,80% [0,60%; 27,00%] p=0,0409	0,7313
Übelkeit		35-54 Jahre	29/104 (27,9%)	15/104 (14,4%)	2,29 [1,15; 4,60] p=0,0177	1,93 [1,10; 3,39] p=0,0213	13,50% [2,50%; 24,40%] p=0,0160	NA
Übelkeit		55+ Jahre	8/42 (19,0%)	2/34 (5,9%)	3,76 [0,74; 19,08] p=0,0935	3,24 [0,74; 14,25] p=0,1202	13,20% [-1,10%; 27,40%] p=0,0705	NA
Übelkeit	Geographische Region	Nordamerika	20/59 (33,9%)	12/65 (18,5%)	2,26 [0,99; 5,18] p=0,0507	1,84 [0,98; 3,42] p=0,0559	15,40% [0,10%; 30,80%] p=0,0483	0,6840
Übelkeit		Europa	27/117 (23,1%)	16/106 (15,1%)	1,69 [0,85; 3,34] p=0,1322	1,53 [0,87; 2,68] p=0,1371	8,00% [-2,30%; 18,20%] p=0,1263	NA
Übelkeit		Asien	6/26 (23,1%)	2/27 (7,4%)	3,75 [0,68; 20,63] p=0,1146	3,12 [0,69; 14,06] p=0,1394	15,70% [-3,30%; 34,60%] p=0,1054	NA
Übelkeit		Südamerika	11/25 (44,0%)	4/27 (14,8%)	4,52 [1,20; 16,97] p=0,0215	2,97 [1,09; 8,13] p=0,0341	29,20% [5,60%; 52,80%] p=0,0155	NA
Übelkeit	MADRS	≤ Median	34/129 (26,4%)	14/118 (11,9%)	2,66 [1,34; 5,26] p=0,0041	2,22 [1,26; 3,93] p=0,0061	14,50% [4,90%; 24,10%] p=0,0030	0,4909

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Übelkeit		> Median	30/97 (30,9%)	20/107 (18,7%)	1,95 [1,02; 3,73] p=0,0430	1,65 [1,01; 2,71] p=0,0460	12,20% [0,40%; 24,00%] p=0,0421	NA
Übelkeit	AD Behandlung	AD Mono	32/105 (30,5%)	18/108 (16,7%)	2,19 [1,14; 4,22] p=0,0177	1,83 [1,10; 3,05] p=0,0207	13,80% [2,50%; 25,10%] p=0,0163	0,9105
Übelkeit		AD plus Augmentationstherapie	32/122 (26,2%)	16/117 (13,7%)	2,24 [1,16; 4,36] p=0,0157	1,92 [1,11; 3,30] p=0,0189	12,60% [2,60%; 22,50%] p=0,0137	NA
Übelkeit	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	44/145 (30,3%)	21/140 (15,0%)	2,47 [1,38; 4,42] p=0,0021	2,02 [1,27; 3,22] p=0,0030	15,30% [5,80%; 24,90%] p=0,0016	0,5366
Übelkeit		nein	19/81 (23,5%)	13/85 (15,3%)	1,70 [0,78; 3,71] p=0,1840	1,53 [0,81; 2,90] p=0,1878	8,20% [-3,80%; 20,20%] p=0,1820	NA
Übelkeit	Suizidversuch im letzten Monat	ja	18/68 (26,5%)	9/55 (16,4%)	1,84 [0,75; 4,50] p=0,1799	1,62 [0,79; 3,31] p=0,1885	10,10% [-4,20%; 24,40%] p=0,1671	0,6838
Übelkeit		nein	46/159 (28,9%)	25/170 (14,7%)	2,36 [1,37; 4,07] p=0,0018	1,97 [1,27; 3,04] p=0,0024	14,20% [5,40%; 23,10%] p=0,0016	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Erbrechen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert	Wert	
Erbrechen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	28/227 (12,3%)	13/225 (5,8%)	2,29 [1,16; 4,55] p=0,0153	2,13 [1,14; 4,01] p=0,0186	6,60% [1,30%; 11,80%] p=0,0144	NA
Erbrechen	Geschlecht	männlich	6/92 (6,5%)	3/85 (3,5%)	1,91 [0,46; 7,88] p=0,3666	1,85 [0,48; 7,16] p=0,3742	3,00% [-3,40%; 9,40%] p=0,3588	0,7944
Erbrechen		weiblich	22/135 (16,3%)	10/140 (7,1%)	2,53 [1,15; 5,57] p=0,0182	2,28 [1,12; 4,64] p=0,0226	9,20% [1,60%; 16,70%] p=0,0175	NA
Erbrechen	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	19/169 (11,2%)	8/161 (5,0%)	2,42 [1,03; 5,70] p=0,0380	2,26 [1,02; 5,02] p=0,0447	6,30% [0,40%; 12,10%] p=0,0348	0,8559
Erbrechen		schwarz	1/12 (8,3%)	2/15 (13,3%)	0,59 [0,05; 7,43] p=0,6869	0,63 [0,06; 6,09] p=0,6858	-5,00% [-28,20%; 18,20%] p=0,6734	NA
Erbrechen		Asien	6/29 (20,7%)	2/30 (6,7%)	3,65 [0,67; 19,85] p=0,1189	3,10 [0,68; 14,14] p=0,1433	14,00% [-3,20%; 31,30%] p=0,1108	NA
Erbrechen		andere	2/11 (18,2%)	1/11 (9,1%)	2,22 [0,17; 28,86] p=0,5439	2,00 [0,21; 18,98] p=0,5460	9,10% [-19,30%; 37,50%] p=0,5308	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Erbrechen		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Erbrechen	Alter	18-34 Jahre	10/81 (12,3%)	7/87 (8,0%)	1,61 [0,58; 4,45] p=0,3572	1,53 [0,61; 3,84] p=0,3603	4,30% [-4,90%; 13,50%] p=0,3578	0,0212
Erbrechen		35-54 Jahre	18/104 (17,3%)	4/104 (3,8%)	5,23 [1,71; 16,05] p=0,0016	4,50 [1,58; 12,84] p=0,0049	13,50% [5,30%; 21,60%] p=0,0012	NA
Erbrechen		55+ Jahre	0/42 (0,0%)	2/34 (5,9%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,90% [-13,80%; 2,00%] p=0,1449	NA
Erbrechen	Geographische Region	Nordamerika	10/59 (16,9%)	6/65 (9,2%)	2,01 [0,68; 5,91] p=0,2022	1,84 [0,71; 4,74] p=0,2094	7,70% [-4,20%; 19,60%] p=0,2029	0,7800
Erbrechen		Europa	11/117 (9,4%)	3/106 (2,8%)	3,56 [0,97; 13,14] p=0,0438	3,32 [0,95; 11,59] p=0,0596	6,60% [0,40%; 12,70%] p=0,0365	NA
Erbrechen		Asien	5/26 (19,2%)	2/27 (7,4%)	2,98 [0,52; 16,95] p=0,2081	2,60 [0,55; 12,22] p=0,2273	11,80% [-6,30%; 29,90%] p=0,2001	NA
Erbrechen		Südamerika	2/25 (8,0%)	2/27 (7,4%)	1,09 [0,14; 8,36] p=0,9368	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9361	0,60% [-13,90%; 15,10%] p=0,9362	NA
Erbrechen	MADRS	≤ Median	13/129 (10,1%)	7/118 (5,9%)	1,78 [0,68; 4,62] p=0,2338	1,70 [0,70; 4,11] p=0,2402	4,10% [-2,60%; 10,90%] p=0,2266	0,4709

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Erbrechen		> Median	15/97 (15,5%)	6/107 (5,6%)	3,08 [1,14; 8,29] p=0,0210	2,76 [1,11; 6,82] p=0,0282	9,90% [1,40%; 18,30%] p=0,0217	NA
Erbrechen	AD Behandlung	AD Mono	14/105 (13,3%)	6/108 (5,6%)	2,62 [0,96; 7,09] p=0,0523	2,40 [0,96; 6,01] p=0,0616	7,80% [0,00%; 15,60%] p=0,0508	0,7387
Erbrechen		AD plus Augmentationstherapie	14/122 (11,5%)	7/117 (6,0%)	2,04 [0,79; 5,24] p=0,1346	1,92 [0,80; 4,58] p=0,1428	5,50% [-1,60%; 12,60%] p=0,1296	NA
Erbrechen	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	20/145 (13,8%)	8/140 (5,7%)	2,64 [1,12; 6,21] p=0,0222	2,41 [1,10; 5,30] p=0,0281	8,10% [1,30%; 14,90%] p=0,0199	0,6091
Erbrechen		nein	8/81 (9,9%)	5/85 (5,9%)	1,75 [0,55; 5,60] p=0,3398	1,68 [0,57; 4,92] p=0,3448	4,00% [-4,20%; 12,20%] p=0,3397	NA
Erbrechen	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/68 (10,3%)	1/55 (1,8%)	6,20 [0,74; 51,99] p=0,0591	5,66 [0,72; 44,64] p=0,0998	8,50% [0,40%; 16,50%] p=0,0388	0,2775
Erbrechen		nein	21/159 (13,2%)	12/170 (7,1%)	2,00 [0,95; 4,22] p=0,0640	1,87 [0,95; 3,68] p=0,0691	6,10% [-0,40%; 12,70%] p=0,0646	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Parästhesie oral

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	
Parästhesie oral	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	16/227 (7,0%)	3/225 (1,3%)	5,61 [1,61; 19,54] p=0,0025	5,29 [1,56; 17,89] p=0,0074	5,70% [2,10%; 9,40%] p=0,0022	NA
Parästhesie oral	Geschlecht	männlich	4/92 (4,3%)	3/85 (3,5%)	1,24 [0,27; 5,72] p=0,7808	1,23 [0,28; 5,35] p=0,7806	0,80% [-4,90%; 6,50%] p=0,7793	0,0063
Parästhesie oral		weiblich	12/135 (8,9%)	0/140 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,90% [4,10%; 13,70%] p=0,0003	NA
Parästhesie oral	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	14/169 (8,3%)	3/161 (1,9%)	4,76 [1,34; 16,88] p=0,0085	4,45 [1,30; 15,18] p=0,0173	6,40% [1,80%; 11,10%] p=0,0068	NA
Parästhesie oral		schwarz	1/12 (8,3%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA
Parästhesie oral		Asien	0/29 (0,0%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Parästhesie oral		andere	1/11 (9,1%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [-7,90%; 26,10%] p=0,2943	NA
Parästhesie oral		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Parästhesie oral	Alter	18-34 Jahre	4/81 (4,9%)	1/87 (1,1%)	4,47 [0,49; 40,84] p=0,1499	4,30 [0,49; 37,64] p=0,1880	3,80% [-1,40%; 9,00%] p=0,1551	0,5247
Parästhesie oral		35-54 Jahre	8/104 (7,7%)	2/104 (1,9%)	4,25 [0,88; 20,52] p=0,0524	4,00 [0,87; 18,39] p=0,0749	5,80% [0,00%; 11,50%] p=0,0497	NA
Parästhesie oral		55+ Jahre	4/42 (9,5%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [0,60%; 18,40%] p=0,0355	NA
Parästhesie oral	Geographische Region	Nordamerika	0/59 (0,0%)	0/65 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Parästhesie oral		Europa	12/117 (10,3%)	3/106 (2,8%)	3,92 [1,08; 14,31] p=0,0274	3,62 [1,05; 12,49] p=0,0414	7,40% [1,10%; 13,80%] p=0,0217	NA
Parästhesie oral		Asien	0/26 (0,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Parästhesie oral		Südamerika	4/25 (16,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,00% [1,60%; 30,40%] p=0,0291	NA
Parästhesie oral	MADRS	≤ Median	6/129 (4,7%)	0/118 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,70% [1,00%; 8,30%] p=0,0121	NA
Parästhesie oral		> Median	10/97 (10,3%)	3/107 (2,8%)	3,98 [1,06; 14,94] p=0,0288	3,68 [1,04; 12,97] p=0,0429	7,50% [0,70%; 14,30%] p=0,0308	NA
Parästhesie oral	AD Behandlung	AD Mono	4/105 (3,8%)	1/108 (0,9%)	4,24 [0,47; 38,56] p=0,1656	4,11 [0,47; 36,21] p=0,2024	2,90% [-1,20%; 7,00%] p=0,1663	0,8068
Parästhesie oral		AD plus Augmentationstherapie	12/122 (9,8%)	2/117 (1,7%)	6,27 [1,37; 28,67] p=0,0076	5,75 [1,32; 25,16] p=0,0201	8,10% [2,30%; 13,90%] p=0,0059	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Parästhesie oral	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	13/145 (9,0%)	3/140 (2,1%)	4,50 [1,25; 16,14] p=0,0125	4,18 [1,22; 14,37] p=0,0230	6,80% [1,60%; 12,10%] p=0,0106	NA
Parästhesie oral		nein	3/81 (3,7%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-0,40%; 7,80%] p=0,0776	NA
Parästhesie oral	Suizidversuch im letzten Monat	ja	4/68 (5,9%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [0,30%; 11,50%] p=0,0392	0,2653
Parästhesie oral		nein	12/159 (7,5%)	3/170 (1,8%)	4,54 [1,26; 16,42] p=0,0121	4,28 [1,23; 14,88] p=0,0223	5,80% [1,20%; 10,30%] p=0,0129	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Hypoästhesie oral

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Hypoästhesie oral	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	12/227 (5,3%)	2/225 (0,9%)	6,22 [1,38; 28,13] p=0,0070	5,95 [1,35; 26,27] p=0,0187	4,40% [1,20%; 7,60%] p=0,0064	NA
Hypoästhesie oral	MADRS	≤ Median	9/129 (7,0%)	1/118 (0,8%)	8,78 [1,09; 70,35] p=0,0148	8,23 [1,06; 64,00] p=0,0439	6,10% [1,40%; 10,80%] p=0,0105	0,5628
Hypoästhesie oral		> Median	3/97 (3,1%)	1/107 (0,9%)	3,38 [0,35; 33,08] p=0,2680	3,31 [0,35; 31,29] p=0,2964	2,20% [-1,70%; 6,10%] p=0,2778	NA
Hypoästhesie oral	AD Behandlung	AD Mono	10/105 (9,5%)	0/108 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50% [3,90%; 15,10%] p=0,0009	0,0132
Hypoästhesie oral		AD plus Augmentationstherapie	2/122 (1,6%)	2/117 (1,7%)	0,96 [0,13; 6,92] p=0,9664	0,96 [0,14; 6,70] p=0,9663	-0,10% [-3,30%; 3,20%] p=0,9663	NA
Hypoästhesie oral	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	9/145 (6,2%)	2/140 (1,4%)	4,57 [0,97; 21,52] p=0,0366	4,34 [0,96; 19,76] p=0,0573	4,80% [0,40%; 9,20%] p=0,0330	NA
Hypoästhesie oral		nein	3/81 (3,7%)	0/85 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-0,40%; 7,80%] p=0,0776	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	47/227 (20,7%)	28/225 (12,4%)	1,84 [1,10; 3,06] p=0,0184	1,66 [1,08; 2,56] p=0,0203	8,30% [1,40%; 15,10%] p=0,0174
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5310					
männlich	18/92 (19,6%)	12/85 (14,1%)	1,48 [0,67; 3,29] p=0,3359	1,39 [0,71; 2,70] p=0,3385	5,40% [-5,50%; 16,40%] p=0,3307
weiblich	29/135 (21,5%)	16/140 (11,4%)	2,12 [1,09; 4,12] p=0,0245	1,88 [1,07; 3,30] p=0,0279	10,10% [1,30%; 18,80%] p=0,0236
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8801					
weiß	33/169 (19,5%)	20/161 (12,4%)	1,71 [0,94; 3,13] p=0,0794	1,57 [0,94; 2,62] p=0,0832	7,10% [-0,70%; 15,00%] p=0,0762
schwarz	5/12 (41,7%)	2/15 (13,3%)	4,64 [0,71; 30,42] p=0,1014	3,13 [0,73; 13,37] p=0,1244	28,30% [-4,40%; 61,10%] p=0,0902
Asien	3/29 (10,3%)	3/30 (10,0%)	1,04 [0,19; 5,62] p=0,9654	1,03 [0,23; 4,71] p=0,9651	0,30% [-15,10%; 15,80%] p=0,9651

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
andere	4/11 (36,4%)	2/11 (18,2%)	2,57 [0,36; 18,33] p=0,3496	2,00 [0,46; 8,76] p=0,3578	18,20% [-18,30%; 54,60%] p=0,3281
unbekannt	2/6 (33,3%)	1/8 (12,5%)	3,50 [0,24; 51,90] p=0,3650	2,67 [0,31; 23,00] p=0,3722	20,80% [-23,30%; 65,00%] p=0,3549
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8570					
18-34 Jahre	15/81 (18,5%)	8/87 (9,2%)	2,24 [0,90; 5,62] p=0,0799	2,01 [0,90; 4,50] p=0,0875	9,30% [-1,10%; 19,70%] p=0,0793
35-54 Jahre	23/104 (22,1%)	15/104 (14,4%)	1,68 [0,82; 3,45] p=0,1521	1,53 [0,85; 2,77] p=0,1563	7,70% [-2,80%; 18,10%] p=0,1491
55+ Jahre	9/42 (21,4%)	5/34 (14,7%)	1,58 [0,48; 5,26] p=0,4552	1,46 [0,54; 3,94] p=0,4585	6,70% [-10,50%; 23,90%] p=0,4435
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8092					
Nordamerika	16/59 (27,1%)	9/65 (13,8%)	2,32 [0,93; 5,74] p=0,0669	1,96 [0,94; 4,09] p=0,0737	13,30% [-0,80%; 27,40%] p=0,0653
Europa	19/117 (16,2%)	13/106 (12,3%)	1,39 [0,65; 2,97] p=0,3988	1,32 [0,69; 2,55] p=0,4006	4,00% [-5,20%; 13,10%] p=0,3943
Asien	3/26 (11,5%)	2/27 (7,4%)	1,63 [0,25; 10,65] p=0,6104	1,56 [0,28; 8,58] p=0,6107	4,10% [-11,60%; 19,90%] p=0,6074

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	9/25 (36,0%)	4/27 (14,8%)	3,23 [0,85; 12,35] p=0,0809	2,43 [0,85; 6,91] p=0,0957	21,20% [-1,90%; 44,30%] p=0,0722
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5868					
≤ Median	26/129 (20,2%)	16/118 (13,6%)	1,61 [0,82; 3,18] p=0,1690	1,49 [0,84; 2,63] p=0,1733	6,60% [-2,70%; 15,90%] p=0,1635
> Median	21/97 (21,6%)	12/107 (11,2%)	2,19 [1,01; 4,73] p=0,0438	1,93 [1,00; 3,71] p=0,0487	10,40% [0,30%; 20,60%] p=0,0438
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8585					
AD Mono	22/105 (21,0%)	13/108 (12,0%)	1,94 [0,92; 4,09] p=0,0799	1,74 [0,93; 3,27] p=0,0851	8,90% [-1,00%; 18,80%] p=0,0779
AD plus Augmentationstherapie	25/122 (20,5%)	15/117 (12,8%)	1,75 [0,87; 3,52] p=0,1130	1,60 [0,89; 2,88] p=0,1178	7,70% [-1,70%; 17,10%] p=0,1090
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3821					
ja	34/145 (23,4%)	17/140 (12,1%)	2,22 [1,17; 4,19] p=0,0130	1,93 [1,13; 3,29] p=0,0157	11,30% [2,50%; 20,10%] p=0,0115
nein	13/81 (16,0%)	11/85 (12,9%)	1,29 [0,54; 3,06] p=0,5704	1,24 [0,59; 2,61] p=0,5702	3,10% [-7,60%; 13,80%] p=0,5697
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5137					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	11/68 (16,2%)	7/55 (12,7%)	1,32 [0,48; 3,68] p=0,5920	1,27 [0,53; 3,06] p=0,5926	3,40% [-9,00%; 15,90%] p=0,5861
nein	36/159 (22,6%)	21/170 (12,4%)	2,08 [1,15; 3,74] p=0,0139	1,83 [1,12; 3,00] p=0,0160	10,30% [2,10%; 18,50%] p=0,0136

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Untersuchungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	44/227 (19,4%)	25/225 (11,1%)	1,92 [1,13; 3,27] p=0,0146	1,74 [1,11; 2,75] p=0,0165	8,30% [1,70%; 14,90%] p=0,0137
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9118					
männlich	23/92 (25,0%)	12/85 (14,1%)	2,03 [0,94; 4,39] p=0,0701	1,77 [0,94; 3,33] p=0,0766	10,90% [-0,70%; 22,40%] p=0,0645
weiblich	21/135 (15,6%)	13/140 (9,3%)	1,80 [0,86; 3,76] p=0,1150	1,68 [0,87; 3,21] p=0,1198	6,30% [-1,50%; 14,00%] p=0,1141
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	35/169 (20,7%)	19/161 (11,8%)	1,95 [1,06; 3,58] p=0,0290	1,75 [1,05; 2,94] p=0,0324	8,90% [1,00%; 16,80%] p=0,0268
schwarz	3/12 (25,0%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455
Asien	4/29 (13,8%)	3/30 (10,0%)	1,44 [0,29; 7,08] p=0,6552	1,38 [0,34; 5,63] p=0,6542	3,80% [-12,70%; 20,30%] p=0,6526
andere	2/11 (18,2%)	3/11 (27,3%)	0,59 [0,08; 4,50] p=0,6192	0,67 [0,14; 3,24] p=0,6154	-9,10% [-43,90%; 25,70%] p=0,6088
unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5141					
18-34 Jahre	9/81 (11,1%)	9/87 (10,3%)	1,08 [0,41; 2,88] p=0,8729	1,07 [0,45; 2,57] p=0,8725	0,80% [-8,60%; 10,10%] p=0,8726
35-54 Jahre	23/104 (22,1%)	11/104 (10,6%)	2,40 [1,10; 5,23] p=0,0248	2,09 [1,08; 4,07] p=0,0297	11,50% [1,60%; 21,50%] p=0,0227
55+ Jahre	12/42 (28,6%)	5/34 (14,7%)	2,32 [0,73; 7,41] p=0,1519	1,94 [0,76; 4,97] p=0,1662	13,90% [-4,30%; 32,00%] p=0,1337
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7010					
Nordamerika	8/59 (13,6%)	3/65 (4,6%)	3,24 [0,82; 12,86] p=0,0815	2,94 [0,82; 10,56] p=0,0987	8,90% [-1,20%; 19,10%] p=0,0831
Europa	26/117 (22,2%)	13/106 (12,3%)	2,04 [0,99; 4,22] p=0,0511	1,81 [0,98; 3,34] p=0,0568	10,00% [0,20%; 19,70%] p=0,0461
Asien	4/26 (15,4%)	3/27 (11,1%)	1,45 [0,29; 7,24] p=0,6491	1,38 [0,34; 5,60] p=0,6479	4,30% [-14,00%; 22,50%] p=0,6462
Südamerika	6/25 (24,0%)	6/27 (22,2%)	1,11 [0,30; 4,02] p=0,8803	1,08 [0,40; 2,91] p=0,8792	1,80% [-21,20%; 24,70%] p=0,8793
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2735					
≤ Median	22/129 (17,1%)	8/118 (6,8%)	2,83 [1,21; 6,63] p=0,0137	2,52 [1,17; 5,43] p=0,0188	10,30% [2,40%; 18,20%] p=0,0110
> Median	22/97 (22,7%)	17/107 (15,9%)	1,55 [0,77; 3,14] p=0,2190	1,43 [0,81; 2,52] p=0,2211	6,80% [-4,00%; 17,60%] p=0,2192
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9488					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	20/105 (19,0%)	12/108 (11,1%)	1,88 [0,87; 4,08] p=0,1059	1,71 [0,88; 3,33] p=0,1113	7,90% [-1,60%; 17,50%] p=0,1040
AD plus Augmentationstherapie	24/122 (19,7%)	13/117 (11,1%)	1,96 [0,94; 4,06] p=0,0680	1,77 [0,95; 3,31] p=0,0734	8,60% [-0,50%; 17,60%] p=0,0642
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1403					
ja	21/145 (14,5%)	16/140 (11,4%)	1,31 [0,65; 2,63] p=0,4439	1,27 [0,69; 2,33] p=0,4448	3,10% [-4,70%; 10,80%] p=0,4419
nein	23/81 (28,4%)	9/85 (10,6%)	3,35 [1,44; 7,78] p=0,0038	2,68 [1,32; 5,44] p=0,0063	17,80% [6,00%; 29,60%] p=0,0031
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2847					
ja	13/68 (19,1%)	9/55 (16,4%)	1,21 [0,47; 3,08] p=0,6931	1,17 [0,54; 2,53] p=0,6929	2,80% [-10,80%; 16,30%] p=0,6898
nein	31/159 (19,5%)	16/170 (9,4%)	2,33 [1,22; 4,45] p=0,0091	2,07 [1,18; 3,64] p=0,0113	10,10% [2,50%; 17,60%] p=0,0090

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Untersuchungen, PT: Blutdruck erhöht

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)				
Blutdruck erhöht	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	27/227 (11,9%)	9/225 (4,0%)	3,24 [1,49; 7,06] p=0,0020	2,97 [1,43; 6,18] p=0,0035	7,90% [3,00%; 12,80%] p=0,0017	NA
Blutdruck erhöht	Geschlecht	männlich	16/92 (17,4%)	5/85 (5,9%)	3,37 [1,18; 9,65] p=0,0183	2,96 [1,13; 7,72] p=0,0269	11,50% [2,30%; 20,70%] p=0,0144	0,9630
Blutdruck erhöht		weiblich	11/135 (8,1%)	4/140 (2,9%)	3,02 [0,94; 9,72] p=0,0539	2,85 [0,93; 8,74] p=0,0666	5,30% [-0,10%; 10,70%] p=0,0538	NA
Blutdruck erhöht	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	24/169 (14,2%)	8/161 (5,0%)	3,17 [1,38; 7,27] p=0,0047	2,86 [1,32; 6,18] p=0,0076	9,20% [3,00%; 15,50%] p=0,0037	NA
Blutdruck erhöht		schwarz	1/12 (8,3%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963	NA
Blutdruck erhöht		Asien	2/29 (6,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1427	NA
Blutdruck erhöht		andere	0/11 (0,0%)	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-26,10%; 7,90%] p=0,2943	NA
Blutdruck erhöht		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Blutdruck erhöht	Alter	18-34 Jahre	5/81 (6,2%)	4/87 (4,6%)	1,37 [0,35; 5,27] p=0,6515	1,34 [0,37; 4,83] p=0,6518	1,60% [-5,30%; 8,40%] p=0,6519	0,3523
Blutdruck erhöht		35-54 Jahre	15/104 (14,4%)	3/104 (2,9%)	5,67 [1,59; 20,24] p=0,0032	5,00 [1,49; 16,76] p=0,0091	11,50% [4,10%; 19,00%] p=0,0025	NA
Blutdruck erhöht		55+ Jahre	7/42 (16,7%)	2/34 (5,9%)	3,20 [0,62; 16,55] p=0,1507	2,83 [0,63; 12,76] p=0,1750	10,80% [-3,00%; 24,60%] p=0,1247	NA
Blutdruck erhöht	Geographische Region	Nordamerika	6/59 (10,2%)	0/65 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,20% [2,50%; 17,90%] p=0,0098	0,1112
Blutdruck erhöht		Europa	17/117 (14,5%)	8/106 (7,5%)	2,08 [0,86; 5,05] p=0,0996	1,93 [0,87; 4,28] p=0,1077	7,00% [-1,10%; 15,10%] p=0,0922	NA
Blutdruck erhöht		Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410	NA
Blutdruck erhöht		Südamerika	2/25 (8,0%)	1/27 (3,7%)	2,26 [0,19; 26,60] p=0,5109	2,16 [0,21; 22,38] p=0,5185	4,30% [-8,50%; 17,10%] p=0,5106	NA
Blutdruck erhöht	MADRS	≤ Median	12/129 (9,3%)	2/118 (1,7%)	5,95 [1,30; 27,17] p=0,0100	5,49 [1,25; 24,01] p=0,0238	7,60% [2,10%; 13,10%] p=0,0070	0,3229
Blutdruck erhöht		> Median	15/97 (15,5%)	7/107 (6,5%)	2,61 [1,02; 6,71] p=0,0407	2,36 [1,01; 5,55] p=0,0483	8,90% [0,30%; 17,50%] p=0,0417	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI] p-	RR [95%-KI] p-	RD [95%-KI] p-	
			n/N (%)	n/N (%)	Wert	Wert	Wert	
Blutdruck erhöht	AD Behandlung	AD Mono	15/105 (14,3%)	6/108 (5,6%)	2,83 [1,05; 7,61] p=0,0330	2,57 [1,04; 6,37] p=0,0414	8,70% [0,80%; 16,70%] p=0,0317	0,6159
Blutdruck erhöht		AD plus Augmentationstherapie	12/122 (9,8%)	3/117 (2,6%)	4,15 [1,14; 15,09] p=0,0208	3,84 [1,11; 13,25] p=0,0335	7,30% [1,30%; 13,30%] p=0,0177	NA
Blutdruck erhöht	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	14/145 (9,7%)	6/140 (4,3%)	2,39 [0,89; 6,40] p=0,0766	2,25 [0,89; 5,70] p=0,0862	5,40% [-0,50%; 11,20%] p=0,0726	0,3743
Blutdruck erhöht		nein	13/81 (16,0%)	3/85 (3,5%)	5,23 [1,43; 19,10] p=0,0065	4,55 [1,35; 15,37] p=0,0148	12,50% [3,60%; 21,40%] p=0,0059	NA
Blutdruck erhöht	Suizidversuch im letzten Monat	ja	8/68 (11,8%)	2/55 (3,6%)	3,53 [0,72; 17,38] p=0,1024	3,24 [0,72; 14,62] p=0,1270	8,10% [-1,00%; 17,20%] p=0,0806	0,9039
Blutdruck erhöht		nein	19/159 (11,9%)	7/170 (4,1%)	3,16 [1,29; 7,74] p=0,0086	2,90 [1,25; 6,72] p=0,0128	7,80% [2,00%; 13,70%] p=0,0088	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-160: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Augenerkrankungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	36/227 (15,9%)	15/225 (6,7%)	2,64 [1,40; 4,97] p=0,0020	2,38 [1,34; 4,22] p=0,0031	9,20% [3,40%; 15,00%] p=0,0018
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4094					
männlich	11/92 (12,0%)	6/85 (7,1%)	1,79 [0,63; 5,07] p=0,2706	1,69 [0,66; 4,38] p=0,2769	4,90% [-3,70%; 13,50%] p=0,2632
weiblich	25/135 (18,5%)	9/140 (6,4%)	3,31 [1,48; 7,38] p=0,0024	2,88 [1,40; 5,94] p=0,0042	12,10% [4,40%; 19,80%] p=0,0021
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	21/169 (12,4%)	8/161 (5,0%)	2,71 [1,17; 6,32] p=0,0169	2,50 [1,14; 5,48] p=0,0221	7,50% [1,50%; 13,50%] p=0,0149
schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213
Asien	6/29 (20,7%)	3/30 (10,0%)	2,35 [0,53; 10,45] p=0,2577	2,07 [0,57; 7,50] p=0,2687	10,70% [-7,50%; 28,90%] p=0,2506
andere	7/11 (63,6%)	3/11 (27,3%)	4,67 [0,77; 28,47] p=0,0943	2,33 [0,81; 6,76] p=0,1184	36,40% [-2,40%; 75,10%] p=0,0658
unbekannt	0/6 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7402					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	15/81 (18,5%)	6/87 (6,9%)	3,07 [1,13; 8,35] p=0,0233	2,69 [1,09; 6,59] p=0,0309	11,60% [1,60%; 21,60%] p=0,0227
35-54 Jahre	18/104 (17,3%)	7/104 (6,7%)	2,90 [1,16; 7,28] p=0,0193	2,57 [1,12; 5,90] p=0,0257	10,60% [1,90%; 19,30%] p=0,0174
55+ Jahre	3/42 (7,1%)	2/34 (5,9%)	1,23 [0,19; 7,82] p=0,8267	1,21 [0,22; 6,86] p=0,8260	1,30% [-9,80%; 12,40%] p=0,8239
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6757					
Nordamerika	5/59 (8,5%)	4/65 (6,2%)	1,41 [0,36; 5,53] p=0,6203	1,38 [0,39; 4,89] p=0,6205	2,30% [-6,90%; 11,50%] p=0,6210
Europa	17/117 (14,5%)	4/106 (3,8%)	4,34 [1,41; 13,33] p=0,0061	3,85 [1,34; 11,08] p=0,0124	10,80% [3,40%; 18,10%] p=0,0041
Asien	6/26 (23,1%)	3/27 (11,1%)	2,40 [0,53; 10,84] p=0,2506	2,08 [0,58; 7,45] p=0,2619	12,00% [-8,10%; 32,00%] p=0,2426
Südamerika	8/25 (32,0%)	4/27 (14,8%)	2,71 [0,70; 10,48] p=0,1456	2,16 [0,74; 6,30] p=0,1583	17,20% [-5,50%; 39,90%] p=0,1373
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Augenerkrankungen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9256					
≤ Median	19/129 (14,7%)	7/118 (5,9%)	2,74 [1,11; 6,78] p=0,0247	2,48 [1,08; 5,69] p=0,0317	8,80% [1,30%; 16,30%] p=0,0207
> Median	17/97 (17,5%)	8/107 (7,5%)	2,63 [1,08; 6,41] p=0,0292	2,34 [1,06; 5,19] p=0,0355	10,00% [1,00%; 19,10%] p=0,0297
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Augenerkrankungen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4429					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	18/105 (17,1%)	6/108 (5,6%)	3,52 [1,34; 9,25] p=0,0076	3,09 [1,27; 7,47] p=0,0125	11,60% [3,20%; 20,00%] p=0,0069
AD plus Augmentationstherapie	18/122 (14,8%)	9/117 (7,7%)	2,08 [0,89; 4,83] p=0,0854	1,92 [0,90; 4,10] p=0,0925	7,10% [-0,90%; 15,00%] p=0,0810
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6324					
ja	27/145 (18,6%)	10/140 (7,1%)	2,97 [1,38; 6,41] p=0,0040	2,61 [1,31; 5,18] p=0,0063	11,50% [3,80%; 19,10%] p=0,0032
nein	9/81 (11,1%)	5/85 (5,9%)	2,00 [0,64; 6,25] p=0,2270	1,89 [0,66; 5,40] p=0,2352	5,20% [-3,20%; 13,70%] p=0,2267
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Augenerkrankungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2516					
ja	12/68 (17,6%)	2/55 (3,6%)	5,68 [1,21; 26,58] p=0,0154	4,85 [1,13; 20,77] p=0,0332	14,00% [3,70%; 24,30%] p=0,0078
nein	24/159 (15,1%)	13/170 (7,6%)	2,15 [1,05; 4,38] p=0,0329	1,97 [1,04; 3,74] p=0,0371	7,40% [0,60%; 14,30%] p=0,0331

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-161: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Augenerkrankungen, PT: Sehen verschwommen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Sehen verschwommen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	27/227 (11,9%)	11/225 (4,9%)	2,63 [1,27; 5,43] p=0,0073	2,43 [1,24; 4,78] p=0,0100	7,00% [1,90%; 12,10%] p=0,0067	NA
Sehen verschwommen	Geschlecht	männlich	8/92 (8,7%)	4/85 (4,7%)	1,93 [0,56; 6,65] p=0,2928	1,85 [0,58; 5,91] p=0,3010	4,00% [-3,30%; 11,30%] p=0,2846	0,5803
Sehen verschwommen		weiblich	19/135 (14,1%)	7/140 (5,0%)	3,11 [1,26; 7,67] p=0,0103	2,81 [1,22; 6,48] p=0,0150	9,10% [2,20%; 16,00%] p=0,0098	NA
Sehen verschwommen	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	14/169 (8,3%)	6/161 (3,7%)	2,33 [0,87; 6,23] p=0,0833	2,22 [0,88; 5,64] p=0,0929	4,60% [-0,50%; 9,60%] p=0,0788	NA
Sehen verschwommen		schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213	NA
Sehen verschwommen		Asien	5/29 (17,2%)	2/30 (6,7%)	2,92 [0,52; 16,42] p=0,2131	2,59 [0,54; 12,29] p=0,2321	10,60% [-5,80%; 27,00%] p=0,2061	NA
Sehen verschwommen		andere	6/11 (54,5%)	3/11 (27,3%)	3,20 [0,54; 18,98] p=0,2037	2,00 [0,66; 6,04] p=0,2191	27,30% [-12,20%; 66,80%] p=0,1757	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Sehen verschwommen		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Sehen verschwommen	Alter	18-34 Jahre	12/81 (14,8%)	4/87 (4,6%)	3,61 [1,11; 11,69] p=0,0246	3,22 [1,08; 9,59] p=0,0354	10,20% [1,30%; 19,10%] p=0,0245	0,8207
Sehen verschwommen		35-54 Jahre	12/104 (11,5%)	6/104 (5,8%)	2,13 [0,77; 5,91] p=0,1399	2,00 [0,78; 5,13] p=0,1490	5,80% [-1,80%; 13,40%] p=0,1369	NA
Sehen verschwommen		55+ Jahre	3/42 (7,1%)	1/34 (2,9%)	2,54 [0,25; 25,58] p=0,4178	2,43 [0,26; 22,31] p=0,4329	4,20% [-5,40%; 13,80%] p=0,3929	NA
Sehen verschwommen	Geographische Region	Nordamerika	2/59 (3,4%)	3/65 (4,6%)	0,73 [0,12; 4,50] p=0,7300	0,73 [0,13; 4,24] p=0,7302	-1,20% [-8,10%; 5,70%] p=0,7270	0,4972
Sehen verschwommen		Europa	13/117 (11,1%)	3/106 (2,8%)	4,29 [1,19; 15,51] p=0,0170	3,93 [1,15; 13,40] p=0,0290	8,30% [1,80%; 14,80%] p=0,0127	NA
Sehen verschwommen		Asien	5/26 (19,2%)	2/27 (7,4%)	2,98 [0,52; 16,95] p=0,2081	2,60 [0,55; 12,22] p=0,2273	11,80% [-6,30%; 29,90%] p=0,2001	NA
Sehen verschwommen		Südamerika	7/25 (28,0%)	3/27 (11,1%)	3,11 [0,71; 13,72] p=0,1263	2,52 [0,73; 8,69] p=0,1435	16,90% [-4,30%; 38,10%] p=0,1188	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Sehen verschwommen	MADRS	≤ Median	12/129 (9,3%)	5/118 (4,2%)	2,32 [0,79; 6,79] p=0,1170	2,20 [0,80; 6,05] p=0,1281	5,10% [-1,10%; 11,30%] p=0,1088	0,7515
Sehen verschwommen		> Median	15/97 (15,5%)	6/107 (5,6%)	3,08 [1,14; 8,29] p=0,0210	2,76 [1,11; 6,82] p=0,0282	9,90% [1,40%; 18,30%] p=0,0217	NA
Sehen verschwommen	AD Behandlung	AD Mono	12/105 (11,4%)	5/108 (4,6%)	2,66 [0,90; 7,83] p=0,0678	2,47 [0,90; 6,76] p=0,0789	6,80% [-0,50%; 14,10%] p=0,0665	0,9676
Sehen verschwommen		AD plus Augmentationstherapie	15/122 (12,3%)	6/117 (5,1%)	2,59 [0,97; 6,93] p=0,0509	2,40 [0,96; 5,97] p=0,0602	7,20% [0,10%; 14,20%] p=0,0468	NA
Sehen verschwommen	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	21/145 (14,5%)	8/140 (5,7%)	2,79 [1,19; 6,54] p=0,0145	2,53 [1,16; 5,53] p=0,0195	8,80% [1,90%; 15,70%] p=0,0127	0,8190
Sehen verschwommen		nein	6/81 (7,4%)	3/85 (3,5%)	2,19 [0,53; 9,05] p=0,2715	2,10 [0,54; 8,11] p=0,2825	3,90% [-3,00%; 10,80%] p=0,2722	NA
Sehen verschwommen	Suizidversuch im letzten Monat	ja	10/68 (14,7%)	2/55 (3,6%)	4,57 [0,96; 21,81] p=0,0405	4,04 [0,92; 17,69] p=0,0635	11,10% [1,30%; 20,80%] p=0,0263	0,4098
Sehen verschwommen		nein	17/159 (10,7%)	9/170 (5,3%)	2,14 [0,93; 4,96] p=0,0702	2,02 [0,93; 4,40] p=0,0768	5,40% [-0,50%; 11,30%] p=0,0713	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.								
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-162: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/227 (9,3%)	7/225 (3,1%)	3,17 [1,32; 7,63] p=0,0068	2,97 [1,29; 6,86] p=0,0106	6,10% [1,70%; 10,50%] p=0,0062
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7248					
männlich	8/92 (8,7%)	3/85 (3,5%)	2,60 [0,67; 10,16] p=0,1561	2,46 [0,68; 8,98] p=0,1719	5,20% [-1,80%; 12,10%] p=0,1461
weiblich	13/135 (9,6%)	4/140 (2,9%)	3,62 [1,15; 11,41] p=0,0200	3,37 [1,13; 10,08] p=0,0297	6,80% [1,10%; 12,50%] p=0,0197
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,3367					
weiß	15/169 (8,9%)	4/161 (2,5%)	3,82 [1,24; 11,78] p=0,0129	3,57 [1,21; 10,54] p=0,0210	6,40% [1,50%; 11,30%] p=0,0108
schwarz	2/12 (16,7%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213
Asien	1/29 (3,4%)	2/30 (6,7%)	0,50 [0,04; 5,83] p=0,5770	0,52 [0,05; 5,40] p=0,5817	-3,20% [-14,30%; 7,90%] p=0,5707
andere	2/11 (18,2%)	1/11 (9,1%)	2,22 [0,17; 28,86] p=0,5439	2,00 [0,21; 18,98] p=0,5460	9,10% [-19,30%; 37,50%] p=0,5308

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	1/6 (16,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5122					
18-34 Jahre	8/81 (9,9%)	4/87 (4,6%)	2,27 [0,66; 7,86] p=0,1856	2,15 [0,67; 6,86] p=0,1969	5,30% [-2,60%; 13,10%] p=0,1873
35-54 Jahre	11/104 (10,6%)	3/104 (2,9%)	3,98 [1,08; 14,72] p=0,0272	3,67 [1,05; 12,76] p=0,0412	7,70% [1,00%; 14,40%] p=0,0251
55+ Jahre	2/42 (4,8%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,80% [-1,70%; 11,20%] p=0,1473
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3357					
Nordamerika	3/59 (5,1%)	2/65 (3,1%)	1,69 [0,27; 10,47] p=0,5718	1,65 [0,29; 9,55] p=0,5746	2,00% [-5,00%; 9,00%] p=0,5742
Europa	15/117 (12,8%)	2/106 (1,9%)	7,65 [1,71; 34,29] p=0,0022	6,79 [1,59; 29,02] p=0,0097	10,90% [4,30%; 17,50%] p=0,0011
Asien	1/26 (3,8%)	1/27 (3,7%)	1,04 [0,06; 17,55] p=0,9785	1,04 [0,07; 15,75] p=0,9783	0,10% [-10,10%; 10,40%] p=0,9783
Südamerika	2/25 (8,0%)	2/27 (7,4%)	1,09 [0,14; 8,36] p=0,9368	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9361	0,60% [-13,90%; 15,10%] p=0,9362
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0789					
≤ Median	8/129 (6,2%)	5/118 (4,2%)	1,49 [0,47; 4,70] p=0,4907	1,46 [0,49; 4,35] p=0,4931	2,00% [-3,60%; 7,50%] p=0,4860

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
> Median	13/97 (13,4%)	2/107 (1,9%)	8,13 [1,78; 37,00] p=0,0017	7,17 [1,66; 30,97] p=0,0083	11,50% [4,30%; 18,80%] p=0,0018
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0198					
AD Mono	16/105 (15,2%)	2/108 (1,9%)	9,53 [2,13; 42,56] p=0,0005	8,23 [1,94; 34,91] p=0,0043	13,40% [6,10%; 20,70%] p=0,0003
AD plus Augmentationstherapie	5/122 (4,1%)	5/117 (4,3%)	0,96 [0,27; 3,40] p=0,9462	0,96 [0,29; 3,23] p=0,9461	-0,20% [-5,30%; 4,90%] p=0,9461
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5487					
ja	15/145 (10,3%)	4/140 (2,9%)	3,92 [1,27; 12,13] p=0,0114	3,62 [1,23; 10,64] p=0,0193	7,50% [1,80%; 13,20%] p=0,0097
nein	6/81 (7,4%)	3/85 (3,5%)	2,19 [0,53; 9,05] p=0,2715	2,10 [0,54; 8,11] p=0,2825	3,90% [-3,00%; 10,80%] p=0,2722
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0328					
ja	8/68 (11,8%)	0/55 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,80% [4,10%; 19,40%] p=0,0026
nein	13/159 (8,2%)	7/170 (4,1%)	2,07 [0,81; 5,34] p=0,1242	1,99 [0,81; 4,85] p=0,1322	4,10% [-1,10%; 9,30%] p=0,1262

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-163: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001&SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90) SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, PT: Vertigo

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	
Vertigo	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	14/227 (6,2%)	1/225 (0,4%)	14,72 [1,92; 112,94] p=0,0007	13,88 [1,84; 104,64] p=0,0107	5,70% [2,50%; 9,00%] p=0,0006	NA
Vertigo	Alter	18-34 Jahre	3/81 (3,7%)	0/87 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-0,40%; 7,80%] p=0,0776	0,7226
Vertigo		35-54 Jahre	10/104 (9,6%)	1/104 (1,0%)	10,96 [1,38; 87,23] p=0,0054	10,00 [1,30; 76,72] p=0,0268	8,70% [2,70%; 14,60%] p=0,0045	NA
Vertigo		55+ Jahre	1/42 (2,4%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3115	NA
Vertigo	Geographische Region	Nordamerika	1/59 (1,7%)	0/65 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70% [-1,60%; 5,00%] p=0,3132	NA
Vertigo		Europa	11/117 (9,4%)	1/106 (0,9%)	10,90 [1,38; 85,91] p=0,0053	9,97 [1,31; 75,89] p=0,0264	8,50% [2,90%; 14,10%] p=0,0031	NA
Vertigo		Asien	0/26 (0,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Vertigo		Südamerika	2/25 (8,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p- Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
Vertigo	AD Behandlung	AD Mono	11/105 (10,5%)	1/108 (0,9%)	12,52 [1,59; 98,81] p=0,0026	11,31 [1,49; 86,10] p=0,0191	9,60% [3,40%; 15,70%] p=0,0023	0,5088
Vertigo		AD plus Augmentationstherapie	3/122 (2,5%)	0/117 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,50% [-0,30%; 5,20%] p=0,0795	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-164: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	146/227 (64,3%)	58/225 (25,8%)	5,19 [3,47; 7,77] p<0,0001	2,50 [1,96; 3,18] p<0,0001	38,50% [30,10%; 47,00%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0531					
männlich	53/92 (57,6%)	28/85 (32,9%)	2,77 [1,50; 5,11] p=0,0010	1,75 [1,23; 2,48] p=0,0018	24,70% [10,50%; 38,90%] p=0,0007
weiblich	93/135 (68,9%)	30/140 (21,4%)	8,12 [4,71; 13,99] p<0,0001	3,21 [2,30; 4,50] p<0,0001	47,50% [37,10%; 57,80%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,4623					
weiß	102/169 (60,4%)	39/161 (24,2%)	4,76 [2,96; 7,65] p<0,0001	2,49 [1,85; 3,36] p<0,0001	36,10% [26,20%; 46,00%] p<0,0001
schwarz	6/12 (50,0%)	5/15 (33,3%)	2,00 [0,42; 9,52] p=0,3901	1,50 [0,60; 3,74] p=0,3837	16,70% [-20,30%; 53,70%] p=0,3774

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	23/29 (79,3%)	9/30 (30,0%)	8,94 [2,72; 29,41] p=0,0002	2,64 [1,48; 4,71] p=0,0010	49,30% [27,30%; 71,40%] p<0,0001
andere	10/11 (90,9%)	1/11 (9,1%)	100,00 [5,46; 1830,40] p=0,0002	10,00 [1,53; 65,41] p=0,0163	81,80% [57,80%; 100,00%] p<0,0001
unbekannt	5/6 (83,3%)	4/8 (50,0%)	5,00 [0,39; 64,39] p=0,2145	1,67 [0,76; 3,64] p=0,1992	33,30% [-12,40%; 79,00%] p=0,1529
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9966					
18-34 Jahre	54/81 (66,7%)	23/87 (26,4%)	5,57 [2,87; 10,81] p<0,0001	2,52 [1,72; 3,70] p<0,0001	40,20% [26,40%; 54,10%] p<0,0001
35-54 Jahre	65/104 (62,5%)	26/104 (25,0%)	5,00 [2,76; 9,07] p<0,0001	2,50 [1,74; 3,60] p<0,0001	37,50% [25,00%; 50,00%] p<0,0001
55+ Jahre	27/42 (64,3%)	9/34 (26,5%)	5,00 [1,86; 13,45] p=0,0011	2,43 [1,33; 4,44] p=0,0040	37,80% [17,10%; 58,50%] p=0,0004
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6224					
Nordamerika	31/59 (52,5%)	18/65 (27,7%)	2,89 [1,37; 6,09] p=0,0049	1,90 [1,20; 3,01] p=0,0065	24,90% [8,10%; 41,60%] p=0,0036

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	74/117 (63,2%)	26/106 (24,5%)	5,30 [2,96; 9,46] p<0,0001	2,58 [1,80; 3,70] p<0,0001	38,70% [26,70%; 50,70%] p<0,0001
Asien	22/26 (84,6%)	6/27 (22,2%)	19,25 [4,75; 78,01] p<0,0001	3,81 [1,85; 7,86] p=0,0003	62,40% [41,50%; 83,30%] p<0,0001
Südamerika	19/25 (76,0%)	8/27 (29,6%)	7,52 [2,19; 25,85] p=0,0009	2,57 [1,38; 4,78] p=0,0030	46,40% [22,40%; 70,40%] p=0,0002
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7353					
≤ Median	76/129 (58,9%)	29/118 (24,6%)	4,40 [2,55; 7,60] p<0,0001	2,40 [1,69; 3,39] p<0,0001	34,30% [22,80%; 45,80%] p<0,0001
> Median	70/97 (72,2%)	29/107 (27,1%)	6,97 [3,77; 12,90] p<0,0001	2,66 [1,91; 3,72] p<0,0001	45,10% [32,80%; 57,30%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7937					
AD Mono	70/105 (66,7%)	30/108 (27,8%)	5,20 [2,90; 9,33] p<0,0001	2,40 [1,72; 3,35] p<0,0001	38,90% [26,50%; 51,20%] p<0,0001
AD plus Augmentationstherapie	76/122 (62,3%)	28/117 (23,9%)	5,25 [3,00; 9,20] p<0,0001	2,60 [1,83; 3,70] p<0,0001	38,40% [26,80%; 49,90%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9990					
ja	91/145 (62,8%)	35/140 (25,0%)	5,06 [3,04; 8,42] p<0,0001	2,51 [1,84; 3,43] p<0,0001	37,80% [27,10%; 48,40%] p<0,0001
nein	55/81 (67,9%)	23/85 (27,1%)	5,70 [2,92; 11,12] p<0,0001	2,51 [1,72; 3,67] p<0,0001	40,80% [27,00%; 54,70%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3758					
ja	42/68 (61,8%)	17/55 (30,9%)	3,61 [1,70; 7,66] p=0,0007	2,00 [1,29; 3,09] p=0,0019	30,90% [14,00%; 47,70%] p=0,0003
nein	104/159 (65,4%)	41/170 (24,1%)	5,95 [3,68; 9,61] p<0,0001	2,71 [2,03; 3,62] p<0,0001	41,30% [31,50%; 51,10%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-165: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), Schwerwiegende UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] p=0,3152	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-166: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/227 (3,1%)	1/225 (0,4%)	7,13 [0,87; 58,41] p=0,0336	6,94 [0,86; 55,94] p=0,0689	2,60% [0,20%; 5,10%] p=0,0319
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-167: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	147/227 (64,8%)	61/225 (27,1%)	4,94 [3,31; 7,37] p<0,0001	2,39 [1,89; 3,02] p<0,0001	37,60% [29,10%; 46,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0422					
männlich	54/92 (58,7%)	30/85 (35,3%)	2,61 [1,42; 4,79] p=0,0029	1,66 [1,19; 2,32] p=0,0029	23,40% [9,10%; 37,70%] p=0,0013
weiblich	93/135 (68,9%)	31/140 (22,1%)	7,79 [4,54; 13,36] p<0,0001	3,11 [2,24; 4,33] p<0,0001	46,70% [36,30%; 57,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,3779					
weiß	103/169 (60,9%)	41/161 (25,5%)	4,57 [2,85; 7,31] p<0,0001	2,39 [1,79; 3,20] p<0,0001	35,50% [25,50%; 45,50%] p<0,0001
schwarz	6/12 (50,0%)	5/15 (33,3%)	2,00 [0,42; 9,52] p=0,6297	1,50 [0,60; 3,74] p=0,3837	16,70% [-20,30%; 53,70%] p=0,3774
Asien	23/29 (79,3%)	9/30 (30,0%)	8,94 [2,72; 29,41] p=0,0003	2,64 [1,48; 4,71] p=0,0010	49,30% [27,30%; 71,40%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
andere	10/11 (90,9%)	1/11 (9,1%)	100,00 [5,46; 1830,40] p=0,0003	10,00 [1,53; 65,41] p=0,0163	81,80% [57,80%; 100,00%] p<0,0001
unbekannt	5/6 (83,3%)	5/8 (62,5%)	3,00 [0,23; 39,61] p=0,8112	1,33 [0,70; 2,54] p=0,3821	20,80% [-24,10%; 65,70%] p=0,3630
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8414					
18-34 Jahre	55/81 (67,9%)	23/87 (26,4%)	5,89 [3,02; 11,47] p<0,0001	2,57 [1,75; 3,76] p<0,0001	41,50% [27,70%; 55,20%] p<0,0001
35-54 Jahre	65/104 (62,5%)	27/104 (26,0%)	4,75 [2,63; 8,59] p<0,0001	2,41 [1,68; 3,44] p<0,0001	36,50% [24,00%; 49,10%] p<0,0001
55+ Jahre	27/42 (64,3%)	11/34 (32,4%)	3,76 [1,45; 9,79] p=0,0107	1,99 [1,16; 3,40] p=0,0120	31,90% [10,50%; 53,30%] p=0,0034
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6357					
Nordamerika	31/59 (52,5%)	18/65 (27,7%)	2,89 [1,37; 6,09] p=0,0080	1,90 [1,20; 3,01] p=0,0065	24,90% [8,10%; 41,60%] p=0,0036
Europa	74/117 (63,2%)	28/106 (26,4%)	4,79 [2,70; 8,50] p<0,0001	2,39 [1,69; 3,39] p<0,0001	36,80% [24,70%; 48,90%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	22/26 (84,6%)	6/27 (22,2%)	19,25 [4,75; 78,01] p<0,0001	3,81 [1,85; 7,86] p=0,0003	62,40% [41,50%; 83,30%] p<0,0001
Südamerika	20/25 (80,0%)	9/27 (33,3%)	8,00 [2,26; 28,35] p=0,0016	2,40 [1,36; 4,24] p=0,0025	46,70% [23,00%; 70,40%] p=0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8461					
≤ Median	77/129 (59,7%)	30/118 (25,4%)	4,34 [2,52; 7,48] p<0,0001	2,35 [1,67; 3,30] p<0,0001	34,30% [22,70%; 45,80%] p<0,0001
> Median	70/97 (72,2%)	31/107 (29,0%)	6,36 [3,45; 11,69] p<0,0001	2,49 [1,81; 3,43] p<0,0001	43,20% [30,80%; 55,60%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9194					
AD Mono	71/105 (67,6%)	31/108 (28,7%)	5,19 [2,89; 9,30] p<0,0001	2,36 [1,70; 3,26] p<0,0001	38,90% [26,60%; 51,30%] p<0,0001
AD plus Augmentationstherapie	76/122 (62,3%)	30/117 (25,6%)	4,79 [2,75; 8,33] p<0,0001	2,43 [1,73; 3,41] p<0,0001	36,70% [25,00%; 48,30%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9957					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	92/145 (63,4%)	37/140 (26,4%)	4,83 [2,92; 8,01] p<0,0001	2,40 [1,77; 3,25] p<0,0001	37,00% [26,30%; 47,70%] p<0,0001
nein	55/81 (67,9%)	24/85 (28,2%)	5,38 [2,77; 10,44] p<0,0001	2,40 [1,66; 3,48] p<0,0001	39,70% [25,70%; 53,60%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3874					
ja	43/68 (63,2%)	18/55 (32,7%)	3,54 [1,67; 7,47] p=0,0014	1,93 [1,27; 2,94] p=0,0021	30,50% [13,60%; 47,40%] p=0,0004
nein	104/159 (65,4%)	43/170 (25,3%)	5,58 [3,47; 8,99] p<0,0001	2,59 [1,95; 3,43] p<0,0001	40,10% [30,20%; 50,00%] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), Schwerwiegende UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/227 (0,0%)	1/225 (0,4%)	NA [NA; NA] p=0,9956	NA [NA; NA] NA	-0,40% [-1,30%; 0,40%] p=0,3162
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/227 (3,1%)	1/225 (0,4%)	7,13 [0,87; 58,41] p=0,0698	6,94 [0,86; 55,94] p=0,0689	2,60% [0,20%; 5,10%] p=0,0319
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-170: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (FU, Tag 26 bis 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/190 (4,7%)	11/185 (5,9%)	0,79 [0,32; 1,94] p=0,7711	0,80 [0,34; 1,88] p=0,6033	-1,20% [-5,80%; 3,30%] p=0,6028
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4811					
männlich	4/76 (5,3%)	3/70 (4,3%)	1,24 [0,27; 5,75] p=1,0000	1,23 [0,28; 5,29] p=0,7829	1,00% [-5,90%; 7,90%] p=0,7815
weiblich	5/114 (4,4%)	8/115 (7,0%)	0,61 [0,19; 1,94] p=0,5809	0,63 [0,21; 1,87] p=0,4055	-2,60% [-8,50%; 3,40%] p=0,3994
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	8/138 (5,8%)	6/131 (4,6%)	1,28 [0,43; 3,80] p=0,8639	1,27 [0,45; 3,55] p=0,6542	1,20% [-4,10%; 6,50%] p=0,6523
schwarz	1/11 (9,1%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10% [-7,90%; 26,10%] p=0,2943
Asien	0/25 (0,0%)	2/27 (7,4%)	NA [NA; NA] p=0,5294	NA [NA; NA] NA	-7,40% [-17,30%; 2,50%] p=0,1416
andere	0/10 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] p=0,8889	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	0/6 (0,0%)	2/7 (28,6%)	NA [NA; NA] p=0,5385	NA [NA; NA] NA	-28,60% [-62,00%; 4,90%] p=0,0943
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3109					
≤ Median	5/110 (4,5%)	3/96 (3,1%)	1,48 [0,34; 6,35] p=0,8765	1,45 [0,36; 5,93] p=0,6012	1,40% [-3,80%; 6,60%] p=0,5939
> Median	4/79 (5,1%)	8/89 (9,0%)	0,54 [0,16; 1,87] p=0,4963	0,56 [0,18; 1,80] p=0,3327	-3,90% [-11,60%; 3,70%] p=0,3152
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4690					
AD Mono	6/87 (6,9%)	6/92 (6,5%)	1,06 [0,33; 3,43] p=1,0000	1,06 [0,35; 3,15] p=0,9202	0,40% [-7,00%; 7,70%] p=0,9202
AD plus Augmentationstherapie	3/103 (2,9%)	5/93 (5,4%)	0,53 [0,12; 2,27] p=0,6107	0,54 [0,13; 2,20] p=0,3920	-2,50% [-8,10%; 3,20%] p=0,3900
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4176					
ja	6/120 (5,0%)	9/116 (7,8%)	0,63 [0,22; 1,82] p=0,5483	0,64 [0,24; 1,75] p=0,3896	-2,80% [-9,00%; 3,50%] p=0,3860
nein	3/69 (4,3%)	2/69 (2,9%)	1,52 [0,25; 9,41] p=1,0000	1,50 [0,26; 8,70] p=0,6512	1,40% [-4,80%; 7,70%] p=0,6485
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7231					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	4/60 (6,7%)	3/43 (7,0%)	0,95 [0,20; 4,49] p=1,0000	0,96 [0,23; 4,05] p=0,9508	-0,30% [-10,20%; 9,60%] p=0,9510
nein	5/130 (3,8%)	8/142 (5,6%)	0,67 [0,21; 2,10] p=0,6889	0,68 [0,23; 2,03] p=0,4932	-1,80% [-6,80%; 3,20%] p=0,4861

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	34/227 (15,0%)	14/225 (6,2%)	2,66 [1,38; 5,10] p=0,0025	2,41 [1,33; 4,36] p=0,0038	8,80% [3,10%; 14,40%] p=0,0022
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4080					
männlich	20/92 (21,7%)	6/85 (7,1%)	3,66 [1,39; 9,62] p=0,0060	3,08 [1,30; 7,30] p=0,0107	14,70% [4,60%; 24,70%] p=0,0041
weiblich	14/135 (10,4%)	8/140 (5,7%)	1,91 [0,77; 4,71] p=0,1555	1,81 [0,79; 4,19] p=0,1623	4,70% [-1,80%; 11,10%] p=0,1553
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	31/169 (18,3%)	12/161 (7,5%)	2,79 [1,38; 5,65] p=0,0034	2,46 [1,31; 4,62] p=0,0051	10,90% [3,80%; 18,00%] p=0,0027
schwarz	1/12 (8,3%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963
Asien	2/29 (6,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1427
andere	0/11 (0,0%)	2/11 (18,2%)	NA [NA; NA] p=0,1473	NA [NA; NA] NA	-18,20% [-41,00%; 4,60%] p=0,1179
unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3839					
18-34 Jahre	5/81 (6,2%)	5/87 (5,7%)	1,08 [0,30; 3,87] p=0,9075	1,07 [0,32; 3,57] p=0,9072	0,40% [-6,70%; 7,60%] p=0,9073
35-54 Jahre	17/104 (16,3%)	6/104 (5,8%)	3,19 [1,20; 8,46] p=0,0153	2,83 [1,16; 6,90] p=0,0218	10,60% [2,20%; 19,00%] p=0,0136
55+ Jahre	12/42 (28,6%)	3/34 (8,8%)	4,13 [1,06; 16,12] p=0,0326	3,24 [0,99; 10,55] p=0,0513	19,70% [3,10%; 36,40%] p=0,0202
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3847					
Nordamerika	7/59 (11,9%)	3/65 (4,6%)	2,78 [0,68; 11,30] p=0,1403	2,57 [0,70; 9,49] p=0,1564	7,20% [-2,50%; 16,90%] p=0,1430
Europa	24/117 (20,5%)	9/106 (8,5%)	2,78 [1,23; 6,30] p=0,0118	2,42 [1,18; 4,96] p=0,0163	12,00% [3,00%; 21,10%] p=0,0091
Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410
Südamerika	1/25 (4,0%)	2/27 (7,4%)	0,52 [0,04; 6,13] p=0,6021	0,54 [0,05; 5,59] p=0,6055	-3,40% [-15,90%; 9,10%] p=0,5935
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5828					
≤ Median	14/129 (10,9%)	4/118 (3,4%)	3,47 [1,11; 10,86] p=0,0245	3,20 [1,08; 9,45] p=0,0352	7,50% [1,20%; 13,70%] p=0,0199
> Median	20/97 (20,6%)	10/107 (9,3%)	2,52 [1,11; 5,70] p=0,0235	2,21 [1,09; 4,48] p=0,0284	11,30% [1,50%; 21,00%] p=0,0236

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5990					
AD Mono	16/105 (15,2%)	8/108 (7,4%)	2,25 [0,92; 5,50] p=0,0714	2,06 [0,92; 4,60] p=0,0791	7,80% [-0,60%; 16,30%] p=0,0698
AD plus Augmentationstherapie	18/122 (14,8%)	6/117 (5,1%)	3,20 [1,22; 8,38] p=0,0135	2,88 [1,18; 7,00] p=0,0197	9,60% [2,20%; 17,10%] p=0,0114
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1593					
ja	15/145 (10,3%)	9/140 (6,4%)	1,68 [0,71; 3,97] p=0,2348	1,61 [0,73; 3,56] p=0,2397	3,90% [-2,50%; 10,30%] p=0,2311
nein	19/81 (23,5%)	5/85 (5,9%)	4,90 [1,73; 13,86] p=0,0013	3,99 [1,56; 10,18] p=0,0038	17,60% [7,10%; 28,10%] p=0,0010
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4571					
ja	8/68 (11,8%)	4/55 (7,3%)	1,70 [0,48; 5,97] p=0,4058	1,62 [0,51; 5,09] p=0,4109	4,50% [-5,80%; 14,80%] p=0,3919
nein	26/159 (16,4%)	10/170 (5,9%)	3,13 [1,46; 6,72] p=0,0024	2,78 [1,39; 5,58] p=0,0040	10,50% [3,70%; 17,20%] p=0,0024
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/227 (0,9%)	1/225 (0,4%)	1,99 [0,18; 22,12] p=0,5680	1,98 [0,18; 21,71] p=0,5752	0,40% [-1,10%; 1,90%] p=0,5669
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-173: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	36/227 (15,9%)	15/225 (6,7%)	2,64 [1,40; 4,97] p=0,0030	2,38 [1,34; 4,22] p=0,0031	9,20% [3,40%; 15,00%] p=0,0018
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5656					
männlich	21/92 (22,8%)	7/85 (8,2%)	3,30 [1,32; 8,22] p=0,0128	2,77 [1,24; 6,19] p=0,0128	14,60% [4,20%; 25,00%] p=0,0059
weiblich	15/135 (11,1%)	8/140 (5,7%)	2,06 [0,84; 5,04] p=0,1612	1,94 [0,85; 4,44] p=0,1141	5,40% [-1,20%; 11,90%] p=0,1063
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	32/169 (18,9%)	13/161 (8,1%)	2,66 [1,34; 5,28] p=0,0061	2,35 [1,28; 4,30] p=0,0060	10,90% [3,60%; 18,10%] p=0,0033
schwarz	1/12 (8,3%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30% [-7,30%; 24,00%] p=0,2963
Asien	2/29 (6,9%)	0/30 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1427
andere	1/11 (9,1%)	2/11 (18,2%)	0,45 [0,03; 5,84] p=1,0000	0,50 [0,05; 4,75] p=0,5460	-9,10% [-37,50%; 19,30%] p=0,5308
unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3118					
18-34 Jahre	6/81 (7,4%)	6/87 (6,9%)	1,08 [0,33; 3,49] p=1,0000	1,07 [0,36; 3,20] p=0,8978	0,50% [-7,30%; 8,30%] p=0,8979
35-54 Jahre	18/104 (17,3%)	6/104 (5,8%)	3,42 [1,30; 9,00] p=0,0155	3,00 [1,24; 7,25] p=0,0148	11,50% [3,00%; 20,10%] p=0,0081
55+ Jahre	12/42 (28,6%)	3/34 (8,8%)	4,13 [1,06; 16,12] p=0,0580	3,24 [0,99; 10,55] p=0,0513	19,70% [3,10%; 36,40%] p=0,0202
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6410					
Nordamerika	7/59 (11,9%)	3/65 (4,6%)	2,78 [0,68; 11,30] p=0,2500	2,57 [0,70; 9,49] p=0,1564	7,20% [-2,50%; 16,90%] p=0,1430
Europa	24/117 (20,5%)	10/106 (9,4%)	2,48 [1,12; 5,46] p=0,0329	2,17 [1,09; 4,33] p=0,0272	11,10% [1,90%; 20,30%] p=0,0182
Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410
Südamerika	3/25 (12,0%)	2/27 (7,4%)	1,70 [0,26; 11,16] p=0,9250	1,62 [0,29; 8,91] p=0,5791	4,60% [-11,50%; 20,70%] p=0,5766
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7915					
≤ Median	15/129 (11,6%)	5/118 (4,2%)	2,97 [1,05; 8,46] p=0,0549	2,74 [1,03; 7,32] p=0,0437	7,40% [0,80%; 14,00%] p=0,0286

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
> Median	21/97 (21,6%)	10/107 (9,3%)	2,68 [1,19; 6,03] p=0,0239	2,32 [1,15; 4,67] p=0,0189	12,30% [2,40%; 22,20%] p=0,0146
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4712					
AD Mono	17/105 (16,2%)	9/108 (8,3%)	2,13 [0,90; 5,01] p=0,1221	1,94 [0,91; 4,16] p=0,0876	7,90% [-0,90%; 16,60%] p=0,0789
AD plus Augmentationstherapie	19/122 (15,6%)	6/117 (5,1%)	3,41 [1,31; 8,88] p=0,0136	3,04 [1,26; 7,34] p=0,0136	10,40% [2,90%; 18,00%] p=0,0069
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3324					
ja	17/145 (11,7%)	9/140 (6,4%)	1,93 [0,83; 4,50] p=0,1770	1,82 [0,84; 3,95] p=0,1280	5,30% [-1,30%; 11,90%] p=0,1173
nein	19/81 (23,5%)	6/85 (7,1%)	4,03 [1,52; 10,71] p=0,0055	3,32 [1,40; 7,90] p=0,0066	16,40% [5,70%; 27,10%] p=0,0027
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7493					
ja	10/68 (14,7%)	4/55 (7,3%)	2,20 [0,65; 7,44] p=0,3151	2,02 [0,67; 6,10] p=0,2112	7,40% [-3,40%; 18,30%] p=0,1798
nein	26/159 (16,4%)	11/170 (6,5%)	2,83 [1,35; 5,93] p=0,0073	2,53 [1,29; 4,94] p=0,0068	9,90% [3,00%; 16,70%] p=0,0046
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-174: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/227 (0,9%)	1/225 (0,4%)	1,99 [0,18; 22,12] p=1,0000	1,98 [0,18; 21,71] p=0,5752	0,40% [-1,10%; 1,90%] p=0,5669
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-175: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (FU, Tag 26 bis 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/190 (1,1%)	3/185 (1,6%)	0,65 [0,11; 3,91] p=0,9749	0,65 [0,11; 3,84] p=0,6338	-0,60% [-2,90%; 1,80%] p=0,6319
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhte Herzfrequenz - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/227 (3,1%)	2/225 (0,9%)	3,55 [0,73; 17,27] p=0,0953	3,47 [0,73; 16,52] p=0,1182	2,20% [-0,40%; 4,80%] p=0,0931
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhte Herzfrequenz - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/227 (3,1%)	4/225 (1,8%)	1,76 [0,51; 6,09] p=0,5539	1,73 [0,51; 5,84] p=0,3741	1,30% [-1,50%; 4,10%] p=0,3666
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-178: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhte Herzfrequenz - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/190 (0,0%)	2/185 (1,1%)	NA [NA; NA] p=0,4854	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-2,60%; 0,40%] p=0,1550

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - kardiovaskuläre Sicherheit - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/227 (1,3%)	2/225 (0,9%)	1,49 [0,25; 9,02] p=0,6605	1,49 [0,25; 8,81] p=0,6623	0,40% [-1,50%; 2,40%] p=0,6598

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-180: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - kardiovaskuläre Sicherheit - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/227 (2,2%)	4/225 (1,8%)	1,24 [0,33; 4,70] p=1,0000	1,24 [0,34; 4,55] p=0,7470	0,40% [-2,10%; 3,00%] p=0,7463
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-181: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - kardiovaskuläre Sicherheit - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/190 (1,1%)	2/185 (1,1%)	0,97 [0,14; 6,98] p=1,0000	0,97 [0,14; 6,84] p=0,9786	0,00% [-2,10%; 2,10%] p=0,9786

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-182: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	114/227 (50,2%)	35/225 (15,6%)	5,48 [3,51; 8,54] p<0,0001	3,23 [2,32; 4,49] p<0,0001	34,70% [26,60%; 42,70%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3064					
männlich	41/92 (44,6%)	15/85 (17,6%)	3,75 [1,88; 7,50] p=0,0001	2,53 [1,51; 4,22] p=0,0004	26,90% [13,90%; 39,90%] p<0,0001
weiblich	73/135 (54,1%)	20/140 (14,3%)	7,06 [3,95; 12,64] p<0,0001	3,79 [2,45; 5,85] p<0,0001	39,80% [29,60%; 50,00%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8316					
weiß	84/169 (49,7%)	22/161 (13,7%)	6,24 [3,63; 10,73] p<0,0001	3,64 [2,40; 5,52] p<0,0001	36,00% [26,80%; 45,30%] p<0,0001
schwarz	5/12 (41,7%)	3/15 (20,0%)	2,86 [0,52; 15,77] p=0,2293	2,08 [0,62; 7,01] p=0,2358	21,70% [-12,80%; 56,10%] p=0,2179

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	16/29 (55,2%)	6/30 (20,0%)	4,92 [1,55; 15,64] p=0,0056	2,76 [1,26; 6,06] p=0,0115	35,20% [12,10%; 58,20%] p=0,0028
andere	7/11 (63,6%)	2/11 (18,2%)	7,88 [1,10; 56,12] p=0,0341	3,50 [0,92; 13,24] p=0,0650	45,50% [9,00%; 81,90%] p=0,0145
unbekannt	2/6 (33,3%)	2/8 (25,0%)	1,50 [0,15; 15,46] p=0,7420	1,33 [0,26; 6,94] p=0,7325	8,30% [-39,90%; 56,50%] p=0,7347
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4552					
18-34 Jahre	39/81 (48,1%)	16/87 (18,4%)	4,12 [2,05; 8,26] p<0,0001	2,62 [1,59; 4,30] p=0,0001	29,80% [16,20%; 43,30%] p<0,0001
35-54 Jahre	52/104 (50,0%)	12/104 (11,5%)	7,67 [3,75; 15,65] p<0,0001	4,33 [2,46; 7,63] p<0,0001	38,50% [27,10%; 49,90%] p<0,0001
55+ Jahre	23/42 (54,8%)	7/34 (20,6%)	4,67 [1,67; 13,07] p=0,0026	2,66 [1,30; 5,44] p=0,0073	34,20% [13,90%; 54,50%] p=0,0010
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1561					
Nordamerika	21/59 (35,6%)	14/65 (21,5%)	2,01 [0,91; 4,46] p=0,0837	1,65 [0,93; 2,94] p=0,0880	14,10% [-1,70%; 29,80%] p=0,0809

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	62/117 (53,0%)	12/106 (11,3%)	8,83 [4,38; 17,82] p<0,0001	4,68 [2,68; 8,19] p<0,0001	41,70% [30,80%; 52,50%] p<0,0001
Asien	16/26 (61,5%)	5/27 (18,5%)	7,04 [2,01; 24,62] p=0,0015	3,32 [1,42; 7,76] p=0,0055	43,00% [19,30%; 66,80%] p=0,0004
Südamerika	15/25 (60,0%)	4/27 (14,8%)	8,63 [2,28; 32,60] p=0,0008	4,05 [1,55; 10,57] p=0,0043	45,20% [21,80%; 68,60%] p=0,0002
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2092					
≤ Median	58/129 (45,0%)	12/118 (10,2%)	7,22 [3,62; 14,39] p<0,0001	4,42 [2,50; 7,81] p<0,0001	34,80% [24,60%; 45,00%] p<0,0001
> Median	56/97 (57,7%)	23/107 (21,5%)	4,99 [2,70; 9,20] p<0,0001	2,69 [1,80; 4,01] p<0,0001	36,20% [23,70%; 48,80%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8821					
AD Mono	55/105 (52,4%)	18/108 (16,7%)	5,50 [2,92; 10,37] p<0,0001	3,14 [1,99; 4,98] p<0,0001	35,70% [23,90%; 47,60%] p<0,0001
AD plus Augmentationstherapie	59/122 (48,4%)	17/117 (14,5%)	5,51 [2,95; 10,29] p<0,0001	3,33 [2,07; 5,36] p<0,0001	33,80% [22,90%; 44,80%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3426					
ja	67/145 (46,2%)	23/140 (16,4%)	4,37 [2,51; 7,60] p<0,0001	2,81 [1,86; 4,25] p<0,0001	29,80% [19,60%; 40,00%] p<0,0001
nein	47/81 (58,0%)	12/85 (14,1%)	8,41 [3,96; 17,86] p<0,0001	4,11 [2,36; 7,17] p<0,0001	43,90% [30,90%; 57,00%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4836					
ja	32/68 (47,1%)	10/55 (18,2%)	4,00 [1,74; 9,21] p=0,0008	2,59 [1,40; 4,79] p=0,0024	28,90% [13,20%; 44,50%] p=0,0003
nein	82/159 (51,6%)	25/170 (14,7%)	6,18 [3,65; 10,45] p<0,0001	3,51 [2,37; 5,19] p<0,0001	36,90% [27,40%; 46,30%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-183: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/227 (0,9%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1555
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-184: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	115/227 (50,7%)	38/225 (16,9%)	5,05 [3,27; 7,81] p<0,0001	3,00 [2,18; 4,12] p<0,0001	33,80% [25,60%; 41,90%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3615					
männlich	42/92 (45,7%)	16/85 (18,8%)	3,62 [1,83; 7,16] p=0,0002	2,43 [1,48; 3,98] p=0,0004	26,80% [13,70%; 40,00%] p<0,0001
weiblich	73/135 (54,1%)	22/140 (15,7%)	6,32 [3,58; 11,14] p<0,0001	3,44 [2,27; 5,21] p<0,0001	38,40% [28,00%; 48,70%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,5856					
weiß	85/169 (50,3%)	23/161 (14,3%)	6,07 [3,56; 10,36] p<0,0001	3,52 [2,34; 5,29] p<0,0001	36,00% [26,70%; 45,30%] p<0,0001
schwarz	5/12 (41,7%)	3/15 (20,0%)	2,86 [0,52; 15,77] p=0,4232	2,08 [0,62; 7,01] p=0,2358	21,70% [-12,80%; 56,10%] p=0,2179
Asien	16/29 (55,2%)	7/30 (23,3%)	4,04 [1,32; 12,38] p=0,0242	2,36 [1,14; 4,89] p=0,0203	31,80% [8,20%; 55,40%] p=0,0082

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
andere	7/11 (63,6%)	2/11 (18,2%)	7,88 [1,10; 56,12] p=0,0805	3,50 [0,92; 13,24] p=0,0650	45,50% [9,00%; 81,90%] p=0,0145
unbekannt	2/6 (33,3%)	3/8 (37,5%)	0,83 [0,09; 7,68] p=1,0000	0,89 [0,21; 3,76] p=0,8729	-4,20% [-54,60%; 46,30%] p=0,8715
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5982					
18-34 Jahre	40/81 (49,4%)	16/87 (18,4%)	4,33 [2,16; 8,68] p<0,0001	2,69 [1,64; 4,40] p<0,0001	31,00% [17,40%; 44,60%] p<0,0001
35-54 Jahre	52/104 (50,0%)	14/104 (13,5%)	6,43 [3,25; 12,71] p<0,0001	3,71 [2,20; 6,27] p<0,0001	36,50% [24,90%; 48,20%] p<0,0001
55+ Jahre	23/42 (54,8%)	8/34 (23,5%)	3,93 [1,45; 10,68] p=0,0109	2,33 [1,20; 4,53] p=0,0128	31,20% [10,50%; 52,00%] p=0,0032
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2828					
Nordamerika	22/59 (37,3%)	14/65 (21,5%)	2,17 [0,98; 4,78] p=0,0831	1,73 [0,98; 3,06] p=0,0591	15,70% [-0,10%; 31,60%] p=0,0519
Europa	62/117 (53,0%)	14/106 (13,2%)	7,41 [3,79; 14,47] p<0,0001	4,01 [2,39; 6,73] p<0,0001	39,80% [28,70%; 50,90%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	16/26 (61,5%)	6/27 (22,2%)	5,60 [1,68; 18,65] p=0,0080	2,77 [1,28; 5,97] p=0,0094	39,30% [14,90%; 63,70%] p=0,0016
Südamerika	15/25 (60,0%)	4/27 (14,8%)	8,63 [2,28; 32,60] p=0,0017	4,05 [1,55; 10,57] p=0,0043	45,20% [21,80%; 68,60%] p=0,0002
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1768					
≤ Median	59/129 (45,7%)	13/118 (11,0%)	6,81 [3,48; 13,34] p<0,0001	4,15 [2,40; 7,17] p<0,0001	34,70% [24,40%; 45,00%] p<0,0001
> Median	56/97 (57,7%)	25/107 (23,4%)	4,48 [2,45; 8,18] p<0,0001	2,47 [1,68; 3,62] p<0,0001	34,40% [21,70%; 47,10%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9620					
AD Mono	56/105 (53,3%)	19/108 (17,6%)	5,35 [2,86; 10,02] p<0,0001	3,03 [1,94; 4,73] p<0,0001	35,70% [23,80%; 47,70%] p<0,0001
AD plus Augmentationstherapie	59/122 (48,4%)	19/117 (16,2%)	4,83 [2,63; 8,86] p<0,0001	2,98 [1,90; 4,67] p<0,0001	32,10% [21,00%; 43,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5102					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	68/145 (46,9%)	24/140 (17,1%)	4,27 [2,47; 7,38] p<0,0001	2,74 [1,83; 4,09] p<0,0001	29,80% [19,50%; 40,00%] p<0,0001
nein	47/81 (58,0%)	14/85 (16,5%)	7,01 [3,40; 14,45] p<0,0001	3,52 [2,11; 5,89] p<0,0001	41,60% [28,20%; 54,90%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6351					
ja	32/68 (47,1%)	10/55 (18,2%)	4,00 [1,74; 9,21] p=0,0013	2,59 [1,40; 4,79] p=0,0024	28,90% [13,20%; 44,50%] p=0,0003
nein	83/159 (52,2%)	28/170 (16,5%)	5,54 [3,32; 9,23] p<0,0001	3,17 [2,19; 4,59] p<0,0001	35,70% [26,20%; 45,30%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-185: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/227 (0,9%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,30%; 2,10%] p=0,1555
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-186: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/190 (1,1%)	8/185 (4,3%)	0,24 [0,05; 1,12] p=0,0958	0,24 [0,05; 1,13] p=0,0714	-3,30% [-6,50%; 0,00%] p=0,0499
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=NA					
ja	0/60 (0,0%)	0/43 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
nein	2/130 (1,5%)	8/142 (5,6%)	0,26 [0,05; 1,26] p=0,1366	0,27 [0,06; 1,26] p=0,0966	-4,10% [-8,40%; 0,20%] p=0,0645
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-187: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/227 (3,1%)	2/225 (0,9%)	3,55 [0,73; 17,27] p=0,0953	3,47 [0,73; 16,52] p=0,1182	2,20% [-0,40%; 4,80%] p=0,0931
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-188: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	8/227 (3,5%)	2/225 (0,9%)	4,07 [0,86; 19,40] p=0,1086	3,96 [0,85; 18,47] p=0,0793	2,60% [-0,10%; 5,30%] p=0,0552
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-189: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/190 (0,5%)	0/185 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [-0,50%; 1,60%] p=0,3160
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-190: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	30/227 (13,2%)	20/225 (8,9%)	1,56 [0,86; 2,84] p=0,1430	1,49 [0,87; 2,54] p=0,1461	4,30% [-1,40%; 10,10%] p=0,1413
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3582					
männlich	9/92 (9,8%)	8/85 (9,4%)	1,04 [0,38; 2,84] p=0,9335	1,04 [0,42; 2,57] p=0,9333	0,40% [-8,30%; 9,10%] p=0,9333
weiblich	21/135 (15,6%)	12/140 (8,6%)	1,96 [0,93; 4,17] p=0,0753	1,81 [0,93; 3,54] p=0,0807	7,00% [-0,70%; 14,70%] p=0,0744
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,5401					
weiß	19/169 (11,2%)	11/161 (6,8%)	1,73 [0,79; 3,75] p=0,1643	1,65 [0,81; 3,35] p=0,1695	4,40% [-1,70%; 10,60%] p=0,1601
schwarz	1/12 (8,3%)	1/15 (6,7%)	1,27 [0,07; 22,72] p=0,8719	1,25 [0,09; 17,98] p=0,8697	1,70% [-18,40%; 21,80%] p=0,8709
Asien	4/29 (13,8%)	6/30 (20,0%)	0,64 [0,16; 2,55] p=0,5288	0,69 [0,22; 2,19] p=0,5293	-6,20% [-25,20%; 12,80%] p=0,5228
andere	5/11 (45,5%)	1/11 (9,1%)	8,33 [0,78; 89,47] p=0,0614	5,00 [0,69; 36,13] p=0,1107	36,40% [2,40%; 70,30%] p=0,0359
unbekannt	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)	1,40 [0,07; 28,12] p=0,8317	1,33 [0,10; 17,28] p=0,8258	4,20% [-33,40%; 41,80%] p=0,8281
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4440					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	10/81 (12,3%)	10/87 (11,5%)	1,08 [0,43; 2,76] p=0,8652	1,07 [0,47; 2,45] p=0,8648	0,90% [-9,00%; 10,70%] p=0,8649
35-54 Jahre	15/104 (14,4%)	9/104 (8,7%)	1,78 [0,74; 4,27] p=0,1939	1,67 [0,76; 3,64] p=0,1995	5,80% [-2,90%; 14,40%] p=0,1910
55+ Jahre	5/42 (11,9%)	1/34 (2,9%)	4,46 [0,50; 40,16] p=0,1523	4,05 [0,50; 33,02] p=0,1917	9,00% [-2,40%; 20,30%] p=0,1207
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5005					
Nordamerika	7/59 (11,9%)	4/65 (6,2%)	2,05 [0,57; 7,41] p=0,2659	1,93 [0,59; 6,25] p=0,2742	5,70% [-4,40%; 15,80%] p=0,2683
Europa	11/117 (9,4%)	7/106 (6,6%)	1,47 [0,55; 3,94] p=0,4447	1,42 [0,57; 3,54] p=0,4470	2,80% [-4,30%; 9,90%] p=0,4395
Asien	3/26 (11,5%)	5/27 (18,5%)	0,57 [0,12; 2,69] p=0,4821	0,62 [0,17; 2,35] p=0,4844	-7,00% [-26,10%; 12,10%] p=0,4742
Südamerika	9/25 (36,0%)	4/27 (14,8%)	3,23 [0,85; 12,35] p=0,0809	2,43 [0,85; 6,91] p=0,0957	21,20% [-1,90%; 44,30%] p=0,0722
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6066					
≤ Median	20/129 (15,5%)	11/118 (9,3%)	1,78 [0,82; 3,90] p=0,1438	1,66 [0,83; 3,32] p=0,1497	6,20% [-2,00%; 14,30%] p=0,1374
> Median	10/97 (10,3%)	9/107 (8,4%)	1,25 [0,49; 3,22] p=0,6421	1,23 [0,52; 2,89] p=0,6419	1,90% [-6,10%; 9,90%] p=0,6426
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8175					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	12/105 (11,4%)	9/108 (8,3%)	1,42 [0,57; 3,52] p=0,4498	1,37 [0,60; 3,12] p=0,4511	3,10% [-4,90%; 11,10%] p=0,4490
AD plus Augmentationstherapie	18/122 (14,8%)	11/117 (9,4%)	1,67 [0,75; 3,70] p=0,2062	1,57 [0,77; 3,18] p=0,2109	5,40% [-2,90%; 13,60%] p=0,2019
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7329					
ja	20/145 (13,8%)	12/140 (8,6%)	1,71 [0,80; 3,64] p=0,1635	1,61 [0,82; 3,17] p=0,1684	5,20% [-2,10%; 12,50%] p=0,1598
nein	10/81 (12,3%)	8/85 (9,4%)	1,36 [0,51; 3,63] p=0,5446	1,31 [0,54; 3,16] p=0,5449	2,90% [-6,50%; 12,40%] p=0,5441
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6214					
ja	13/68 (19,1%)	6/55 (10,9%)	1,93 [0,68; 5,47] p=0,2123	1,75 [0,71; 4,31] p=0,2216	8,20% [-4,30%; 20,70%] p=0,1966
nein	17/159 (10,7%)	14/170 (8,2%)	1,33 [0,63; 2,80] p=0,4466	1,30 [0,66; 2,55] p=0,4474	2,50% [-3,90%; 8,80%] p=0,4473
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-191: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	38/227 (16,7%)	39/225 (17,3%)	0,96 [0,59; 1,57] p=0,9659	0,97 [0,64; 1,45] p=0,8668	-0,60% [-7,50%; 6,30%] p=0,8668
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3741					
männlich	11/92 (12,0%)	14/85 (16,5%)	0,69 [0,29; 1,61] p=0,5185	0,73 [0,35; 1,51] p=0,3915	-4,50% [-14,80%; 5,80%] p=0,3904
weiblich	27/135 (20,0%)	25/140 (17,9%)	1,15 [0,63; 2,10] p=0,7643	1,12 [0,69; 1,83] p=0,6503	2,10% [-7,10%; 11,40%] p=0,6502
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,6110					
weiß	24/169 (14,2%)	27/161 (16,8%)	0,82 [0,45; 1,49] p=0,6219	0,85 [0,51; 1,40] p=0,5193	-2,60% [-10,40%; 5,20%] p=0,5191
schwarz	3/12 (25,0%)	1/15 (6,7%)	4,67 [0,42; 52,12] p=0,4325	3,75 [0,44; 31,62] p=0,2243	18,30% [-9,20%; 45,90%] p=0,1923
Asien	5/29 (17,2%)	7/30 (23,3%)	0,68 [0,19; 2,47] p=0,7984	0,74 [0,26; 2,07] p=0,5640	-6,10% [-26,50%; 14,40%] p=0,5592
andere	5/11 (45,5%)	3/11 (27,3%)	2,22 [0,37; 13,18] p=0,6594	1,67 [0,52; 5,33] p=0,3889	18,20% [-21,30%; 57,70%] p=0,3667
unbekannt	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)	1,40 [0,07; 28,12] p=1,0000	1,33 [0,10; 17,28] p=0,8258	4,20% [-33,40%; 41,80%] p=0,8281
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5581					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	15/81 (18,5%)	13/87 (14,9%)	1,29 [0,57; 2,92] p=0,6782	1,24 [0,63; 2,44] p=0,5352	3,60% [-7,70%; 14,90%] p=0,5351
35-54 Jahre	16/104 (15,4%)	17/104 (16,3%)	0,93 [0,44; 1,96] p=1,0000	0,94 [0,50; 1,76] p=0,8495	-1,00% [-10,90%; 9,00%] p=0,8495
55+ Jahre	7/42 (16,7%)	9/34 (26,5%)	0,56 [0,18; 1,69] p=0,4468	0,63 [0,26; 1,52] p=0,3018	-9,80% [-28,40%; 8,80%] p=0,3022
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7299					
Nordamerika	8/59 (13,6%)	11/65 (16,9%)	0,77 [0,29; 2,07] p=0,7901	0,80 [0,35; 1,86] p=0,6050	-3,40% [-16,00%; 9,30%] p=0,6015
Europa	15/117 (12,8%)	14/106 (13,2%)	0,97 [0,44; 2,11] p=1,0000	0,97 [0,49; 1,91] p=0,9316	-0,40% [-9,20%; 8,50%] p=0,9317
Asien	4/26 (15,4%)	6/27 (22,2%)	0,64 [0,16; 2,58] p=0,7781	0,69 [0,22; 2,18] p=0,5290	-6,80% [-27,80%; 14,10%] p=0,5221
Südamerika	11/25 (44,0%)	8/27 (29,6%)	1,87 [0,60; 5,85] p=0,4316	1,49 [0,72; 3,08] p=0,2886	14,40% [-11,60%; 40,40%] p=0,2784
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3600					
≤ Median	26/129 (20,2%)	21/118 (17,8%)	1,17 [0,62; 2,21] p=0,7583	1,13 [0,67; 1,90] p=0,6377	2,40% [-7,40%; 12,10%] p=0,6363
> Median	12/97 (12,4%)	18/107 (16,8%)	0,70 [0,32; 1,54] p=0,4861	0,74 [0,37; 1,45] p=0,3734	-4,50% [-14,10%; 5,20%] p=0,3661
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4787					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	16/105 (15,2%)	14/108 (13,0%)	1,21 [0,56; 2,62] p=0,7793	1,18 [0,60; 2,29] p=0,6337	2,30% [-7,10%; 11,60%] p=0,6333
AD plus Augmentationstherapie	22/122 (18,0%)	25/117 (21,4%)	0,81 [0,43; 1,53] p=0,6272	0,84 [0,50; 1,41] p=0,5174	-3,30% [-13,40%; 6,80%] p=0,5169
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6595					
ja	25/145 (17,2%)	23/140 (16,4%)	1,06 [0,57; 1,97] p=0,9806	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8546	0,80% [-7,90%; 9,50%] p=0,8545
nein	13/81 (16,0%)	16/85 (18,8%)	0,82 [0,37; 1,84] p=0,7914	0,85 [0,44; 1,66] p=0,6387	-2,80% [-14,30%; 8,80%] p=0,6372
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3390					
ja	16/68 (23,5%)	10/55 (18,2%)	1,38 [0,57; 3,36] p=0,6200	1,29 [0,64; 2,62] p=0,4739	5,30% [-9,00%; 19,70%] p=0,4647
nein	22/159 (13,8%)	29/170 (17,1%)	0,78 [0,43; 1,43] p=0,5135	0,81 [0,49; 1,35] p=0,4212	-3,20% [-11,00%; 4,60%] p=0,4179
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-192: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/190 (6,8%)	22/185 (11,9%)	0,54 [0,27; 1,12] p=0,1321	0,58 [0,30; 1,11] p=0,0982	-5,00% [-10,90%; 0,80%] p=0,0927
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3503					
männlich	2/76 (2,6%)	6/70 (8,6%)	0,29 [0,06; 1,48] p=0,2251	0,31 [0,06; 1,47] p=0,1397	-5,90% [-13,40%; 1,50%] p=0,1196
weiblich	11/114 (9,6%)	16/115 (13,9%)	0,66 [0,29; 1,49] p=0,4269	0,69 [0,34; 1,43] p=0,3209	-4,30% [-12,60%; 4,10%] p=0,3157
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	6/138 (4,3%)	18/131 (13,7%)	0,29 [0,11; 0,74] p=0,0118	0,32 [0,13; 0,77] p=0,0115	-9,40% [-16,20%; -2,60%] p=0,0068
schwarz	3/11 (27,3%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,30% [1,00%; 53,60%] p=0,0423
Asien	2/25 (8,0%)	2/27 (7,4%)	1,09 [0,14; 8,36] p=1,0000	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9361	0,60% [-13,90%; 15,10%] p=0,9362
andere	2/10 (20,0%)	2/8 (25,0%)	0,75 [0,08; 6,96] p=1,0000	0,80 [0,14; 4,49] p=0,7999	-5,00% [-43,90%; 33,90%] p=0,8012
unbekannt	0/6 (0,0%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1353					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	6/68 (8,8%)	5/71 (7,0%)	1,28 [0,37; 4,40] p=0,9394	1,25 [0,40; 3,91] p=0,6981	1,80% [-7,20%; 10,80%] p=0,6978
35-54 Jahre	5/84 (6,0%)	9/85 (10,6%)	0,53 [0,17; 1,67] p=0,4167	0,56 [0,20; 1,61] p=0,2827	-4,60% [-12,90%; 3,60%] p=0,2719
55+ Jahre	2/38 (5,3%)	8/29 (27,6%)	0,15 [0,03; 0,75] p=0,0276	0,19 [0,04; 0,83] p=0,0274	-22,30% [-40,10%; -4,60%] p=0,0137
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2466					
Nordamerika	2/49 (4,1%)	9/48 (18,8%)	0,18 [0,04; 0,90] p=0,0466	0,22 [0,05; 0,96] p=0,0434	-14,70% [-27,00%; -2,30%] p=0,0200
Europa	4/94 (4,3%)	7/88 (8,0%)	0,51 [0,15; 1,82] p=0,4630	0,53 [0,16; 1,76] p=0,3043	-3,70% [-10,70%; 3,30%] p=0,2984
Asien	1/23 (4,3%)	2/25 (8,0%)	0,52 [0,04; 6,18] p=1,0000	0,54 [0,05; 5,60] p=0,6084	-3,70% [-17,20%; 9,90%] p=0,5962
Südamerika	6/24 (25,0%)	4/24 (16,7%)	1,67 [0,40; 6,87] p=0,7238	1,50 [0,48; 4,65] p=0,4825	8,30% [-14,50%; 31,20%] p=0,4749
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2101					
≤ Median	10/110 (9,1%)	11/96 (11,5%)	0,77 [0,31; 1,91] p=0,7398	0,79 [0,35; 1,79] p=0,5761	-2,40% [-10,70%; 6,00%] p=0,5777
> Median	3/79 (3,8%)	11/89 (12,4%)	0,28 [0,08; 1,04] p=0,0797	0,31 [0,09; 1,06] p=0,0622	-8,60% [-16,60%; -0,50%] p=0,0367
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4712					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	4/87 (4,6%)	5/92 (5,4%)	0,84 [0,22; 3,23] p=1,0000	0,85 [0,23; 3,05] p=0,7981	-0,80% [-7,20%; 5,60%] p=0,7974
AD plus Augmentationstherapie	9/103 (8,7%)	17/93 (18,3%)	0,43 [0,18; 1,01] p=0,0786	0,48 [0,22; 1,02] p=0,0562	-9,50% [-19,10%; 0,00%] p=0,0505
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7700					
ja	9/120 (7,5%)	14/116 (12,1%)	0,59 [0,25; 1,42] p=0,3354	0,62 [0,28; 1,38] p=0,2424	-4,60% [-12,10%; 3,00%] p=0,2370
nein	4/69 (5,8%)	8/69 (11,6%)	0,47 [0,13; 1,64] p=0,3656	0,50 [0,16; 1,58] p=0,2386	-5,80% [-15,10%; 3,60%] p=0,2244
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3866					
ja	6/60 (10,0%)	5/43 (11,6%)	0,84 [0,24; 2,97] p=1,0000	0,86 [0,28; 2,64] p=0,7919	-1,60% [-13,90%; 10,60%] p=0,7941
nein	7/130 (5,4%)	17/142 (12,0%)	0,42 [0,17; 1,04] p=0,0865	0,45 [0,19; 1,05] p=0,0646	-6,60% [-13,20%; 0,00%] p=0,0505

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-193: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – - zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	166/227 (73,1%)	86/225 (38,2%)	4,40 [2,95; 6,55] p<0,0001	1,91 [1,59; 2,30] p<0,0001	34,90% [26,30%; 43,50%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3048					
männlich	63/92 (68,5%)	36/85 (42,4%)	2,96 [1,60; 5,47] p=0,0005	1,62 [1,22; 2,15] p=0,0009	26,10% [12,00%; 40,30%] p=0,0003
weiblich	103/135 (76,3%)	50/140 (35,7%)	5,79 [3,42; 9,81] p<0,0001	2,14 [1,68; 2,72] p<0,0001	40,60% [29,90%; 51,30%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,7528					
weiß	121/169 (71,6%)	57/161 (35,4%)	4,60 [2,89; 7,32] p<0,0001	2,02 [1,61; 2,54] p<0,0001	36,20% [26,20%; 46,20%] p<0,0001
schwarz	5/12 (41,7%)	7/15 (46,7%)	0,82 [0,18; 3,78] p=0,7988	0,89 [0,38; 2,11] p=0,7964	-5,00% [-42,60%; 32,60%] p=0,7945

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	25/29 (86,2%)	13/30 (43,3%)	8,17 [2,28; 29,36] p=0,0007	1,99 [1,29; 3,07] p=0,0019	42,90% [21,10%; 64,60%] p=0,0001
andere	10/11 (90,9%)	5/11 (45,5%)	12,00 [1,12; 128,84] p=0,0253	2,00 [1,02; 3,92] p=0,0438	45,50% [11,50%; 79,40%] p=0,0087
unbekannt	5/6 (83,3%)	4/8 (50,0%)	5,00 [0,39; 64,39] p=0,2145	1,67 [0,76; 3,64] p=0,1992	33,30% [-12,40%; 79,00%] p=0,1529
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6256					
18-34 Jahre	60/81 (74,1%)	39/87 (44,8%)	3,52 [1,83; 6,75] p=0,0001	1,65 [1,27; 2,16] p=0,0002	29,20% [15,10%; 43,40%] p<0,0001
35-54 Jahre	75/104 (72,1%)	36/104 (34,6%)	4,89 [2,71; 8,80] p<0,0001	2,08 [1,56; 2,78] p<0,0001	37,50% [24,90%; 50,10%] p<0,0001
55+ Jahre	31/42 (73,8%)	11/34 (32,4%)	5,89 [2,18; 15,93] p=0,0003	2,28 [1,36; 3,83] p=0,0018	41,50% [20,90%; 62,00%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2620					
Nordamerika	33/59 (55,9%)	28/65 (43,1%)	1,68 [0,82; 3,41] p=0,1544	1,30 [0,91; 1,86] p=0,1547	12,90% [-4,60%; 30,30%] p=0,1494

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	92/117 (78,6%)	35/106 (33,0%)	7,47 [4,10; 13,59] p<0,0001	2,38 [1,79; 3,17] p<0,0001	45,60% [34,00%; 57,20%] p<0,0001
Asien	22/26 (84,6%)	10/27 (37,0%)	9,35 [2,50; 35,04] p=0,0005	2,28 [1,36; 3,84] p=0,0018	47,60% [24,70%; 70,50%] p<0,0001
Südamerika	19/25 (76,0%)	13/27 (48,1%)	3,41 [1,04; 11,19] p=0,0411	1,58 [1,01; 2,47] p=0,0464	27,90% [2,60%; 53,10%] p=0,0303
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9207					
≤ Median	88/129 (68,2%)	41/118 (34,7%)	4,03 [2,37; 6,85] p<0,0001	1,96 [1,49; 2,58] p<0,0001	33,50% [21,70%; 45,20%] p<0,0001
> Median	78/97 (80,4%)	45/107 (42,1%)	5,66 [3,01; 10,64] p<0,0001	1,91 [1,50; 2,44] p<0,0001	38,40% [26,10%; 50,60%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7837					
AD Mono	79/105 (75,2%)	44/108 (40,7%)	4,42 [2,46; 7,94] p<0,0001	1,85 [1,43; 2,38] p<0,0001	34,50% [22,10%; 46,90%] p<0,0001
AD plus Augmentationstherapie	87/122 (71,3%)	42/117 (35,9%)	4,44 [2,57; 7,65] p<0,0001	1,99 [1,52; 2,59] p<0,0001	35,40% [23,60%; 47,20%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8565					
ja	103/145 (71,0%)	53/140 (37,9%)	4,03 [2,45; 6,61] p<0,0001	1,88 [1,48; 2,38] p<0,0001	33,20% [22,30%; 44,10%] p<0,0001
nein	62/81 (76,5%)	33/85 (38,8%)	5,14 [2,62; 10,09] p<0,0001	1,97 [1,47; 2,64] p<0,0001	37,70% [23,80%; 51,60%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6347					
ja	49/68 (72,1%)	23/55 (41,8%)	3,59 [1,69; 7,62] p=0,0007	1,72 [1,22; 2,43] p=0,0020	30,20% [13,40%; 47,10%] p=0,0004
nein	117/159 (73,6%)	63/170 (37,1%)	4,73 [2,96; 7,57] p<0,0001	1,99 [1,60; 2,47] p<0,0001	36,50% [26,50%; 46,50%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-194: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – - zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	8/227 (3,5%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [1,10%; 5,90%] p=0,0040
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-195: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – - zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	167/227 (73,6%)	99/225 (44,0%)	3,54 [2,39; 5,26] p<0,0001	1,67 [1,42; 1,98] p<0,0001	29,60% [20,90%; 38,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3456					
männlich	64/92 (69,6%)	41/85 (48,2%)	2,45 [1,33; 4,54] p=0,0061	1,44 [1,11; 1,87] p=0,0055	21,30% [7,10%; 35,50%] p=0,0032
weiblich	103/135 (76,3%)	58/140 (41,4%)	4,55 [2,71; 7,65] p<0,0001	1,84 [1,48; 2,29] p<0,0001	34,90% [24,00%; 45,70%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8312					
weiß	122/169 (72,2%)	67/161 (41,6%)	3,64 [2,30; 5,77] p<0,0001	1,73 [1,41; 2,13] p<0,0001	30,60% [20,40%; 40,80%] p<0,0001
schwarz	5/12 (41,7%)	7/15 (46,7%)	0,82 [0,18; 3,78] p=1,0000	0,89 [0,38; 2,11] p=0,7964	-5,00% [-42,60%; 32,60%] p=0,7945
Asien	25/29 (86,2%)	15/30 (50,0%)	6,25 [1,75; 22,37] p=0,0061	1,72 [1,17; 2,54] p=0,0057	36,20% [14,40%; 58,10%] p=0,0012

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
andere	10/11 (90,9%)	5/11 (45,5%)	12,00 [1,12; 128,84] p=0,0635	2,00 [1,02; 3,92] p=0,0438	45,50% [11,50%; 79,40%] p=0,0087
unbekannt	5/6 (83,3%)	5/8 (62,5%)	3,00 [0,23; 39,61] p=0,8112	1,33 [0,70; 2,54] p=0,3821	20,80% [-24,10%; 65,70%] p=0,3630
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9503					
18-34 Jahre	61/81 (75,3%)	40/87 (46,0%)	3,58 [1,86; 6,92] p=0,0002	1,64 [1,26; 2,12] p=0,0002	29,30% [15,30%; 43,40%] p<0,0001
35-54 Jahre	75/104 (72,1%)	43/104 (41,3%)	3,67 [2,05; 6,55] p<0,0001	1,74 [1,35; 2,26] p<0,0001	30,80% [18,00%; 43,60%] p<0,0001
55+ Jahre	31/42 (73,8%)	16/34 (47,1%)	3,17 [1,21; 8,30] p=0,0313	1,57 [1,05; 2,34] p=0,0272	26,80% [5,30%; 48,20%] p=0,0143
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4845					
Nordamerika	33/59 (55,9%)	30/65 (46,2%)	1,48 [0,73; 3,01] p=0,3640	1,21 [0,86; 1,71] p=0,2774	9,80% [-7,80%; 27,30%] p=0,2743
Europa	92/117 (78,6%)	43/106 (40,6%)	5,39 [2,99; 9,71] p<0,0001	1,94 [1,51; 2,49] p<0,0001	38,10% [26,10%; 50,00%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	22/26 (84,6%)	12/27 (44,4%)	6,88 [1,86; 25,43] p=0,0050	1,90 [1,21; 2,99] p=0,0053	40,20% [16,90%; 63,50%] p=0,0007
Südamerika	20/25 (80,0%)	14/27 (51,9%)	3,71 [1,08; 12,80] p=0,0639	1,54 [1,02; 2,33] p=0,0396	28,10% [3,60%; 52,70%] p=0,0244
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8570					
≤ Median	89/129 (69,0%)	47/118 (39,8%)	3,36 [1,99; 5,68] p<0,0001	1,73 [1,35; 2,22] p<0,0001	29,20% [17,30%; 41,10%] p<0,0001
> Median	78/97 (80,4%)	52/107 (48,6%)	4,34 [2,32; 8,14] p<0,0001	1,65 [1,33; 2,06] p<0,0001	31,80% [19,50%; 44,10%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9286					
AD Mono	79/105 (75,2%)	48/108 (44,4%)	3,80 [2,12; 6,81] p<0,0001	1,69 [1,33; 2,15] p<0,0001	30,80% [18,30%; 43,30%] p<0,0001
AD plus Augmentationstherapie	88/122 (72,1%)	51/117 (43,6%)	3,35 [1,95; 5,74] p<0,0001	1,65 [1,31; 2,09] p<0,0001	28,50% [16,50%; 40,50%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8618					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	104/145 (71,7%)	59/140 (42,1%)	3,48 [2,13; 5,70] p<0,0001	1,70 [1,37; 2,12] p<0,0001	29,60% [18,60%; 40,60%] p<0,0001
nein	62/81 (76,5%)	40/85 (47,1%)	3,67 [1,88; 7,16] p=0,0002	1,63 [1,26; 2,10] p=0,0002	29,50% [15,40%; 43,50%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9491					
ja	49/68 (72,1%)	24/55 (43,6%)	3,33 [1,57; 7,06] p=0,0026	1,65 [1,18; 2,31] p=0,0033	28,40% [11,50%; 45,30%] p=0,0010
nein	118/159 (74,2%)	75/170 (44,1%)	3,65 [2,29; 5,81] p<0,0001	1,68 [1,39; 2,04] p<0,0001	30,10% [20,00%; 40,20%] p<0,0001
a: b:					

Anhang 4-J Tabelle 4-196: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – - zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
Gesamtpopulation	8/227 (3,5%)	0/225 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,50% [1,10%; 5,90%] p=0,0040

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-197: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	19/190 (10,0%)	26/185 (14,1%)	0,68 [0,36; 1,28] p=0,2942	0,71 [0,41; 1,24] p=0,2301	-4,10% [-10,60%; 2,50%] p=0,2271
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6435					
männlich	5/76 (6,6%)	8/70 (11,4%)	0,55 [0,17; 1,76] p=0,4615	0,58 [0,20; 1,68] p=0,3113	-4,80% [-14,20%; 4,50%] p=0,3071
weiblich	14/114 (12,3%)	18/115 (15,7%)	0,75 [0,36; 1,60] p=0,5863	0,78 [0,41; 1,50] p=0,4635	-3,40% [-12,30%; 5,60%] p=0,4611
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	12/138 (8,7%)	19/131 (14,5%)	0,56 [0,26; 1,21] p=0,1932	0,60 [0,30; 1,19] p=0,1415	-5,80% [-13,50%; 1,80%] p=0,1365
schwarz	4/11 (36,4%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,40% [7,90%; 64,80%] p=0,0122
Asien	2/25 (8,0%)	4/27 (14,8%)	0,50 [0,08; 3,00] p=0,7446	0,54 [0,11; 2,70] p=0,4526	-6,80% [-23,90%; 10,30%] p=0,4349
andere	1/10 (10,0%)	2/8 (25,0%)	0,33 [0,02; 4,55] p=0,8235	0,40 [0,04; 3,66] p=0,4171	-15,00% [-50,30%; 20,30%] p=0,4049

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	0/6 (0,0%)	1/7 (14,3%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-14,30% [-40,20%; 11,60%] p=0,2801
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1092					
18-34 Jahre	8/68 (11,8%)	5/71 (7,0%)	1,76 [0,55; 5,68] p=0,5073	1,67 [0,57; 4,85] p=0,3457	4,70% [-5,00%; 14,40%] p=0,3399
35-54 Jahre	8/84 (9,5%)	13/85 (15,3%)	0,58 [0,23; 1,49] p=0,3665	0,62 [0,27; 1,42] p=0,2619	-5,80% [-15,70%; 4,10%] p=0,2532
55+ Jahre	3/38 (7,9%)	8/29 (27,6%)	0,23 [0,05; 0,94] p=0,0685	0,29 [0,08; 0,98] p=0,0472	-19,70% [-38,10%; - 1,30%] p=0,0358
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3433					
Nordamerika	4/49 (8,2%)	7/48 (14,6%)	0,52 [0,14; 1,91] p=0,5000	0,56 [0,18; 1,79] p=0,3278	-6,40% [-19,00%; 6,20%] p=0,3175
Europa	7/94 (7,4%)	11/88 (12,5%)	0,56 [0,21; 1,52] p=0,3723	0,60 [0,24; 1,47] p=0,2604	-5,10% [-13,80%; 3,70%] p=0,2556
Asien	1/23 (4,3%)	4/25 (16,0%)	0,24 [0,02; 2,31] p=0,4019	0,27 [0,03; 2,26] p=0,2277	-11,70% [-28,30%; 5,00%] p=0,1692
Südamerika	7/24 (29,2%)	4/24 (16,7%)	2,06 [0,51; 8,25] p=0,4936	1,75 [0,59; 5,21] p=0,3145	12,50% [-11,00%; 36,00%] p=0,2975

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3331					
≤ Median	12/110 (10,9%)	11/96 (11,5%)	0,95 [0,40; 2,25] p=1,0000	0,95 [0,44; 2,06] p=0,9006	-0,50% [-9,20%; 8,10%] p=0,9008
> Median	7/79 (8,9%)	15/89 (16,9%)	0,48 [0,18; 1,25] p=0,1907	0,53 [0,23; 1,22] p=0,1356	-8,00% [-18,00%; 2,00%] p=0,1167
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4442					
AD Mono	8/87 (9,2%)	9/92 (9,8%)	0,93 [0,34; 2,54] p=1,0000	0,94 [0,38; 2,33] p=0,8935	-0,60% [-9,20%; 8,00%] p=0,8934
AD plus Augmentationstherapie	11/103 (10,7%)	17/93 (18,3%)	0,53 [0,24; 1,21] p=0,1888	0,58 [0,29; 1,18] p=0,1350	-7,60% [-17,50%; 2,30%] p=0,1310
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5716					
ja	11/120 (9,2%)	17/116 (14,7%)	0,59 [0,26; 1,32] p=0,2703	0,63 [0,31; 1,28] p=0,1978	-5,50% [-13,70%; 2,80%] p=0,1923
nein	8/69 (11,6%)	9/69 (13,0%)	0,87 [0,32; 2,42] p=1,0000	0,89 [0,36; 2,17] p=0,7958	-1,40% [-12,40%; 9,50%] p=0,7956
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7355					
ja	5/60 (8,3%)	4/43 (9,3%)	0,89 [0,22; 3,51] p=1,0000	0,90 [0,26; 3,14] p=0,8636	-1,00% [-12,10%; 10,20%] p=0,8647

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	14/130 (10,8%)	22/142 (15,5%)	0,66 [0,32; 1,35] p=0,3326	0,70 [0,37; 1,30] p=0,2551	-4,70% [-12,70%; 3,30%] p=0,2465

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-198: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/227 (7,5%)	17/225 (7,6%)	0,99 [0,49; 1,99] p=0,9786	0,99 [0,52; 1,89] p=0,9786	-0,10% [-4,90%; 4,80%] p=0,9786
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8342					
männlich	6/92 (6,5%)	5/85 (5,9%)	1,12 [0,33; 3,80] p=0,8607	1,11 [0,35; 3,50] p=0,8604	0,60% [-6,50%; 7,70%] p=0,8600
weiblich	11/135 (8,1%)	12/140 (8,6%)	0,95 [0,40; 2,22] p=0,8993	0,95 [0,43; 2,08] p=0,8992	-0,40% [-7,00%; 6,10%] p=0,8991
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,9565					
weiß	11/169 (6,5%)	10/161 (6,2%)	1,05 [0,43; 2,55] p=0,9120	1,05 [0,46; 2,40] p=0,9118	0,30% [-5,00%; 5,60%] p=0,9118
schwarz	1/12 (8,3%)	1/15 (6,7%)	1,27 [0,07; 22,72] p=0,8719	1,25 [0,09; 17,98] p=0,8697	1,70% [-18,40%; 21,80%] p=0,8709
Asien	2/29 (6,9%)	3/30 (10,0%)	0,67 [0,10; 4,31] p=0,6714	0,69 [0,12; 3,83] p=0,6711	-3,10% [-17,30%; 11,00%] p=0,6673

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
andere	2/11 (18,2%)	1/11 (9,1%)	2,22 [0,17; 28,86] p=0,5439	2,00 [0,21; 18,98] p=0,5460	9,10% [-19,30%; 37,50%] p=0,5308
unbekannt	1/6 (16,7%)	2/8 (25,0%)	0,60 [0,04; 8,73] p=0,7171	0,67 [0,08; 5,75] p=0,7122	-8,30% [-50,60%; 34,00%] p=0,6994
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2902					
18-34 Jahre	9/81 (11,1%)	13/87 (14,9%)	0,71 [0,29; 1,77] p=0,4633	0,74 [0,34; 1,65] p=0,4647	-3,80% [-14,00%; 6,30%] p=0,4592
35-54 Jahre	7/104 (6,7%)	4/104 (3,8%)	1,80 [0,51; 6,36] p=0,3538	1,75 [0,53; 5,80] p=0,3599	2,90% [-3,20%; 9,00%] p=0,3516
55+ Jahre	1/42 (2,4%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3115
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1874					
Nordamerika	4/59 (6,8%)	9/65 (13,8%)	0,45 [0,13; 1,56] p=0,2014	0,49 [0,16; 1,51] p=0,2130	-7,10% [-17,60%; 3,50%] p=0,1899
Europa	9/117 (7,7%)	6/106 (5,7%)	1,39 [0,48; 4,04] p=0,5461	1,36 [0,50; 3,69] p=0,5473	2,00% [-4,50%; 8,60%] p=0,5421

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	2/26 (7,7%)	2/27 (7,4%)	1,04 [0,14; 8,00] p=0,9690	1,04 [0,16; 6,84] p=0,9687	0,30% [-13,90%; 14,50%] p=0,9687
Südamerika	2/25 (8,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7853					
≤ Median	8/129 (6,2%)	8/118 (6,8%)	0,91 [0,33; 2,50] p=0,8540	0,91 [0,35; 2,36] p=0,8537	-0,60% [-6,70%; 5,60%] p=0,8540
> Median	9/97 (9,3%)	9/107 (8,4%)	1,11 [0,42; 2,93] p=0,8278	1,10 [0,46; 2,67] p=0,8274	0,90% [-6,90%; 8,70%] p=0,8277
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0068					
AD Mono	5/105 (4,8%)	13/108 (12,0%)	0,37 [0,13; 1,06] p=0,0569	0,40 [0,15; 1,07] p=0,0680	-7,30% [-14,60%; 0,10%] p=0,0529
AD plus Augmentationstherapie	12/122 (9,8%)	4/117 (3,4%)	3,08 [0,96; 9,85] p=0,0477	2,88 [0,96; 8,67] p=0,0604	6,40% [0,20%; 12,60%] p=0,0434
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8114					
ja	13/145 (9,0%)	13/140 (9,3%)	0,96 [0,43; 2,16] p=0,9254	0,97 [0,46; 2,01] p=0,9252	-0,30% [-7,00%; 6,40%] p=0,9252

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	3/81 (3,7%)	4/85 (4,7%)	0,78 [0,17; 3,59] p=0,7488	0,79 [0,18; 3,41] p=0,7488	-1,00% [-7,10%; 5,10%] p=0,7473
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2723					
ja	6/68 (8,8%)	8/55 (14,5%)	0,57 [0,18; 1,75] p=0,3225	0,61 [0,22; 1,64] p=0,3258	-5,70% [-17,20%; 5,80%] p=0,3295
nein	11/159 (6,9%)	9/170 (5,3%)	1,33 [0,54; 3,30] p=0,5385	1,31 [0,56; 3,07] p=0,5392	1,60% [-3,60%; 6,80%] p=0,5393
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-199: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), Schwerwiegende UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/227 (3,1%)	8/225 (3,6%)	0,86 [0,31; 2,42] p=0,7797	0,87 [0,32; 2,35] p=0,7797	-0,50% [-3,80%; 2,80%] p=0,7795
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	6/169 (3,6%)	5/161 (3,1%)	1,15 [0,34; 3,84] p=0,8223	1,14 [0,36; 3,67] p=0,8222	0,40% [-3,40%; 4,30%] p=0,8217
schwarz	0/12 (0,0%)	0/15 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Asien	1/29 (3,4%)	1/30 (3,3%)	1,04 [0,06; 17,38] p=0,9807	1,03 [0,07; 15,77] p=0,9805	0,10% [-9,10%; 9,40%] p=0,9805
andere	0/11 (0,0%)	1/11 (9,1%)	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-26,10%; 7,90%] p=0,2943
unbekannt	0/6 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] p=0,3865	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1680					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
18-34 Jahre	3/81 (3,7%)	7/87 (8,0%)	0,44 [0,11; 1,76] p=0,2360	0,46 [0,12; 1,72] p=0,2487	-4,30% [-11,40%; 2,70%] p=0,2268
35-54 Jahre	3/104 (2,9%)	1/104 (1,0%)	3,06 [0,31; 29,90] p=0,3138	3,00 [0,32; 28,37] p=0,3379	1,90% [-1,80%; 5,60%] p=0,3114
55+ Jahre	1/42 (2,4%)	0/34 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,40% [-2,20%; 7,00%] p=0,3115

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-200: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/227 (0,0%)	2/225 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,1550	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,10%; 0,30%] p=0,1554
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-201: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	34/227 (15,0%)	32/225 (14,2%)	1,06 [0,63; 1,79] p=0,9251	1,05 [0,67; 1,65] p=0,8201	0,80% [-5,80%; 7,30%] p=0,8200
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2378					
männlich	9/92 (9,8%)	12/85 (14,1%)	0,66 [0,26; 1,65] p=0,5102	0,69 [0,31; 1,56] p=0,3762	-4,30% [-13,90%; 5,20%] p=0,3748
weiblich	25/135 (18,5%)	20/140 (14,3%)	1,36 [0,72; 2,59] p=0,4323	1,30 [0,76; 2,22] p=0,3448	4,20% [-4,50%; 13,00%] p=0,3430
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,9222					
weiß	22/169 (13,0%)	20/161 (12,4%)	1,06 [0,55; 2,02] p=1,0000	1,05 [0,60; 1,85] p=0,8712	0,60% [-6,60%; 7,80%] p=0,8711
schwarz	1/12 (8,3%)	2/15 (13,3%)	0,59 [0,05; 7,43] p=1,0000	0,63 [0,06; 6,09] p=0,6858	-5,00% [-28,20%; 18,20%] p=0,6734
Asien	6/29 (20,7%)	6/30 (20,0%)	1,04 [0,29; 3,71] p=1,0000	1,03 [0,38; 2,84] p=0,9475	0,70% [-19,90%; 21,20%] p=0,9476

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
andere	4/11 (36,4%)	2/11 (18,2%)	2,57 [0,36; 18,33] p=0,6351	2,00 [0,46; 8,76] p=0,3578	18,20% [-18,30%; 54,60%] p=0,3281
unbekannt	1/6 (16,7%)	2/8 (25,0%)	0,60 [0,04; 8,73] p=1,0000	0,67 [0,08; 5,75] p=0,7122	-8,30% [-50,60%; 34,00%] p=0,6994
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2951					
18-34 Jahre	16/81 (19,8%)	22/87 (25,3%)	0,73 [0,35; 1,51] p=0,5022	0,78 [0,44; 1,38] p=0,3944	-5,50% [-18,10%; 7,10%] p=0,3891
35-54 Jahre	13/104 (12,5%)	8/104 (7,7%)	1,71 [0,68; 4,33] p=0,3576	1,63 [0,70; 3,76] p=0,2560	4,80% [-3,40%; 13,00%] p=0,2483
55+ Jahre	5/42 (11,9%)	2/34 (5,9%)	2,16 [0,39; 11,92] p=0,6244	2,02 [0,42; 9,79] p=0,3807	6,00% [-6,60%; 18,60%] p=0,3484
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2087					
Nordamerika	8/59 (13,6%)	16/65 (24,6%)	0,48 [0,19; 1,22] p=0,1827	0,55 [0,25; 1,19] p=0,1301	-11,10% [-24,70%; 2,60%] p=0,1121
Europa	17/117 (14,5%)	9/106 (8,5%)	1,83 [0,78; 4,31] p=0,2314	1,71 [0,80; 3,67] p=0,1681	6,00% [-2,30%; 14,30%] p=0,1539

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	5/26 (19,2%)	5/27 (18,5%)	1,05 [0,26; 4,15] p=1,0000	1,04 [0,34; 3,17] p=0,9472	0,70% [-20,40%; 21,80%] p=0,9472
Südamerika	4/25 (16,0%)	2/27 (7,4%)	2,38 [0,40; 14,31] p=0,5945	2,16 [0,43; 10,78] p=0,3478	8,60% [-8,80%; 26,00%] p=0,3342
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9101					
≤ Median	18/129 (14,0%)	15/118 (12,7%)	1,11 [0,53; 2,32] p=0,9227	1,10 [0,58; 2,08] p=0,7747	1,20% [-7,20%; 9,70%] p=0,7741
> Median	16/97 (16,5%)	17/107 (15,9%)	1,05 [0,50; 2,20] p=1,0000	1,04 [0,56; 1,94] p=0,9064	0,60% [-9,50%; 10,70%] p=0,9065
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0630					
AD Mono	14/105 (13,3%)	21/108 (19,4%)	0,64 [0,30; 1,33] p=0,3085	0,69 [0,37; 1,28] p=0,2334	-6,10% [-16,00%; 3,80%] p=0,2263
AD plus Augmentationstherapie	20/122 (16,4%)	11/117 (9,4%)	1,89 [0,86; 4,14] p=0,1558	1,74 [0,87; 3,48] p=0,1146	7,00% [-1,40%; 15,40%] p=0,1042
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7021					
ja	26/145 (17,9%)	26/140 (18,6%)	0,96 [0,53; 1,75] p=1,0000	0,97 [0,59; 1,58] p=0,8887	-0,60% [-9,60%; 8,30%] p=0,8887

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	7/81 (8,6%)	6/85 (7,1%)	1,25 [0,40; 3,88] p=0,9267	1,22 [0,43; 3,49] p=0,7049	1,60% [-6,60%; 9,80%] p=0,7048
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7551					
ja	17/68 (25,0%)	15/55 (27,3%)	0,89 [0,40; 1,99] p=0,9343	0,92 [0,50; 1,66] p=0,7749	-2,30% [-17,90%; 13,40%] p=0,7757
nein	17/159 (10,7%)	17/170 (10,0%)	1,08 [0,53; 2,19] p=0,9790	1,07 [0,57; 2,02] p=0,8368	0,70% [-5,90%; 7,30%] p=0,8369
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Anhang 4-J Tabelle 4-202: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), Schwerwiegende UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtpopulation	24/227 (10,6%)	20/225 (8,9%)	1,21 [0,65; 2,26] p=0,6567	1,19 [0,68; 2,09] p=0,5466	1,70% [-3,80%; 7,10%] p=0,5457
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3286					
männlich	8/92 (8,7%)	9/85 (10,6%)	0,80 [0,30; 2,19] p=0,8622	0,82 [0,33; 2,03] p=0,6700	-1,90% [-10,60%; 6,80%] p=0,6703
weiblich	16/135 (11,9%)	11/140 (7,9%)	1,58 [0,70; 3,53] p=0,3629	1,51 [0,73; 3,13] p=0,2700	4,00% [-3,00%; 11,00%] p=0,2662
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	18/169 (10,7%)	14/161 (8,7%)	1,25 [0,60; 2,61] p=0,6803	1,22 [0,63; 2,38] p=0,5495	2,00% [-4,40%; 8,30%] p=0,5474
schwarz	0/12 (0,0%)	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-6,70% [-19,30%; 6,00%] p=0,3006
Asien	4/29 (13,8%)	2/30 (6,7%)	2,24 [0,38; 13,30] p=0,6378	2,07 [0,41; 10,44] p=0,3787	7,10% [-8,30%; 22,50%] p=0,3644
andere	2/11 (18,2%)	2/11 (18,2%)	1,00 [0,11; 8,73] p=1,0000	1,00 [0,17; 5,89] p=1,0000	0,00% [-32,20%; 32,20%] p=1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	0/6 (0,0%)	1/8 (12,5%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5660					
18-34 Jahre	11/81 (13,6%)	13/87 (14,9%)	0,89 [0,38; 2,13] p=0,9765	0,91 [0,43; 1,91] p=0,8011	-1,40% [-11,90%; 9,20%] p=0,8006
35-54 Jahre	8/104 (7,7%)	5/104 (4,8%)	1,65 [0,52; 5,22] p=0,5685	1,60 [0,54; 4,73] p=0,3953	2,90% [-3,70%; 9,50%] p=0,3893
55+ Jahre	5/42 (11,9%)	2/34 (5,9%)	2,16 [0,39; 11,92] p=0,6244	2,02 [0,42; 9,79] p=0,3807	6,00% [-6,60%; 18,60%] p=0,3484
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4391					
Nordamerika	6/59 (10,2%)	10/65 (15,4%)	0,62 [0,21; 1,83] p=0,5532	0,66 [0,26; 1,71] p=0,3924	-5,20% [-16,90%; 6,50%] p=0,3815
Europa	13/117 (11,1%)	7/106 (6,6%)	1,77 [0,68; 4,61] p=0,3469	1,68 [0,70; 4,06] p=0,2468	4,50% [-2,90%; 11,90%] p=0,2326
Asien	3/26 (11,5%)	1/27 (3,7%)	3,39 [0,33; 34,91] p=0,5816	3,12 [0,35; 28,06] p=0,3109	7,80% [-6,40%; 22,00%] p=0,2794

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	2/25 (8,0%)	2/27 (7,4%)	1,09 [0,14; 8,36] p=1,0000	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9361	0,60% [-13,90%; 15,10%] p=0,9362
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9734					
≤ Median	13/129 (10,1%)	10/118 (8,5%)	1,21 [0,51; 2,87] p=0,8332	1,19 [0,54; 2,61] p=0,6656	1,60% [-5,60%; 8,80%] p=0,6638
> Median	11/97 (11,3%)	10/107 (9,3%)	1,24 [0,50; 3,06] p=0,8107	1,21 [0,54; 2,73] p=0,6402	2,00% [-6,40%; 10,40%] p=0,6409
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0071					
AD Mono	8/105 (7,6%)	15/108 (13,9%)	0,51 [0,21; 1,26] p=0,2093	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1487	-6,30% [-14,50%; 2,00%] p=0,1370
AD plus Augmentationstherapie	16/122 (13,1%)	5/117 (4,3%)	3,38 [1,20; 9,55] p=0,0264	3,07 [1,16; 8,11] p=0,0237	8,80% [1,80%; 15,90%] p=0,0136
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8707					
ja	17/145 (11,7%)	14/140 (10,0%)	1,20 [0,57; 2,53] p=0,7828	1,17 [0,60; 2,29] p=0,6408	1,70% [-5,50%; 8,90%] p=0,6397
nein	6/81 (7,4%)	6/85 (7,1%)	1,05 [0,33; 3,41] p=1,0000	1,05 [0,35; 3,12] p=0,9309	0,30% [-7,50%; 8,20%] p=0,9310
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8840					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	13/68 (19,1%)	9/55 (16,4%)	1,21 [0,47; 3,08] p=0,8777	1,17 [0,54; 2,53] p=0,6929	2,80% [-10,80%; 16,30%] p=0,6898
nein	11/159 (6,9%)	11/170 (6,5%)	1,07 [0,45; 2,55] p=1,0000	1,07 [0,48; 2,40] p=0,8710	0,40% [-5,00%; 5,90%] p=0,8711

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-203: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis Tag 90), UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/227 (0,0%)	2/225 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,4945	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,10%; 0,30%] p=0,1554

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-204: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90), Jegliche UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/190 (11,1%)	19/185 (10,3%)	1,09 [0,56; 2,09] p=0,9383	1,08 [0,60; 1,93] p=0,8062	0,80% [-5,50%; 7,00%] p=0,8061
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0837					
männlich	4/76 (5,3%)	8/70 (11,4%)	0,43 [0,12; 1,50] p=0,2923	0,46 [0,15; 1,46] p=0,1884	-6,20% [-15,20%; 2,80%] p=0,1787
weiblich	17/114 (14,9%)	11/115 (9,6%)	1,66 [0,74; 3,71] p=0,3015	1,56 [0,76; 3,18] p=0,2221	5,30% [-3,10%; 13,80%] p=0,2157
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,8122					
weiß	14/138 (10,1%)	13/131 (9,9%)	1,02 [0,46; 2,27] p=1,0000	1,02 [0,50; 2,09] p=0,9519	0,20% [-7,00%; 7,40%] p=0,9519
schwarz	1/11 (9,1%)	1/12 (8,3%)	1,10 [0,06; 20,01] p=1,0000	1,09 [0,08; 15,41] p=0,9487	0,80% [-22,30%; 23,80%] p=0,9487
Asien	4/25 (16,0%)	3/27 (11,1%)	1,52 [0,31; 7,60] p=0,9106	1,44 [0,36; 5,81] p=0,6083	4,90% [-13,70%; 23,50%] p=0,6070

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
andere	2/10 (20,0%)	1/8 (12,5%)	1,75 [0,13; 23,70] p=1,0000	1,60 [0,17; 14,63] p=0,6772	7,50% [-26,30%; 41,30%] p=0,6633
unbekannt	0/6 (0,0%)	1/7 (14,3%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-14,30% [-40,20%; 11,60%] p=0,2801
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7271					
18-34 Jahre	10/68 (14,7%)	12/71 (16,9%)	0,85 [0,34; 2,11] p=0,9040	0,87 [0,40; 1,88] p=0,7234	-2,20% [-14,30%; 9,90%] p=0,7225
35-54 Jahre	7/84 (8,3%)	5/85 (5,9%)	1,45 [0,44; 4,78] p=0,7495	1,42 [0,47; 4,29] p=0,5376	2,50% [-5,30%; 10,20%] p=0,5350
55+ Jahre	4/38 (10,5%)	2/29 (6,9%)	1,59 [0,27; 9,33] p=0,9477	1,53 [0,30; 7,77] p=0,6105	3,60% [-9,80%; 17,10%] p=0,5962
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2453					
Nordamerika	4/49 (8,2%)	9/48 (18,8%)	0,39 [0,11; 1,35] p=0,2171	0,44 [0,14; 1,32] p=0,1415	-10,60% [-24,00%; 2,90%] p=0,1227
Europa	11/94 (11,7%)	5/88 (5,7%)	2,20 [0,73; 6,61] p=0,2405	2,06 [0,75; 5,69] p=0,1635	6,00% [-2,10%; 14,10%] p=0,1452

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	3/23 (13,0%)	3/25 (12,0%)	1,10 [0,20; 6,09] p=1,0000	1,09 [0,24; 4,86] p=0,9131	1,00% [-17,70%; 19,80%] p=0,9132
Südamerika	3/24 (12,5%)	2/24 (8,3%)	1,57 [0,24; 10,37] p=1,0000	1,50 [0,27; 8,19] p=0,6396	4,20% [-13,10%; 21,40%] p=0,6358
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6004					
≤ Median	13/110 (11,8%)	9/96 (9,4%)	1,30 [0,53; 3,18] p=0,7372	1,26 [0,56; 2,82] p=0,5726	2,40% [-5,90%; 10,80%] p=0,5682
> Median	8/79 (10,1%)	10/89 (11,2%)	0,89 [0,33; 2,38] p=1,0000	0,90 [0,37; 2,17] p=0,8167	-1,10% [-10,50%; 8,20%] p=0,8160
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6878					
AD Mono	10/87 (11,5%)	11/92 (12,0%)	0,96 [0,38; 2,38] p=1,0000	0,96 [0,43; 2,15] p=0,9235	-0,50% [-9,90%; 9,00%] p=0,9234
AD plus Augmentationstherapie	11/103 (10,7%)	8/93 (8,6%)	1,27 [0,49; 3,31] p=0,8064	1,24 [0,52; 2,95] p=0,6246	2,10% [-6,20%; 10,30%] p=0,6216
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4970					
ja	16/120 (13,3%)	16/116 (13,8%)	0,96 [0,46; 2,03] p=1,0000	0,97 [0,51; 1,84] p=0,9179	-0,50% [-9,20%; 8,30%] p=0,9179

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	5/69 (7,2%)	3/69 (4,3%)	1,72 [0,39; 7,49] p=0,7183	1,67 [0,41; 6,70] p=0,4720	2,90% [-4,90%; 10,70%] p=0,4654
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5518					
ja	13/60 (21,7%)	8/43 (18,6%)	1,21 [0,45; 3,24] p=0,9014	1,16 [0,53; 2,56] p=0,7050	3,10% [-12,60%; 18,70%] p=0,7008
nein	8/130 (6,2%)	11/142 (7,7%)	0,78 [0,30; 2,01] p=0,7851	0,79 [0,33; 1,91] p=0,6078	-1,60% [-7,60%; 4,40%] p=0,6049

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-205: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90), Schwerwiegende UE (SUI3001&SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtpopulation	17/190 (8,9%)	13/185 (7,0%)	1,30 [0,61; 2,76] p=0,6217	1,27 [0,64; 2,55] p=0,4945	1,90% [-3,60%; 7,40%] p=0,4922
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1660					
männlich	3/76 (3,9%)	5/70 (7,1%)	0,53 [0,12; 2,32] p=0,6291	0,55 [0,14; 2,23] p=0,4044	-3,20% [-10,60%; 4,30%] p=0,4008
weiblich	14/114 (12,3%)	8/115 (7,0%)	1,87 [0,75; 4,65] p=0,2528	1,77 [0,77; 4,05] p=0,1791	5,30% [-2,30%; 12,90%] p=0,1703
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=NA					
weiß	12/138 (8,7%)	10/131 (7,6%)	1,15 [0,48; 2,77] p=0,9258	1,14 [0,51; 2,55] p=0,7509	1,10% [-5,50%; 7,60%] p=0,7503
schwarz	0/11 (0,0%)	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA] p=1,0000	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-24,00%; 7,30%] p=0,2963
Asien	3/25 (12,0%)	1/27 (3,7%)	3,55 [0,34; 36,56] p=0,5522	3,24 [0,36; 29,15] p=0,2942	8,30% [-6,30%; 22,90%] p=0,2652
andere	2/10 (20,0%)	1/8 (12,5%)	1,75 [0,13; 23,70] p=1,0000	1,60 [0,17; 14,63] p=0,6772	7,50% [-26,30%; 41,30%] p=0,6633

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
unbekannt	0/6 (0,0%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9702					
18-34 Jahre	8/68 (11,8%)	7/71 (9,9%)	1,22 [0,42; 3,57] p=0,9286	1,19 [0,46; 3,11] p=0,7178	1,90% [-8,40%; 12,20%] p=0,7177
35-54 Jahre	5/84 (6,0%)	4/85 (4,7%)	1,28 [0,33; 4,95] p=0,9851	1,26 [0,35; 4,55] p=0,7189	1,20% [-5,50%; 8,00%] p=0,7183
55+ Jahre	4/38 (10,5%)	2/29 (6,9%)	1,59 [0,27; 9,33] p=0,9477	1,53 [0,30; 7,77] p=0,6105	3,60% [-9,80%; 17,10%] p=0,5962
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3032					
Nordamerika	4/49 (8,2%)	7/48 (14,6%)	0,52 [0,14; 1,91] p=0,5000	0,56 [0,18; 1,79] p=0,3278	-6,40% [-19,00%; 6,20%] p=0,3175
Europa	9/94 (9,6%)	3/88 (3,4%)	3,00 [0,78; 11,47] p=0,1659	2,81 [0,79; 10,04] p=0,1121	6,20% [-0,90%; 13,20%] p=0,0867
Asien	2/23 (8,7%)	1/25 (4,0%)	2,29 [0,19; 27,05] p=0,9362	2,17 [0,21; 22,40] p=0,5141	4,70% [-9,10%; 18,50%] p=0,5061

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	2/24 (8,3%)	2/24 (8,3%)	1,00 [0,13; 7,75] p=1,0000	1,00 [0,15; 6,53] p=1,0000	0,00% [-15,60%; 15,60%] p=1,0000
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9434					
≤ Median	10/110 (9,1%)	7/96 (7,3%)	1,27 [0,46; 3,48] p=0,8347	1,25 [0,49; 3,15] p=0,6407	1,80% [-5,70%; 9,30%] p=0,6372
> Median	7/79 (8,9%)	6/89 (6,7%)	1,34 [0,43; 4,19] p=0,8202	1,31 [0,46; 3,75] p=0,6090	2,10% [-6,00%; 10,30%] p=0,6103
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3703					
AD Mono	7/87 (8,0%)	8/92 (8,7%)	0,92 [0,32; 2,65] p=1,0000	0,93 [0,35; 2,44] p=0,8755	-0,60% [-8,80%; 7,50%] p=0,8753
AD plus Augmentationstherapie	10/103 (9,7%)	5/93 (5,4%)	1,89 [0,62; 5,76] p=0,3855	1,81 [0,64; 5,09] p=0,2636	4,30% [-3,00%; 11,70%] p=0,2466
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3405					
ja	12/120 (10,0%)	11/116 (9,5%)	1,06 [0,45; 2,51] p=1,0000	1,05 [0,48; 2,29] p=0,8935	0,50% [-7,00%; 8,10%] p=0,8934

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	5/69 (7,2%)	2/69 (2,9%)	2,62 [0,49; 13,98] p=0,4409	2,50 [0,50; 12,45] p=0,2633	4,30% [-2,90%; 11,60%] p=0,2422
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9042					
ja	10/60 (16,7%)	6/43 (14,0%)	1,23 [0,41; 3,70] p=0,9299	1,19 [0,47; 3,04] p=0,7090	2,70% [-11,30%; 16,70%] p=0,7042
nein	7/130 (5,4%)	7/142 (4,9%)	1,10 [0,37; 3,22] p=1,0000	1,09 [0,39; 3,03] p=0,8653	0,50% [-4,80%; 5,70%] p=0,8655
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Studie SUI3001

Anhang 4-J Tabelle 4-206: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	46/114 (40,4%)	38/112 (33,9%)	1,38 [0,76; 2,50] p=0,2903	1,21 [0,85; 1,71] p=0,2949	6,90% [-5,70%; 19,50%] p=0,2815
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7736					
männlich	18/48 (37,5%)	13/39 (33,3%)	0,90 [0,29; 2,75] p=0,8490	0,94 [0,53; 1,69] p=0,8474	-2,20% [-25,30%; 20,80%] p=0,8487
weiblich	28/66 (42,4%)	25/73 (34,2%)	1,42 [0,63; 3,23] p=0,4034	1,21 [0,78; 1,86] p=0,3957	7,10% [-9,10%; 23,30%] p=0,3903
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2721					
18-34 Jahre	17/44 (38,6%)	17/47 (36,2%)	1,18 [0,41; 3,36] p=0,7588	1,11 [0,56; 2,19] p=0,7681	3,60% [-19,00%; 26,30%] p=0,7542
35-54 Jahre	20/45 (44,4%)	15/53 (28,3%)	2,74 [0,88; 8,50] p=0,0888	1,91 [0,92; 3,96] p=0,0824	21,40% [-0,60%; 43,30%] p=0,0561
55+ Jahre	9/25 (36,0%)	6/12 (50,0%)	2,00 [0,17; 23,18] p=0,5637	1,20 [0,65; 2,23] p=0,5642	12,50% [-29,00%; 54,00%] p=0,5553
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5506					
Nordamerika	13/29 (44,8%)	10/28 (35,7%)	1,47 [0,52; 4,19] p=0,4811	1,28 [0,65; 2,52] p=0,4723	9,90% [-16,60%; 36,40%] p=0,4639

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	25/59 (42,4%)	18/57 (31,6%)	1,77 [0,72; 4,36] p=0,2177	1,35 [0,84; 2,16] p=0,2204	11,00% [-5,90%; 28,00%] p=0,2010
Asien	8/26 (30,8%)	10/27 (37,0%)	0,77 [0,22; 2,69] p=0,6789	0,85 [0,37; 1,93] p=0,6986	-5,30% [-30,70%; 20,20%] p=0,6853
Remission zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4212					
≤ Median	30/66 (45,5%)	22/65 (33,8%)	1,52 [0,70; 3,29] p=0,2803	1,31 [0,78; 2,20] p=0,3060	10,50% [-8,50%; 29,60%] p=0,2792
> Median	16/46 (34,8%)	16/47 (34,0%)	1,08 [0,38; 3,07] p=0,8833	1,04 [0,63; 1,72] p=0,8717	1,90% [-23,00%; 26,80%] p=0,8823
Remission zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0571					
AD Mono	23/61 (37,7%)	27/65 (41,5%)	0,88 [0,41; 1,88] p=0,7362	0,93 [0,60; 1,43] p=0,7392	-2,90% [-19,90%; 14,00%] p=0,7349
AD plus Augmentationstherapie	23/53 (43,4%)	11/47 (23,4%)	2,87 [1,03; 7,97] p=0,0431	1,87 [1,01; 3,46] p=0,0471	20,20% [2,20%; 38,20%] p=0,0278
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1059					
ja	28/67 (41,8%)	18/68 (26,5%)	2,73 [1,08; 6,92] p=0,0330	1,71 [1,05; 2,78] p=0,0313	18,50% [2,80%; 34,20%] p=0,0206
nein	18/45 (40,0%)	20/44 (45,5%)	1,17 [0,44; 3,12] p=0,7473	1,10 [0,61; 1,96] p=0,7574	4,10% [-20,50%; 28,70%] p=0,7458
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0847					
ja	16/32 (50,0%)	8/31 (25,8%)	3,19 [0,84; 12,07] p=0,0752	2,17 [0,88; 5,33] p=0,0921	31,00% [-0,80%; 62,80%] p=0,0563

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	30/82 (36,6%)	30/81 (37,0%)	1,02 [0,51; 2,06] p=0,9567	1,01 [0,64; 1,60] p=0,9579	0,50% [-16,10%; 17,00%] p=0,9571

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-207: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	60/114 (52,6%)	42/112 (37,5%)	1,98 [1,08; 3,61] p=0,0312	1,39 [1,03; 1,87] p=0,0299	14,60% [2,10%; 27,20%] p=0,0224
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5240					
männlich	27/48 (56,3%)	14/39 (35,9%)	1,67 [0,58; 4,83] p=0,3515	1,29 [0,76; 2,19] p=0,3451	12,40% [-12,50%; 37,20%] p=0,3289
weiblich	33/66 (50,0%)	28/73 (38,4%)	1,52 [0,66; 3,49] p=0,3464	1,21 [0,84; 1,73] p=0,3132	8,20% [-7,80%; 24,20%] p=0,3147
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1337					
18-34 Jahre	23/44 (52,3%)	18/47 (38,3%)	2,62 [0,82; 8,33] p=0,1106	1,55 [0,91; 2,66] p=0,1079	19,30% [-2,20%; 40,90%] p=0,0788
35-54 Jahre	26/45 (57,8%)	17/53 (32,1%)	3,68 [1,16; 11,66] p=0,0322	2,01 [1,07; 3,77] p=0,0291	27,40% [5,70%; 49,20%] p=0,0134
55+ Jahre	11/25 (44,0%)	7/12 (58,3%)	2,00 [0,19; 20,97] p=0,5637	1,20 [0,65; 2,23] p=0,5642	12,50% [-29,00%; 54,00%] p=0,5553
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7740					
Nordamerika	19/29 (65,5%)	12/28 (42,9%)	2,64 [0,87; 8,06] p=0,0894	1,58 [0,92; 2,70] p=0,0947	23,90% [-1,60%; 49,30%] p=0,0663
Europa	30/59 (50,8%)	21/57 (36,8%)	1,66 [0,72; 3,83] p=0,2483	1,30 [0,84; 2,00] p=0,2445	11,20% [-6,90%; 29,30%] p=0,2256

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	11/26 (42,3%)	9/27 (33,3%)	2,00 [0,48; 8,28] p=0,3679	1,35 [0,72; 2,52] p=0,3458	11,40% [-11,60%; 34,30%] p=0,3315
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4908					
≤ Median	38/66 (57,6%)	25/65 (38,5%)	1,93 [0,89; 4,19] p=0,0904	1,41 [0,94; 2,12] p=0,0953	16,80% [-2,20%; 35,80%] p=0,0832
> Median	21/46 (45,7%)	17/47 (36,2%)	1,65 [0,50; 5,48] p=0,4157	1,21 [0,81; 1,80] p=0,3600	9,40% [-12,60%; 31,40%] p=0,4018
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4126					
AD Mono	33/61 (54,1%)	28/65 (43,1%)	1,73 [0,78; 3,86] p=0,1966	1,27 [0,89; 1,80] p=0,1889	11,40% [-5,00%; 27,70%] p=0,1732
AD plus Augmentationstherapie	27/53 (50,9%)	14/47 (29,8%)	2,34 [0,93; 5,87] p=0,0741	1,63 [0,95; 2,79] p=0,0761	19,00% [-0,40%; 38,50%] p=0,0551
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0030					
ja	40/67 (59,7%)	19/68 (27,9%)	5,19 [1,91; 14,09] p=0,0006	2,06 [1,36; 3,14] p=0,0007	31,00% [15,50%; 46,60%] p<0,0001
nein	20/45 (44,4%)	23/44 (52,3%)	0,86 [0,30; 2,45] p=0,7919	0,93 [0,56; 1,55] p=0,7834	-3,30% [-26,40%; 19,80%] p=0,7807
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1172					
ja	17/32 (53,1%)	7/31 (22,6%)	3,56 [0,96; 13,19] p=0,0462	2,71 [0,95; 7,73] p=0,0627	36,30% [3,90%; 68,60%] p=0,0280
nein	43/82 (52,4%)	35/81 (43,2%)	1,43 [0,69; 2,94] p=0,3442	1,18 [0,84; 1,66] p=0,3356	8,00% [-8,10%; 24,10%] p=0,3284

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-208: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90(SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	47/114 (41,2%)	45/112 (40,2%)	1,08 [0,60; 1,93] p=0,7966	1,04 [0,76; 1,43] p=0,7967	1,70% [-11,10%; 14,50%] p=0,7967
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9675					
männlich	20/48 (41,7%)	16/39 (41,0%)	1,00 [0,33; 3,01] p=1,0000	1,00 [0,56; 1,78] p=1,0000	0,00% [-23,50%; 23,50%] p=1,0000
weiblich	27/66 (40,9%)	29/73 (39,7%)	0,83 [0,38; 1,82] p=0,6415	0,91 [0,61; 1,36] p=0,6419	-3,90% [-20,70%; 12,80%] p=0,6458
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7485					
18-34 Jahre	17/44 (38,6%)	20/47 (42,6%)	0,81 [0,27; 2,39] p=0,7098	0,90 [0,51; 1,58] p=0,7082	-4,30% [-25,90%; 17,30%] p=0,6968
35-54 Jahre	20/45 (44,4%)	20/53 (37,7%)	2,63 [0,90; 7,63] p=0,0623	1,79 [0,95; 3,37] p=0,0708	22,30% [-0,30%; 44,90%] p=0,0527
55+ Jahre	10/25 (40,0%)	5/12 (41,7%)	0,50 [0,05; 5,24] p=0,5637	0,75 [0,28; 2,00] p=0,5650	-12,50% [-54,00%; 29,00%] p=0,5553
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6483					
Nordamerika	10/29 (34,5%)	8/28 (28,6%)	1,40 [0,44; 4,47] p=0,5750	1,26 [0,55; 2,90] p=0,5846	6,90% [-16,90%; 30,80%] p=0,5685
Europa	27/59 (45,8%)	24/57 (42,1%)	1,21 [0,54; 2,71] p=0,6395	1,10 [0,74; 1,65] p=0,6342	4,40% [-14,20%; 23,10%] p=0,6423

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	10/26 (38,5%)	13/27 (48,1%)	0,59 [0,16; 2,18] p=0,4340	0,79 [0,43; 1,44] p=0,4393	-10,20% [-35,20%; 14,70%] p=0,4211
Remission zu Tag 90, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5030					
≤ Median	27/66 (40,9%)	23/65 (35,4%)	1,30 [0,57; 2,96] p=0,5312	1,16 [0,73; 1,84] p=0,5273	5,60% [-12,00%; 23,30%] p=0,5314
> Median	20/46 (43,5%)	22/47 (46,8%)	0,84 [0,27; 2,60] p=0,7486	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7350	-3,60% [-26,50%; 19,20%] p=0,7555
Remission zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9602					
AD Mono	28/61 (45,9%)	29/65 (44,6%)	1,11 [0,50; 2,43] p=0,8012	1,05 [0,73; 1,50] p=0,8013	2,10% [-14,40%; 18,70%] p=0,7997
AD plus Augmentationstherapie	19/53 (35,8%)	16/47 (34,0%)	1,05 [0,44; 2,50] p=0,9167	1,03 [0,56; 1,89] p=0,9167	1,10% [-19,00%; 21,20%] p=0,9176
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0446					
ja	30/67 (44,8%)	22/68 (32,4%)	2,04 [0,93; 4,48] p=0,0698	1,58 [0,96; 2,60] p=0,0696	16,50% [-1,00%; 34,10%] p=0,0653
nein	17/45 (37,8%)	23/44 (52,3%)	0,57 [0,19; 1,71] p=0,3454	0,78 [0,47; 1,30] p=0,3410	-11,10% [-33,00%; 10,80%] p=0,3212
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8157					
ja	14/32 (43,8%)	14/31 (45,2%)	0,86 [0,26; 2,83] p=0,7884	0,89 [0,37; 2,12] p=0,7908	-4,40% [-38,60%; 29,80%] p=0,7997
nein	33/82 (40,2%)	31/81 (38,3%)	0,92 [0,44; 1,93] p=0,8230	0,95 [0,63; 1,45] p=0,8245	-1,80% [-17,40%; 13,80%] p=0,8204

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-209: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1(SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/114 (10,5%)	9/112 (8,0%)	1,72 [0,60; 4,96] p=0,3256	1,56 [0,65; 3,76] p=0,3233	3,70% [-3,50%; 10,90%] p=0,3099
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9570					
männlich	5/48 (10,4%)	3/39 (7,7%)	0,86 [0,13; 5,53] p=0,8658	0,86 [0,12; 5,94] p=0,8760	-1,10% [-14,90%; 12,60%] p=0,8728
weiblich	7/66 (10,6%)	6/73 (8,2%)	2,33 [0,52; 10,36] p=0,2777	1,93 [0,59; 6,34] p=0,2796	5,30% [-3,90%; 14,50%] p=0,2617
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3555					
18-34 Jahre	4/44 (9,1%)	4/47 (8,5%)	1,67 [0,19; 14,60] p=0,6546	1,33 [0,46; 3,88] p=0,5975	2,60% [-8,50%; 13,80%] p=0,6452
35-54 Jahre	5/45 (11,1%)	5/53 (9,4%)	0,88 [0,10; 8,07] p=0,9176	0,91 [0,20; 4,26] p=0,9092	-0,60% [-11,20%; 10,00%] p=0,9098
55+ Jahre	3/25 (12,0%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3158					
Nordamerika	9/29 (31,0%)	5/28 (17,9%)	2,08 [0,62; 6,98] p=0,2441	1,75 [0,69; 4,44] p=0,2388	14,00% [-8,80%; 36,80%] p=0,2298
Europa	3/59 (5,1%)	3/57 (5,3%)	1,60 [0,13; 20,46] p=0,7332	1,60 [0,10; 26,03] p=0,7412	1,20% [-5,00%; 7,30%] p=0,7080

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	0/26 (0,0%)	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA] p=0,4795	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-9,10%; 3,60%] p=0,3910
Remission zu Tag 1, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3346					
≤ Median	8/66 (12,1%)	8/65 (12,3%)	1,07 [0,31; 3,62] p=0,9231	1,05 [0,39; 2,80] p=0,9215	0,60% [-11,30%; 12,50%] p=0,9189
> Median	3/46 (6,5%)	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,40% [-2,10%; 16,90%] p=0,1258
Remission zu Tag 1, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3239					
AD Mono	5/61 (8,2%)	6/65 (9,2%)	0,95 [0,23; 3,87] p=0,9440	0,96 [0,32; 2,92] p=0,9427	-0,30% [-9,60%; 8,90%] p=0,9429
AD plus Augmentationstherapie	7/53 (13,2%)	3/47 (6,4%)	4,13 [0,66; 25,76] p=0,1294	3,17 [0,66; 15,27] p=0,1505	9,20% [-1,70%; 20,00%] p=0,0985
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4431					
ja	6/67 (9,0%)	6/68 (8,8%)	1,15 [0,30; 4,36] p=0,8384	1,13 [0,34; 3,75] p=0,8388	1,10% [-9,20%; 11,40%] p=0,8346
nein	6/45 (13,3%)	3/44 (6,8%)	7,39 [0,71; 77,01] p=0,0641	7,39 [0,50; 108,61] p=0,1449	13,30% [-0,20%; 26,80%] p=0,0541
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8970					
ja	3/32 (9,4%)	2/31 (6,5%)	1,75 [0,08; 36,52] p=0,7532	1,38 [0,23; 8,40] p=0,7301	2,70% [-11,20%; 16,60%] p=0,7081
nein	9/82 (11,0%)	7/81 (8,6%)	2,50 [0,68; 9,26] p=0,1726	1,99 [0,75; 5,28] p=0,1663	6,60% [-2,60%; 15,80%] p=0,1617

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-210: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2(SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/114 (18,4%)	10/112 (8,9%)	3,26 [1,14; 9,30] p=0,0244	2,31 [1,09; 4,93] p=0,0297	9,60% [1,60%; 17,50%] p=0,0183
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5481					
männlich	10/48 (20,8%)	3/39 (7,7%)	NA [NA; NA] NA	5,33 [0,74; 38,64] p=0,0976	14,60% [2,10%; 27,10%] p=0,0224
weiblich	11/66 (16,7%)	7/73 (9,6%)	2,71 [0,68; 10,90] p=0,1321	1,95 [0,85; 4,45] p=0,1147	7,80% [-2,50%; 18,10%] p=0,1382
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9825					
18-34 Jahre	9/44 (20,5%)	5/47 (10,6%)	1,35 [0,28; 6,60] p=0,7242	1,28 [0,32; 5,08] p=0,7255	2,90% [-12,20%; 18,00%] p=0,7105
35-54 Jahre	7/45 (15,6%)	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,80% [1,10%; 24,50%] p=0,0325
55+ Jahre	5/25 (20,0%)	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6877					
Nordamerika	11/29 (37,9%)	5/28 (17,9%)	4,61 [1,01; 21,12] p=0,0513	2,27 [1,00; 5,16] p=0,0510	22,10% [2,10%; 42,10%] p=0,0299
Europa	8/59 (13,6%)	3/57 (5,3%)	5,40 [0,64; 45,79] p=0,0831	5,40 [0,56; 51,91] p=0,1442	8,60% [-0,70%; 17,80%] p=0,0687

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	2/26 (7,7%)	2/27 (7,4%)	0,60 [0,05; 7,23] p=0,6949	0,60 [0,05; 7,92] p=0,6980	-2,80% [-15,90%; 10,40%] p=0,6795
Remission zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5515					
≤ Median	12/66 (18,2%)	7/65 (10,8%)	3,20 [0,73; 14,06] p=0,1353	2,57 [0,70; 9,43] p=0,1541	9,20% [-1,70%; 20,20%] p=0,0975
> Median	8/46 (17,4%)	3/47 (6,4%)	4,77 [0,51; 44,53] p=0,0946	3,09 [0,78; 12,21] p=0,1071	12,70% [-2,40%; 27,80%] p=0,0992
Remission zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4581					
AD Mono	9/61 (14,8%)	6/65 (9,2%)	1,92 [0,53; 6,97] p=0,3120	1,69 [0,60; 4,75] p=0,3228	5,40% [-5,10%; 15,90%] p=0,3126
AD plus Augmentationstherapie	12/53 (22,6%)	4/47 (8,5%)	8,39 [1,21; 58,08] p=0,0282	3,34 [1,07; 10,46] p=0,0385	15,20% [3,40%; 27,00%] p=0,0118
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6775					
ja	12/67 (17,9%)	5/68 (7,4%)	4,32 [1,03; 18,17] p=0,0470	2,88 [0,97; 8,60] p=0,0577	11,70% [0,80%; 22,60%] p=0,0358
nein	9/45 (20,0%)	5/44 (11,4%)	4,39 [0,77; 24,97] p=0,0994	2,70 [0,79; 9,21] p=0,1136	14,10% [-1,40%; 29,60%] p=0,0745
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2188					
ja	6/32 (18,8%)	1/31 (3,2%)	8,75 [0,95; 80,74] p=0,0432	8,75 [0,69; 110,87] p=0,0941	27,40% [4,70%; 50,10%] p=0,0179
nein	15/82 (18,3%)	9/81 (11,1%)	2,74 [0,82; 9,21] p=0,0948	2,04 [0,87; 4,77] p=0,1001	9,10% [-1,20%; 19,50%] p=0,0831

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-211: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4(SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/114 (24,6%)	13/112 (11,6%)	2,68 [1,19; 6,02] p=0,0167	2,00 [1,12; 3,56] p=0,0190	12,20% [2,60%; 21,90%] p=0,0132
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0607					
männlich	11/48 (22,9%)	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	18,00% [4,60%; 31,30%] p=0,0084
weiblich	17/66 (25,8%)	12/73 (16,4%)	2,03 [0,74; 5,57] p=0,1716	1,54 [0,85; 2,77] p=0,1549	9,40% [-3,80%; 22,70%] p=0,1627
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4418					
18-34 Jahre	11/44 (25,0%)	7/47 (14,9%)	1,40 [0,40; 4,93] p=0,6142	1,30 [0,47; 3,58] p=0,6151	5,10% [-13,80%; 24,00%] p=0,5988
35-54 Jahre	7/45 (15,6%)	5/53 (9,4%)	1,35 [0,35; 5,22] p=0,6322	1,33 [0,43; 4,06] p=0,6226	4,00% [-13,70%; 21,70%] p=0,6589
55+ Jahre	10/25 (40,0%)	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	62,50% [29,00%; 96,00%] p=0,0003
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2205					
Nordamerika	14/29 (48,3%)	6/28 (21,4%)	4,54 [1,25; 16,54] p=0,0199	2,35 [1,12; 4,94] p=0,0238	29,10% [6,80%; 51,40%] p=0,0106
Europa	11/59 (18,6%)	3/57 (5,3%)	3,68 [0,86; 15,63] p=0,0727	2,81 [0,85; 9,33] p=0,0909	11,30% [-0,30%; 22,90%] p=0,0569

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	3/26 (11,5%)	4/27 (14,8%)	0,59 [0,09; 3,72] p=0,5832	0,63 [0,13; 3,11] p=0,5747	-5,30% [-23,00%; 12,50%] p=0,5606
Remission zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6759					
≤ Median	17/66 (25,8%)	9/65 (13,8%)	3,01 [0,93; 9,73] p=0,0733	2,26 [0,88; 5,81] p=0,0900	12,90% [-0,20%; 26,00%] p=0,0543
> Median	10/46 (21,7%)	4/47 (8,5%)	1,86 [0,47; 7,45] p=0,3486	1,62 [0,60; 4,38] p=0,3389	9,10% [-10,50%; 28,70%] p=0,3619
Remission zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3334					
AD Mono	14/61 (23,0%)	9/65 (13,8%)	1,69 [0,62; 4,61] p=0,3104	1,45 [0,70; 3,01] p=0,3126	6,80% [-6,30%; 19,80%] p=0,3096
AD plus Augmentationstherapie	14/53 (26,4%)	4/47 (8,5%)	6,12 [1,36; 27,61] p=0,0139	3,24 [1,20; 8,74] p=0,0204	19,60% [5,70%; 33,50%] p=0,0056
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4453					
ja	18/67 (26,9%)	7/68 (10,3%)	4,11 [1,41; 11,91] p=0,0079	2,90 [1,25; 6,73] p=0,0131	19,60% [5,80%; 33,50%] p=0,0054
nein	10/45 (22,2%)	6/44 (13,6%)	2,21 [0,57; 8,58] p=0,2923	1,77 [0,64; 4,90] p=0,2719	10,80% [-7,30%; 28,80%] p=0,2423
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0313					
ja	10/32 (31,3%)	1/31 (3,2%)	6,50 [0,91; 46,32] p=0,0450	6,50 [0,79; 53,57] p=0,0820	29,20% [4,40%; 54,00%] p=0,0210
nein	18/82 (22,0%)	12/81 (14,8%)	1,86 [0,68; 5,07] p=0,2413	1,49 [0,78; 2,87] p=0,2276	7,40% [-4,30%; 19,20%] p=0,2166

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-212: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8(SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	30/114 (26,3%)	23/112 (20,5%)	1,42 [0,71; 2,86] p=0,3015	1,27 [0,79; 2,05] p=0,3243	5,50% [-5,30%; 16,20%] p=0,3185
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9141					
männlich	13/48 (27,1%)	8/39 (20,5%)	0,69 [0,18; 2,59] p=0,5785	0,77 [0,33; 1,84] p=0,5595	-5,60% [-25,30%; 14,00%] p=0,5754
weiblich	17/66 (25,8%)	15/73 (20,5%)	1,61 [0,60; 4,29] p=0,2935	1,33 [0,78; 2,27] p=0,2920	6,80% [-6,90%; 20,50%] p=0,3311
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8344					
18-34 Jahre	12/44 (27,3%)	11/47 (23,4%)	1,21 [0,43; 3,41] p=0,7119	1,17 [0,47; 2,94] p=0,7335	4,10% [-18,70%; 27,00%] p=0,7225
35-54 Jahre	10/45 (22,2%)	8/53 (15,1%)	1,99 [0,41; 9,65] p=0,4187	1,58 [0,52; 4,75] p=0,4198	7,10% [-8,80%; 22,90%] p=0,3814
55+ Jahre	8/25 (32,0%)	4/12 (33,3%)	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,69] p=1,0000	0,00% [-49,00%; 49,00%] p=1,0000
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0051					
Nordamerika	17/29 (58,6%)	5/28 (17,9%)	8,89 [2,24; 35,27] p=0,0011	3,23 [1,46; 7,12] p=0,0037	41,60% [19,80%; 63,30%] p=0,0002
Europa	9/59 (15,3%)	11/57 (19,3%)	0,52 [0,15; 1,85] p=0,3258	0,67 [0,30; 1,49] p=0,3231	-6,20% [-18,40%; 5,90%] p=0,3152

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	4/26 (15,4%)	7/27 (25,9%)	0,47 [0,11; 2,02] p=0,2896	0,54 [0,15; 1,93] p=0,3432	-11,40% [-33,10%; 10,40%] p=0,3060
Remission zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7642					
≤ Median	20/66 (30,3%)	15/65 (23,1%)	2,13 [0,81; 5,57] p=0,1149	1,67 [0,87; 3,23] p=0,1255	13,00% [-2,70%; 28,70%] p=0,1034
> Median	9/46 (19,6%)	8/47 (17,0%)	0,85 [0,24; 2,93] p=0,7723	0,88 [0,38; 2,07] p=0,7727	-2,80% [-23,60%; 18,00%] p=0,7914
Remission zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,2417					
AD Mono	14/61 (23,0%)	15/65 (23,1%)	0,96 [0,38; 2,43] p=0,9335	0,97 [0,50; 1,91] p=0,9381	-0,60% [-14,60%; 13,40%] p=0,9372
AD plus Augmentationstherapie	16/53 (30,2%)	8/47 (17,0%)	2,42 [0,79; 7,45] p=0,1080	1,74 [0,87; 3,48] p=0,1172	13,60% [-2,60%; 29,80%] p=0,0997
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0564					
ja	22/67 (32,8%)	12/68 (17,6%)	3,44 [1,26; 9,36] p=0,0106	2,36 [1,16; 4,82] p=0,0180	20,20% [5,40%; 35,00%] p=0,0075
nein	8/45 (17,8%)	11/44 (25,0%)	0,64 [0,19; 2,10] p=0,4293	0,70 [0,27; 1,81] p=0,4648	-7,80% [-28,20%; 12,60%] p=0,4536
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0792					
ja	11/32 (34,4%)	4/31 (12,9%)	8,25 [0,84; 81,27] p=0,0607	3,07 [0,93; 10,13] p=0,0652	25,70% [2,50%; 48,90%] p=0,0301
nein	19/82 (23,2%)	19/81 (23,5%)	0,90 [0,39; 2,07] p=0,7799	0,92 [0,51; 1,68] p=0,7975	-1,80% [-15,70%; 12,00%] p=0,7978

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-213: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11(SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	33/114 (28,9%)	26/112 (23,2%)	1,34 [0,70; 2,55] p=0,3888	1,21 [0,79; 1,86] p=0,3844	5,20% [-6,40%; 16,70%] p=0,3785
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8314					
männlich	12/48 (25,0%)	7/39 (17,9%)	0,91 [0,21; 3,93] p=0,8981	0,95 [0,44; 2,03] p=0,8946	-1,10% [-18,90%; 16,60%] p=0,9013
weiblich	21/66 (31,8%)	19/73 (26,0%)	1,27 [0,56; 2,89] p=0,5627	1,16 [0,71; 1,90] p=0,5556	4,70% [-11,30%; 20,80%] p=0,5639
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9400					
18-34 Jahre	15/44 (34,1%)	12/47 (25,5%)	1,14 [0,40; 3,24] p=0,8117	1,10 [0,52; 2,29] p=0,8096	2,90% [-19,80%; 25,60%] p=0,8009
35-54 Jahre	11/45 (24,4%)	11/53 (20,8%)	1,19 [0,37; 3,90] p=0,7736	1,15 [0,46; 2,86] p=0,7719	3,00% [-16,90%; 22,90%] p=0,7702
55+ Jahre	7/25 (28,0%)	3/12 (25,0%)	1,67 [0,23; 11,88] p=0,6310	1,50 [0,30; 7,43] p=0,6195	12,50% [-35,70%; 60,70%] p=0,6114
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1815					
Nordamerika	15/29 (51,7%)	7/28 (25,0%)	3,78 [1,14; 12,50] p=0,0340	2,13 [1,06; 4,28] p=0,0340	28,30% [4,80%; 51,80%] p=0,0181
Europa	11/59 (18,6%)	11/57 (19,3%)	0,70 [0,25; 1,96] p=0,5067	0,77 [0,36; 1,66] p=0,5076	-5,10% [-19,80%; 9,60%] p=0,4987

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	7/26 (26,9%)	8/27 (29,6%)	1,02 [0,27; 3,79] p=0,9827	1,01 [0,44; 2,32] p=0,9825	0,30% [-24,00%; 24,50%] p=0,9821
Remission zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6626					
≤ Median	22/66 (33,3%)	16/65 (24,6%)	1,38 [0,57; 3,37] p=0,4927	1,24 [0,68; 2,23] p=0,4837	6,10% [-10,40%; 22,60%] p=0,4704
> Median	11/46 (23,9%)	10/47 (21,3%)	0,80 [0,23; 2,78] p=0,7357	0,87 [0,41; 1,85] p=0,7167	-3,80% [-24,70%; 17,00%] p=0,7183
Remission zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4424					
AD Mono	16/61 (26,2%)	16/65 (24,6%)	1,07 [0,45; 2,54] p=0,8825	1,04 [0,59; 1,85] p=0,8832	1,10% [-13,80%; 16,10%] p=0,8829
AD plus Augmentationstherapie	17/53 (32,1%)	10/47 (21,3%)	1,77 [0,66; 4,80] p=0,2724	1,46 [0,76; 2,81] p=0,2607	10,70% [-7,20%; 28,50%] p=0,2425
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5920					
ja	23/67 (34,3%)	17/68 (25,0%)	1,80 [0,77; 4,25] p=0,1817	1,45 [0,85; 2,47] p=0,1782	11,70% [-4,70%; 28,00%] p=0,1627
nein	10/45 (22,2%)	9/44 (20,5%)	0,99 [0,27; 3,63] p=0,9867	0,99 [0,44; 2,26] p=0,9866	-0,20% [-18,60%; 18,30%] p=0,9861
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2524					
ja	14/32 (43,8%)	8/31 (25,8%)	2,47 [0,64; 9,52] p=0,2014	1,69 [0,77; 3,73] p=0,1896	22,10% [-8,80%; 53,10%] p=0,1613
nein	19/82 (23,2%)	18/81 (22,2%)	0,99 [0,41; 2,39] p=0,9871	1,00 [0,56; 1,76] p=0,9871	-0,10% [-13,30%; 13,10%] p=0,9869

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-214: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zur Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	76/114 (66,7%)	0,56 [0,39; 0,72]	56/112 (50,0%)	0,82 [0,56; NA]	1,56 [1,11; 2,21] p=0,0114
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8089					
männlich	32/48 (66,7%)	0,56 [0,26; 0,85]	19/39 (48,7%)	0,62 [0,46; NA]	1,49 [0,84; 2,64] p=0,1671
weiblich	44/66 (66,7%)	0,49 [0,33; 0,79]	37/73 (50,7%)	0,82 [0,49; NA]	1,63 [1,05; 2,54] p=0,0295
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5520					
18-34 Jahre	28/44 (63,6%)	0,56 [0,23; 0,82]	25/47 (53,2%)	0,62 [0,33; 0,89]	1,37 [0,79; 2,37] p=0,2575
35-54 Jahre	32/45 (71,1%)	0,59 [0,46; 0,79]	24/53 (45,3%)	0,82 [0,76; NA]	1,98 [1,16; 3,38] p=0,0120
55+ Jahre	16/25 (64,0%)	0,49 [0,10; 0,85]	7/12 (58,3%)	0,49 [0,26; NA]	1,20 [0,49; 2,94] p=0,6948
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1351					
Nordamerika	24/29 (82,8%)	0,13 [0,03; 0,26]	15/28 (53,6%)	0,56 [0,26; NA]	2,46 [1,27; 4,75] p=0,0074
Europa	36/59 (61,0%)	0,72 [0,49; 0,85]	27/57 (47,4%)	0,82 [0,59; NA]	1,40 [0,85; 2,31] p=0,1842

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Asien	16/26 (61,5%)	0,56 [0,39; NA]	14/27 (51,9%)	0,79 [0,30; NA]	1,16 [0,57; 2,38] p=0,6821
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1843					
≤ Median	48/66 (72,7%)	0,46 [0,16; 0,56]	33/65 (50,8%)	0,79 [0,46; NA]	1,89 [1,20; 2,96] p=0,0056
> Median	27/46 (58,7%)	0,79 [0,56; NA]	23/47 (48,9%)	0,82 [0,49; NA]	1,15 [0,66; 2,02] p=0,6140
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,2837					
AD Mono	42/61 (68,9%)	0,56 [0,33; 0,79]	37/65 (56,9%)	0,62 [0,46; NA]	1,34 [0,86; 2,09] p=0,1926
AD plus Augmentationstherapie	34/53 (64,2%)	0,49 [0,13; 0,85]	19/47 (40,4%)	0,89 [0,82; NA]	1,96 [1,11; 3,44] p=0,0194
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1079					
ja	50/67 (74,6%)	0,49 [0,26; 0,72]	31/68 (45,6%)	0,82 [0,46; NA]	2,03 [1,30; 3,19] p=0,0020
nein	26/45 (57,8%)	0,59 [0,49; NA]	25/44 (56,8%)	0,76 [0,49; 0,89]	1,10 [0,63; 1,90] p=0,7452
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9572					
ja	22/32 (68,8%)	0,36 [0,10; 0,79]	15/31 (48,4%)	0,82 [0,36; NA]	1,70 [0,88; 3,28] p=0,1142
nein	54/82 (65,9%)	0,56 [0,46; 0,79]	41/81 (50,6%)	0,82 [0,56; NA]	1,56 [1,04; 2,35] p=0,0328

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-215: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zur Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	90/114 (78,9%)	0,56 [0,39; 0,72]	72/112 (64,3%)	0,82 [0,56; 1,28]	1,48 [1,08; 2,02] p=0,0135
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9421					
männlich	40/48 (83,3%)	0,56 [0,26; 0,79]	24/39 (61,5%)	0,62 [0,33; 2,99]	1,48 [0,89; 2,46] p=0,1344
weiblich	50/66 (75,8%)	0,49 [0,33; 0,79]	48/73 (65,8%)	0,82 [0,49; 1,87]	1,44 [0,97; 2,14] p=0,0737
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3825					
18-34 Jahre	32/44 (72,7%)	0,56 [0,20; 0,82]	33/47 (70,2%)	0,59 [0,33; 1,64]	1,13 [0,69; 1,83] p=0,6328
35-54 Jahre	37/45 (82,2%)	0,59 [0,46; 0,79]	32/53 (60,4%)	1,05 [0,76; 2,96]	1,93 [1,19; 3,12] p=0,0078
55+ Jahre	21/25 (84,0%)	0,49 [0,10; 0,85]	7/12 (58,3%)	0,49 [0,26; NA]	1,48 [0,62; 3,52] p=0,3722
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0563					
Nordamerika	25/29 (86,2%)	0,10 [0,03; 0,26]	18/28 (64,3%)	0,56 [0,26; 1,87]	2,27 [1,22; 4,22] p=0,0095
Europa	48/59 (81,4%)	0,72 [0,49; 0,85]	35/57 (61,4%)	0,89 [0,56; 2,99]	1,63 [1,05; 2,52] p=0,0307

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Asien	17/26 (65,4%)	0,56 [0,39; 1,71]	19/27 (70,4%)	0,62 [0,30; 1,64]	0,88 [0,46; 1,70] p=0,7061
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5910					
≤ Median	53/66 (80,3%)	0,46 [0,16; 0,56]	42/65 (64,6%)	0,76 [0,39; 1,28]	1,57 [1,04; 2,36] p=0,0298
> Median	36/46 (78,3%)	0,79 [0,56; 1,18]	30/47 (63,8%)	0,82 [0,49; 2,96]	1,37 [0,84; 2,24] p=0,2083
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4113					
AD Mono	50/61 (82,0%)	0,56 [0,33; 0,76]	46/65 (70,8%)	0,59 [0,36; 1,05]	1,34 [0,90; 2,01] p=0,1494
AD plus Augmentationstherapie	40/53 (75,5%)	0,49 [0,13; 0,85]	26/47 (55,3%)	1,05 [0,76; 3,02]	1,75 [1,06; 2,88] p=0,0271
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1437					
ja	56/67 (83,6%)	0,49 [0,26; 0,72]	42/68 (61,8%)	0,82 [0,46; 2,96]	1,88 [1,25; 2,82] p=0,0023
nein	34/45 (75,6%)	0,59 [0,49; 1,28]	30/44 (68,2%)	0,76 [0,46; 1,05]	1,12 [0,68; 1,83] p=0,6546
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5868					
ja	25/32 (78,1%)	0,36 [0,10; 0,76]	21/31 (67,7%)	0,82 [0,36; 2,89]	1,32 [0,74; 2,36] p=0,3521
nein	65/82 (79,3%)	0,56 [0,46; 0,79]	51/81 (63,0%)	0,82 [0,49; 1,35]	1,55 [1,07; 2,23] p=0,0205

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-216: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	68/114 (59,6%)	51/112 (45,5%)	2,13 [1,14; 3,98] p=0,0176	1,35 [1,05; 1,74] p=0,0198	15,50% [3,20%; 27,70%] p=0,0132
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3912					
männlich	31/48 (64,6%)	17/39 (43,6%)	2,33 [0,61; 8,90] p=0,1977	1,27 [0,88; 1,83] p=0,2070	13,50% [-6,90%; 33,90%] p=0,1948
weiblich	37/66 (56,1%)	34/73 (46,6%)	1,49 [0,66; 3,36] p=0,3547	1,18 [0,84; 1,64] p=0,3473	8,10% [-8,20%; 24,30%] p=0,3308
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1109					
18-34 Jahre	24/44 (54,5%)	23/47 (48,9%)	1,48 [0,51; 4,27] p=0,4776	1,19 [0,73; 1,93] p=0,4954	8,40% [-14,00%; 30,80%] p=0,4624
35-54 Jahre	31/45 (68,9%)	21/53 (39,6%)	9,48 [1,83; 49,14] p=0,0037	2,03 [1,25; 3,28] p=0,0040	34,70% [16,60%; 52,80%] p=0,0002
55+ Jahre	13/25 (52,0%)	7/12 (58,3%)	NA [NA; NA] NA	1,40 [0,88; 2,24] p=0,1593	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7573					
Nordamerika	18/29 (62,1%)	12/28 (42,9%)	2,43 [0,75; 7,83] p=0,1403	1,47 [0,88; 2,48] p=0,1436	19,70% [-4,80%; 44,20%] p=0,1143
Europa	36/59 (61,0%)	26/57 (45,6%)	2,45 [0,99; 6,09] p=0,0533	1,39 [0,99; 1,96] p=0,0547	17,70% [0,80%; 34,70%] p=0,0407

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	14/26 (53,8%)	13/27 (48,1%)	1,34 [0,37; 4,87] p=0,6471	1,13 [0,65; 1,97] p=0,6669	5,80% [-19,20%; 30,80%] p=0,6487
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8882					
≤ Median	40/66 (60,6%)	29/65 (44,6%)	1,83 [0,79; 4,23] p=0,1490	1,29 [0,90; 1,83] p=0,1645	13,20% [-4,60%; 31,00%] p=0,1452
> Median	28/46 (60,9%)	22/47 (46,8%)	3,97 [1,01; 15,58] p=0,0333	1,49 [1,05; 2,13] p=0,0266	25,40% [4,00%; 46,70%] p=0,0202
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9854					
AD Mono	43/61 (70,5%)	36/65 (55,4%)	2,31 [1,03; 5,17] p=0,0366	1,35 [1,01; 1,82] p=0,0451	18,30% [1,70%; 34,90%] p=0,0311
AD plus Augmentationstherapie	25/53 (47,2%)	15/47 (31,9%)	1,88 [0,70; 5,06] p=0,2310	1,35 [0,83; 2,19] p=0,2220	11,70% [-6,20%; 29,70%] p=0,2010
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0229					
ja	41/67 (61,2%)	23/68 (33,8%)	4,89 [1,83; 13,07] p=0,0007	2,03 [1,33; 3,10] p=0,0010	31,10% [15,40%; 46,70%] p<0,0001
nein	27/45 (60,0%)	28/44 (63,6%)	1,16 [0,39; 3,50] p=0,7916	1,05 [0,73; 1,51] p=0,7986	3,00% [-18,80%; 24,70%] p=0,7880
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3575					
ja	19/32 (59,4%)	11/31 (35,5%)	3,56 [0,96; 13,19] p=0,0462	2,37 [0,96; 5,81] p=0,0600	36,30% [3,90%; 68,60%] p=0,0280
nein	49/82 (59,8%)	40/81 (49,4%)	1,59 [0,73; 3,48] p=0,2476	1,18 [0,89; 1,58] p=0,2549	9,10% [-5,90%; 24,10%] p=0,2354

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-217: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	78/114 (68,4%)	62/112 (55,4%)	1,62 [0,92; 2,85] p=0,0854	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0981	11,60% [-1,70%; 24,80%] p=0,0880
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2496					
männlich	38/48 (79,2%)	23/39 (59,0%)	2,26 [0,77; 6,57] p=0,1155	1,33 [0,92; 1,93] p=0,1268	20,20% [-4,80%; 45,30%] p=0,1137
weiblich	40/66 (60,6%)	39/73 (53,4%)	1,02 [0,47; 2,18] p=0,9675	1,01 [0,74; 1,36] p=0,9672	0,40% [-16,80%; 17,50%] p=0,9667
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0309					
18-34 Jahre	27/44 (61,4%)	27/47 (57,4%)	1,27 [0,46; 3,50] p=0,6358	1,10 [0,72; 1,70] p=0,6584	5,60% [-17,70%; 29,00%] p=0,6364
35-54 Jahre	37/45 (82,2%)	27/53 (50,9%)	4,40 [1,31; 14,73] p=0,0109	1,64 [1,10; 2,43] p=0,0145	31,30% [10,20%; 52,40%] p=0,0036
55+ Jahre	14/25 (56,0%)	8/12 (66,7%)	2,00 [0,19; 20,97] p=0,5637	1,20 [0,65; 2,23] p=0,5642	12,50% [-29,00%; 54,00%] p=0,5553
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2829					
Nordamerika	20/29 (69,0%)	14/28 (50,0%)	2,22 [0,76; 6,54] p=0,1461	1,41 [0,88; 2,27] p=0,1563	20,00% [-5,90%; 45,80%] p=0,1297
Europa	43/59 (72,9%)	31/57 (54,4%)	1,86 [0,85; 4,04] p=0,0982	1,28 [0,94; 1,75] p=0,1207	15,80% [-3,60%; 35,20%] p=0,1113

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	15/26 (57,7%)	17/27 (63,0%)	0,66 [0,17; 2,59] p=0,5727	0,88 [0,57; 1,36] p=0,5741	-7,20% [-30,80%; 16,40%] p=0,5501
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1781					
≤ Median	45/66 (68,2%)	40/65 (61,5%)	1,07 [0,49; 2,34] p=0,8692	1,02 [0,77; 1,36] p=0,8700	1,50% [-16,90%; 20,00%] p=0,8697
> Median	33/46 (71,7%)	22/47 (46,8%)	3,10 [1,00; 9,63] p=0,0281	1,52 [1,04; 2,23] p=0,0303	27,90% [3,50%; 52,30%] p=0,0248
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6548					
AD Mono	46/61 (75,4%)	39/65 (60,0%)	2,13 [0,94; 4,83] p=0,0685	1,25 [0,98; 1,61] p=0,0759	15,20% [-0,80%; 31,30%] p=0,0632
AD plus Augmentationstherapie	32/53 (60,4%)	23/47 (48,9%)	1,26 [0,58; 2,76] p=0,5502	1,13 [0,74; 1,74] p=0,5708	6,60% [-15,70%; 28,90%] p=0,5624
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0587					
ja	47/67 (70,1%)	31/68 (45,6%)	2,52 [1,15; 5,54] p=0,0159	1,50 [1,08; 2,08] p=0,0168	22,80% [4,80%; 40,80%] p=0,0130
nein	31/45 (68,9%)	31/44 (70,5%)	1,20 [0,45; 3,19] p=0,7012	1,07 [0,75; 1,53] p=0,7179	4,60% [-19,80%; 28,90%] p=0,7128
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2101					
ja	22/32 (68,8%)	13/31 (41,9%)	2,17 [0,68; 6,94] p=0,2016	1,57 [0,80; 3,09] p=0,1877	23,90% [-11,30%; 59,10%] p=0,1830
nein	56/82 (68,3%)	49/81 (60,5%)	1,17 [0,58; 2,35] p=0,6580	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6766	3,60% [-12,90%; 20,20%] p=0,6671

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-218: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	54/114 (47,4%)	56/112 (50,0%)	0,92 [0,52; 1,62] p=0,7715	0,96 [0,74; 1,25] p=0,7720	-1,90% [-15,10%; 11,20%] p=0,7725
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8504					
männlich	24/48 (50,0%)	20/39 (51,3%)	0,96 [0,35; 2,63] p=0,9290	0,98 [0,62; 1,54] p=0,9270	-1,10% [-26,70%; 24,50%] p=0,9314
weiblich	30/66 (45,5%)	36/73 (49,3%)	0,65 [0,30; 1,41] p=0,2653	0,82 [0,58; 1,16] p=0,2657	-9,60% [-26,70%; 7,40%] p=0,2687
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6225					
18-34 Jahre	20/44 (45,5%)	24/47 (51,1%)	0,72 [0,25; 2,10] p=0,5633	0,87 [0,55; 1,37] p=0,5484	-6,90% [-28,80%; 15,10%] p=0,5412
35-54 Jahre	23/45 (51,1%)	25/53 (47,2%)	1,91 [0,72; 5,09] p=0,1854	1,45 [0,83; 2,51] p=0,1901	17,20% [-7,20%; 41,60%] p=0,1677
55+ Jahre	11/25 (44,0%)	7/12 (58,3%)	0,20 [0,01; 2,69] p=0,2733	0,67 [0,33; 1,33] p=0,2514	-25,00% [-63,70%; 13,70%] p=0,2059
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3013					
Nordamerika	10/29 (34,5%)	8/28 (28,6%)	1,40 [0,44; 4,47] p=0,5750	1,26 [0,55; 2,90] p=0,5846	6,90% [-16,90%; 30,80%] p=0,5685
Europa	32/59 (54,2%)	30/57 (52,6%)	1,07 [0,49; 2,31] p=0,8616	1,03 [0,73; 1,45] p=0,8620	1,70% [-17,70%; 21,10%] p=0,8646

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	12/26 (46,2%)	18/27 (66,7%)	0,37 [0,10; 1,41] p=0,1443	0,71 [0,45; 1,12] p=0,1376	-19,90% [-44,90%; 5,00%] p=0,1176
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6504					
≤ Median	31/66 (47,0%)	30/65 (46,2%)	1,11 [0,50; 2,45] p=0,8037	1,05 [0,72; 1,52] p=0,7962	2,30% [-15,90%; 20,50%] p=0,8049
> Median	23/46 (50,0%)	26/47 (55,3%)	1,24 [0,37; 4,12] p=0,7259	1,07 [0,76; 1,49] p=0,7047	3,80% [-17,80%; 25,30%] p=0,7302
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8915					
AD Mono	32/61 (52,5%)	35/65 (53,8%)	1,04 [0,48; 2,22] p=0,9274	1,01 [0,74; 1,39] p=0,9284	0,80% [-16,20%; 17,80%] p=0,9277
AD plus Augmentationstherapie	22/53 (41,5%)	21/47 (44,7%)	0,79 [0,34; 1,86] p=0,5923	0,88 [0,54; 1,42] p=0,5875	-5,60% [-26,20%; 14,90%] p=0,5927
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1170					
ja	33/67 (49,3%)	29/68 (42,6%)	1,70 [0,77; 3,72] p=0,1861	1,32 [0,89; 1,95] p=0,1677	12,20% [-5,50%; 29,80%] p=0,1759
nein	21/45 (46,7%)	27/44 (61,4%)	0,58 [0,21; 1,60] p=0,2996	0,79 [0,49; 1,28] p=0,3320	-12,60% [-36,40%; 11,10%] p=0,2975
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3216					
ja	17/32 (53,1%)	14/31 (45,2%)	1,20 [0,40; 3,59] p=0,7324	1,16 [0,50; 2,67] p=0,7350	6,20% [-31,00%; 43,40%] p=0,7441
nein	37/82 (45,1%)	42/81 (51,9%)	0,61 [0,30; 1,24] p=0,1729	0,79 [0,56; 1,12] p=0,1903	-11,40% [-27,70%; 4,90%] p=0,1714

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-219: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	29/114 (25,4%)	25/112 (22,3%)	1,29 [0,66; 2,54] p=0,4505	1,20 [0,74; 1,94] p=0,4572	4,30% [-6,80%; 15,40%] p=0,4494
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1095					
männlich	13/48 (27,1%)	5/39 (12,8%)	5,25 [0,90; 30,59] p=0,0496	2,89 [0,94; 8,89] p=0,0644	19,10% [1,60%; 36,60%] p=0,0327
weiblich	16/66 (24,2%)	20/73 (27,4%)	0,93 [0,41; 2,13] p=0,8620	0,95 [0,52; 1,72] p=0,8642	-1,40% [-17,20%; 14,40%] p=0,8637
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9010					
18-34 Jahre	12/44 (27,3%)	12/47 (25,5%)	0,70 [0,23; 2,13] p=0,5104	0,79 [0,39; 1,58] p=0,4973	-7,00% [-28,20%; 14,30%] p=0,5198
35-54 Jahre	11/45 (24,4%)	10/53 (18,9%)	1,49 [0,43; 5,20] p=0,5454	1,39 [0,50; 3,90] p=0,5275	6,00% [-13,00%; 25,10%] p=0,5338
55+ Jahre	6/25 (24,0%)	3/12 (25,0%)	3,00 [0,16; 55,72] p=0,5127	2,00 [0,28; 14,20] p=0,4882	12,50% [-21,00%; 46,00%] p=0,4652
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1285					
Nordamerika	14/29 (48,3%)	12/28 (42,9%)	1,26 [0,44; 3,58] p=0,6630	1,13 [0,65; 1,97] p=0,6573	5,90% [-20,60%; 32,30%] p=0,6641
Europa	13/59 (22,0%)	7/57 (12,3%)	2,41 [0,76; 7,65] p=0,1401	2,11 [0,77; 5,77] p=0,1478	10,90% [-2,70%; 24,60%] p=0,1167

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	2/26 (7,7%)	6/27 (22,2%)	0,42 [0,09; 2,02] p=0,2558	0,42 [0,07; 2,39] p=0,3260	-11,60% [-32,20%; 8,90%] p=0,2669
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1137					
≤ Median	17/66 (25,8%)	19/65 (29,2%)	0,84 [0,33; 2,13] p=0,7240	0,88 [0,44; 1,78] p=0,7317	-2,90% [-18,50%; 12,70%] p=0,7144
> Median	12/46 (26,1%)	6/47 (12,8%)	2,69 [0,70; 10,30] p=0,1098	2,11 [0,85; 5,20] p=0,1053	15,90% [-4,40%; 36,30%] p=0,1251
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7544					
AD Mono	16/61 (26,2%)	14/65 (21,5%)	1,42 [0,59; 3,42] p=0,4162	1,30 [0,68; 2,46] p=0,4291	6,10% [-8,90%; 21,10%] p=0,4272
AD plus Augmentationstherapie	13/53 (24,5%)	11/47 (23,4%)	1,13 [0,39; 3,25] p=0,8297	1,08 [0,52; 2,25] p=0,8294	1,90% [-14,70%; 18,40%] p=0,8232
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9641					
ja	17/67 (25,4%)	15/68 (22,1%)	1,26 [0,53; 3,00] p=0,5983	1,18 [0,62; 2,25] p=0,6089	4,20% [-11,70%; 20,10%] p=0,6025
nein	12/45 (26,7%)	10/44 (22,7%)	1,92 [0,47; 7,80] p=0,3561	1,47 [0,63; 3,43] p=0,3693	8,60% [-9,30%; 26,50%] p=0,3459
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3114					
ja	9/32 (28,1%)	5/31 (16,1%)	2,21 [0,46; 10,67] p=0,3018	1,77 [0,55; 5,68] p=0,3353	15,00% [-12,20%; 42,20%] p=0,2783
nein	20/82 (24,4%)	20/81 (24,7%)	1,11 [0,48; 2,58] p=0,8133	1,07 [0,59; 1,96] p=0,8137	1,70% [-12,10%; 15,50%] p=0,8063

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-220: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	38/114 (33,3%)	30/112 (26,8%)	1,40 [0,71; 2,73] p=0,3416	1,21 [0,82; 1,78] p=0,3335	5,60% [-5,60%; 16,70%] p=0,3270
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1723					
männlich	18/48 (37,5%)	8/39 (20,5%)	7,00 [1,22; 40,24] p=0,0235	2,18 [1,07; 4,42] p=0,0312	22,50% [4,30%; 40,60%] p=0,0152
weiblich	20/66 (30,3%)	22/73 (30,1%)	0,83 [0,34; 2,01] p=0,6777	0,90 [0,55; 1,47] p=0,6741	-3,20% [-18,00%; 11,60%] p=0,6746
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2095					
18-34 Jahre	14/44 (31,8%)	14/47 (29,8%)	0,54 [0,16; 1,84] p=0,3609	0,70 [0,34; 1,44] p=0,3328	-10,10% [-29,50%; 9,20%] p=0,3049
35-54 Jahre	17/45 (37,8%)	11/53 (20,8%)	2,89 [0,85; 9,80] p=0,0819	2,05 [0,92; 4,58] p=0,0803	19,30% [-1,30%; 40,00%] p=0,0667
55+ Jahre	7/25 (28,0%)	5/12 (41,7%)	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,43; 2,34] p=1,0000	0,00% [-42,40%; 42,40%] p=1,0000
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2917					
Nordamerika	14/29 (48,3%)	10/28 (35,7%)	1,88 [0,59; 5,97] p=0,2939	1,36 [0,78; 2,38] p=0,2807	13,20% [-10,70%; 37,10%] p=0,2788
Europa	20/59 (33,9%)	13/57 (22,8%)	1,78 [0,65; 4,88] p=0,2764	1,40 [0,77; 2,52] p=0,2708	8,80% [-6,30%; 24,00%] p=0,2525

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	4/26 (15,4%)	7/27 (25,9%)	0,45 [0,08; 2,42] p=0,3459	0,57 [0,18; 1,85] p=0,3521	-10,20% [-30,50%; 10,00%] p=0,3202
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3495					
≤ Median	22/66 (33,3%)	20/65 (30,8%)	1,24 [0,46; 3,34] p=0,6924	1,12 [0,64; 1,98] p=0,6929	3,20% [-11,50%; 17,80%] p=0,6727
> Median	16/46 (34,8%)	10/47 (21,3%)	1,57 [0,42; 5,81] p=0,4798	1,26 [0,69; 2,29] p=0,4597	7,20% [-13,10%; 27,50%] p=0,4877
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8184					
AD Mono	19/61 (31,1%)	17/65 (26,2%)	1,45 [0,59; 3,54] p=0,4248	1,24 [0,74; 2,07] p=0,4096	6,10% [-8,50%; 20,70%] p=0,4137
AD plus Augmentationstherapie	19/53 (35,8%)	13/47 (27,7%)	1,33 [0,48; 3,68] p=0,5935	1,17 [0,65; 2,10] p=0,5945	4,90% [-12,40%; 22,10%] p=0,5793
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4157					
ja	22/67 (32,8%)	15/68 (22,1%)	1,67 [0,68; 4,11] p=0,2896	1,39 [0,77; 2,53] p=0,2792	8,70% [-6,50%; 23,90%] p=0,2638
nein	16/45 (35,6%)	15/44 (34,1%)	1,28 [0,29; 5,70] p=0,7568	1,08 [0,65; 1,80] p=0,7620	2,70% [-13,40%; 18,70%] p=0,7459
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3511					
ja	11/32 (34,4%)	6/31 (19,4%)	3,40 [0,67; 17,36] p=0,1515	1,92 [0,77; 4,79] p=0,1603	21,20% [-4,80%; 47,20%] p=0,1094
nein	27/82 (32,9%)	24/81 (29,6%)	1,16 [0,50; 2,73] p=0,7392	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7298	2,40% [-11,20%; 16,10%] p=0,7276

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-221: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	48/114 (42,1%)	37/112 (33,0%)	1,42 [0,78; 2,58] p=0,2571	1,22 [0,87; 1,70] p=0,2505	7,50% [-5,10%; 20,00%] p=0,2437
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5452					
männlich	19/48 (39,6%)	10/39 (25,6%)	2,12 [0,66; 6,78] p=0,1867	1,58 [0,79; 3,18] p=0,1956	15,70% [-7,20%; 38,70%] p=0,1796
weiblich	29/66 (43,9%)	27/73 (37,0%)	1,35 [0,58; 3,13] p=0,4981	1,14 [0,79; 1,65] p=0,4778	5,60% [-10,10%; 21,20%] p=0,4864
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6437					
18-34 Jahre	18/44 (40,9%)	15/47 (31,9%)	1,14 [0,43; 2,99] p=0,7967	1,10 [0,53; 2,27] p=0,7992	3,30% [-21,20%; 27,80%] p=0,7894
35-54 Jahre	19/45 (42,2%)	16/53 (30,2%)	1,22 [0,41; 3,59] p=0,7341	1,11 [0,64; 1,94] p=0,7112	4,00% [-17,90%; 25,90%] p=0,7213
55+ Jahre	11/25 (44,0%)	6/12 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3180	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0992					
Nordamerika	19/29 (65,5%)	9/28 (32,1%)	3,62 [1,20; 10,93] p=0,0182	2,03 [1,11; 3,72] p=0,0211	34,10% [8,40%; 59,90%] p=0,0094
Europa	22/59 (37,3%)	20/57 (35,1%)	0,90 [0,37; 2,19] p=0,8165	0,94 [0,59; 1,50] p=0,8102	-2,10% [-18,90%; 14,70%] p=0,8080

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	7/26 (26,9%)	8/27 (29,6%)	0,84 [0,21; 3,27] p=0,8047	0,89 [0,37; 2,16] p=0,8040	-3,00% [-26,30%; 20,20%] p=0,7973
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5755					
≤ Median	29/66 (43,9%)	24/65 (36,9%)	1,53 [0,67; 3,48] p=0,3189	1,27 [0,79; 2,04] p=0,3152	9,40% [-8,50%; 27,20%] p=0,3045
> Median	19/46 (41,3%)	13/47 (27,7%)	2,05 [0,59; 7,19] p=0,2577	1,38 [0,83; 2,29] p=0,2087	12,80% [-8,50%; 34,00%] p=0,2393
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9704					
AD Mono	25/61 (41,0%)	21/65 (32,3%)	1,54 [0,69; 3,42] p=0,2935	1,28 [0,81; 2,04] p=0,2958	8,90% [-7,50%; 25,30%] p=0,2874
AD plus Augmentationstherapie	23/53 (43,4%)	16/47 (34,0%)	1,29 [0,53; 3,16] p=0,5960	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5823	5,50% [-13,90%; 25,00%] p=0,5781
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1698					
ja	30/67 (44,8%)	19/68 (27,9%)	2,51 [1,08; 5,87] p=0,0319	1,68 [1,05; 2,68] p=0,0301	19,50% [2,90%; 36,10%] p=0,0215
nein	18/45 (40,0%)	18/44 (40,9%)	0,88 [0,30; 2,59] p=0,8137	0,94 [0,53; 1,65] p=0,8177	-2,70% [-24,80%; 19,40%] p=0,8118
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2358					
ja	15/32 (46,9%)	8/31 (25,8%)	2,20 [0,62; 7,76] p=0,2207	1,67 [0,73; 3,82] p=0,2269	21,20% [-11,30%; 53,80%] p=0,2005
nein	33/82 (40,2%)	29/81 (35,8%)	1,12 [0,53; 2,34] p=0,7737	1,06 [0,71; 1,59] p=0,7738	2,30% [-13,40%; 18,00%] p=0,7725

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-222: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	55/114 (48,2%)	48/112 (42,9%)	1,25 [0,69; 2,29] p=0,4699	1,11 [0,84; 1,46] p=0,4688	4,70% [-7,70%; 17,10%] p=0,4589
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7224					
männlich	21/48 (43,8%)	16/39 (41,0%)	0,57 [0,17; 1,94] p=0,3972	0,78 [0,45; 1,34] p=0,3693	-10,10% [-31,70%; 11,50%] p=0,3595
weiblich	34/66 (51,5%)	32/73 (43,8%)	1,38 [0,62; 3,08] p=0,4589	1,14 [0,83; 1,57] p=0,4264	6,50% [-9,80%; 22,80%] p=0,4348
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0809					
18-34 Jahre	23/44 (52,3%)	21/47 (44,7%)	1,58 [0,59; 4,24] p=0,3729	1,24 [0,76; 2,00] p=0,3890	11,30% [-12,70%; 35,20%] p=0,3561
35-54 Jahre	21/45 (46,7%)	18/53 (34,0%)	1,66 [0,60; 4,58] p=0,3270	1,38 [0,71; 2,69] p=0,3380	12,20% [-11,50%; 35,80%] p=0,3127
55+ Jahre	11/25 (44,0%)	9/12 (75,0%)	NA [NA; NA] p=0,1573	0,71 [0,45; 1,14] p=0,1593	-25,00% [-55,00%; 5,00%] p=0,1025
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4772					
Nordamerika	20/29 (69,0%)	14/28 (50,0%)	2,11 [0,69; 6,41] p=0,1865	1,34 [0,87; 2,06] p=0,1893	17,40% [-7,80%; 42,50%] p=0,1768
Europa	23/59 (39,0%)	22/57 (38,6%)	0,94 [0,40; 2,24] p=0,8990	0,97 [0,61; 1,54] p=0,8974	-1,20% [-18,50%; 16,20%] p=0,8950

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	12/26 (46,2%)	12/27 (44,4%)	1,15 [0,30; 4,43] p=0,8411	1,06 [0,61; 1,83] p=0,8439	2,50% [-21,30%; 26,30%] p=0,8373
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4787					
≤ Median	33/66 (50,0%)	31/65 (47,7%)	1,15 [0,51; 2,60] p=0,7387	1,07 [0,73; 1,56] p=0,7442	3,10% [-14,80%; 20,90%] p=0,7367
> Median	22/46 (47,8%)	17/47 (36,2%)	1,70 [0,42; 6,84] p=0,4958	1,16 [0,81; 1,66] p=0,4150	7,40% [-11,60%; 26,30%] p=0,4455
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6671					
AD Mono	29/61 (47,5%)	29/65 (44,6%)	1,13 [0,52; 2,46] p=0,7566	1,06 [0,72; 1,57] p=0,7591	2,70% [-14,00%; 19,40%] p=0,7518
AD plus Augmentationstherapie	26/53 (49,1%)	19/47 (40,4%)	1,46 [0,56; 3,83] p=0,4468	1,16 [0,79; 1,71] p=0,4363	7,30% [-10,90%; 25,60%] p=0,4309
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0110					
ja	37/67 (55,2%)	24/68 (35,3%)	3,33 [1,40; 7,94] p=0,0071	1,68 [1,15; 2,44] p=0,0067	24,50% [8,30%; 40,70%] p=0,0030
nein	18/45 (40,0%)	24/44 (54,5%)	0,29 [0,08; 1,01] p=0,0522	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0611	-21,30% [-41,40%; -1,20%] p=0,0374
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3961					
ja	17/32 (53,1%)	12/31 (38,7%)	1,81 [0,50; 6,50] p=0,3850	1,34 [0,72; 2,50] p=0,3576	15,00% [-16,90%; 47,00%] p=0,3562
nein	38/82 (46,3%)	36/81 (44,4%)	0,78 [0,37; 1,65] p=0,5224	0,89 [0,63; 1,27] p=0,5285	-5,10% [-20,70%; 10,40%] p=0,5160

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-223: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	57/114 (50,0%)	45/112 (40,2%)	1,53 [0,82; 2,86] p=0,1930	1,20 [0,91; 1,58] p=0,1874	8,20% [-3,80%; 20,10%] p=0,1794
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4936					
männlich	24/48 (50,0%)	18/39 (46,2%)	0,95 [0,31; 2,87] p=0,9226	0,98 [0,62; 1,54] p=0,9223	-1,10% [-24,50%; 22,30%] p=0,9251
weiblich	33/66 (50,0%)	27/73 (37,0%)	1,83 [0,76; 4,43] p=0,2010	1,27 [0,90; 1,79] p=0,1719	10,60% [-4,50%; 25,60%] p=0,1700
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1404					
18-34 Jahre	19/44 (43,2%)	21/47 (44,7%)	0,77 [0,29; 2,06] p=0,6072	0,87 [0,50; 1,52] p=0,6194	-6,50% [-30,40%; 17,40%] p=0,5946
35-54 Jahre	25/45 (55,6%)	17/53 (32,1%)	2,68 [0,92; 7,85] p=0,0689	1,68 [0,95; 2,98] p=0,0740	22,40% [-0,60%; 45,40%] p=0,0560
55+ Jahre	13/25 (52,0%)	7/12 (58,3%)	2,00 [0,19; 20,97] p=0,5637	1,20 [0,65; 2,23] p=0,5642	12,50% [-29,00%; 54,00%] p=0,5553
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5182					
Nordamerika	20/29 (69,0%)	14/28 (50,0%)	2,77 [0,83; 9,25] p=0,1184	1,41 [0,93; 2,15] p=0,1078	20,20% [-2,90%; 43,30%] p=0,0872
Europa	25/59 (42,4%)	18/57 (31,6%)	1,62 [0,67; 3,88] p=0,2799	1,29 [0,81; 2,08] p=0,2866	9,50% [-7,60%; 26,60%] p=0,2770

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	12/26 (46,2%)	13/27 (48,1%)	0,57 [0,13; 2,47] p=0,4811	0,82 [0,49; 1,38] p=0,4610	-8,60% [-30,70%; 13,50%] p=0,4457
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6870					
≤ Median	36/66 (54,5%)	27/65 (41,5%)	1,35 [0,57; 3,16] p=0,5098	1,13 [0,79; 1,63] p=0,5028	5,90% [-11,10%; 23,00%] p=0,4948
> Median	21/46 (45,7%)	18/47 (38,3%)	1,98 [0,58; 6,74] p=0,2867	1,31 [0,86; 2,00] p=0,2109	12,50% [-9,10%; 34,20%] p=0,2557
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3565					
AD Mono	29/61 (47,5%)	28/65 (43,1%)	1,19 [0,52; 2,77] p=0,6882	1,08 [0,76; 1,53] p=0,6798	3,30% [-12,20%; 18,70%] p=0,6783
AD plus Augmentationstherapie	28/53 (52,8%)	17/47 (36,2%)	2,10 [0,81; 5,42] p=0,1329	1,39 [0,90; 2,14] p=0,1358	14,80% [-3,70%; 33,20%] p=0,1179
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7489					
ja	36/67 (53,7%)	28/68 (41,2%)	2,34 [0,97; 5,64] p=0,0670	1,42 [0,99; 2,04] p=0,0601	16,30% [0,30%; 32,30%] p=0,0461
nein	21/45 (46,7%)	17/44 (38,6%)	1,76 [0,55; 5,65] p=0,3218	1,25 [0,77; 2,03] p=0,3572	10,20% [-10,50%; 30,80%] p=0,3347
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6664					
ja	17/32 (53,1%)	12/31 (38,7%)	2,10 [0,61; 7,22] p=0,2612	1,52 [0,76; 3,06] p=0,2384	20,40% [-12,70%; 53,40%] p=0,2274
nein	40/82 (48,8%)	33/81 (40,7%)	1,24 [0,57; 2,74] p=0,5877	1,10 [0,78; 1,53] p=0,5879	4,10% [-10,60%; 18,80%] p=0,5875

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-224: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	96/114 (84,2%)	0,16 [0,07; 0,26]	82/112 (73,2%)	0,26 [0,16; 0,46]	1,32 [0,98; 1,77] p=0,0676
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6173					
Männlich	42/48 (87,5%)	0,16 [0,07; 0,36]	28/39 (71,8%)	0,33 [0,16; 0,53]	1,44 [0,89; 2,34] p=0,1351
Weiblich	54/66 (81,8%)	0,13 [0,07; 0,30]	54/73 (74,0%)	0,26 [0,07; 0,49]	1,21 [0,83; 1,76] p=0,3302
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0706					
18-34 Jahre	35/44 (79,5%)	0,20 [0,07; 0,30]	38/47 (80,9%)	0,26 [0,07; 0,39]	1,04 [0,66; 1,65] p=0,8662
35-54 Jahre	41/45 (91,1%)	0,16 [0,07; 0,36]	34/53 (64,2%)	0,39 [0,23; 0,82]	2,01 [1,26; 3,19] p=0,0031
55+ Jahre	20/25 (80,0%)	0,10 [0,07; 0,69]	10/12 (83,3%)	0,12 [0,03; 0,46]	0,84 [0,39; 1,81] p=0,6591
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4511					
Nordamerika	25/29 (86,2%)	0,07 [0,03; 0,13]	27/28 (96,4%)	0,07 [0,03; 0,26]	1,05 [0,61; 1,81] p=0,8583
Europa	51/59 (86,4%)	0,26 [0,07; 0,49]	36/57 (63,2%)	0,46 [0,16; 0,82]	1,64 [1,07; 2,51] p=0,0238

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Asien	20/26 (76,9%)	0,26 [0,13; 0,46]	19/27 (70,4%)	0,33 [0,07; 0,82]	1,19 [0,63; 2,24] p=0,5883
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5681					
≤ Median	54/66 (81,8%)	0,13 [0,07; 0,26]	50/65 (76,9%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,23 [0,84; 1,82] p=0,2877
> Median	42/46 (91,3%)	0,20 [0,07; 0,46]	32/47 (68,1%)	0,39 [0,13; 0,59]	1,52 [0,95; 2,41] p=0,0778
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7577					
AD Mono	52/61 (85,2%)	0,23 [0,07; 0,39]	50/65 (76,9%)	0,26 [0,13; 0,49]	1,28 [0,87; 1,90] p=0,2075
AD plus Augmentationstherapie	44/53 (83,0%)	0,10 [0,07; 0,33]	32/47 (68,1%)	0,26 [0,10; 0,76]	1,39 [0,88; 2,19] p=0,1611
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2092					
Ja	59/67 (88,1%)	0,13 [0,07; 0,26]	48/68 (70,6%)	0,33 [0,13; 0,56]	1,61 [1,10; 2,37] p=0,0153
Nein	37/45 (82,2%)	0,26 [0,07; 0,59]	34/44 (77,3%)	0,16 [0,07; 0,39]	1,06 [0,66; 1,70] p=0,8101
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6897					
Ja	28/32 (87,5%)	0,13 [0,07; 0,39]	22/31 (71,0%)	0,39 [0,13; 0,72]	1,50 [0,85; 2,61] p=0,1591

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Nein	68/82 (82,9%)	0,16 [0,07; 0,33]	60/81 (74,1%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,25 [0,89; 1,77] p=0,2032

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-225: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	100/114 (87,7%)	0,16 [0,07; 0,26]	92/112 (82,1%)	0,26 [0,16; 0,46]	1,26 [0,95; 1,67] p=0,1129
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4157					
männlich	43/48 (89,6%)	0,16 [0,07; 0,36]	30/39 (76,9%)	0,33 [0,16; 0,53]	1,50 [0,94; 2,40] p=0,0880
weiblich	57/66 (86,4%)	0,13 [0,07; 0,30]	62/73 (84,9%)	0,26 [0,07; 0,49]	1,11 [0,78; 1,60] p=0,5545
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0432					
18-34 Jahre	38/44 (86,4%)	0,18 [0,07; 0,30]	41/47 (87,2%)	0,26 [0,07; 0,39]	0,98 [0,63; 1,53] p=0,9399
35-54 Jahre	42/45 (93,3%)	0,16 [0,07; 0,36]	40/53 (75,5%)	0,49 [0,16; 0,82]	2,14 [1,35; 3,38] p=0,0012
55+ Jahre	20/25 (80,0%)	0,10 [0,07; 0,69]	11/12 (91,7%)	0,12 [0,03; 0,46]	0,75 [0,35; 1,57] p=0,4453
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5396					
Nordamerika	25/29 (86,2%)	0,07 [0,03; 0,10]	27/28 (96,4%)	0,07 [0,03; 0,26]	1,04 [0,60; 1,79] p=0,8917
Europa	53/59 (89,8%)	0,26 [0,07; 0,49]	43/57 (75,4%)	0,46 [0,16; 0,82]	1,55 [1,03; 2,32] p=0,0360

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Asien	22/26 (84,6%)	0,26 [0,13; 0,46]	22/27 (81,5%)	0,33 [0,07; 0,82]	1,13 [0,63; 2,05] p=0,6794
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7357					
≤ Median	58/66 (87,9%)	0,10 [0,07; 0,26]	54/65 (83,1%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,21 [0,83; 1,76] p=0,3103
> Median	42/46 (91,3%)	0,20 [0,07; 0,46]	38/47 (80,9%)	0,39 [0,13; 0,59]	1,40 [0,90; 2,17] p=0,1385
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9745					
AD Mono	54/61 (88,5%)	0,20 [0,07; 0,39]	55/65 (84,6%)	0,26 [0,13; 0,49]	1,28 [0,87; 1,86] p=0,2068
AD plus Augmentationstherapie	46/53 (86,8%)	0,10 [0,07; 0,33]	37/47 (78,7%)	0,26 [0,10; 0,72]	1,27 [0,82; 1,96] p=0,2791
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1023					
ja	61/67 (91,0%)	0,13 [0,07; 0,26]	54/68 (79,4%)	0,33 [0,13; 0,56]	1,59 [1,10; 2,31] p=0,0138
nein	38/45 (84,4%)	0,26 [0,07; 0,59]	38/44 (86,4%)	0,16 [0,07; 0,39]	0,95 [0,61; 1,50] p=0,8402
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8620					
ja	30/32 (93,8%)	0,13 [0,07; 0,39]	26/31 (83,9%)	0,39 [0,13; 0,72]	1,27 [0,75; 2,16] p=0,3762
nein	70/82 (85,4%)	0,16 [0,07; 0,33]	66/81 (81,5%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,22 [0,87; 1,71] p=0,2592

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-226: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	96	41,21 (5,87)	16,85 (1,19)	-24,28 (1,19)	92	40,97 (6,29)	19,44 (1,20)	-21,69 (1,20)	-2,59 [-5,86; 0,68] p=0,1197	-0,22 [-0,51; 0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	40,45 (5,24)	17,41 (1,85)	-23,72 (1,85)	29	40,77 (5,95)	18,43 (2,09)	-22,70 (2,09)	-1,02 [-6,42; 4,38] p=0,7092	-0,09 [-0,56; 0,39]
weiblich	54	41,77 (6,26)	16,56 (1,55)	-24,57 (1,55)	63	41,08 (6,50)	19,96 (1,47)	-21,17 (1,47)	-3,40 [-7,57; 0,77] p=0,1094	-0,29 [-0,66; 0,07]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	38	40,14 (6,14)	18,94 (1,90)	-22,19 (1,90)	39	39,32 (6,18)	20,42 (1,88)	-20,70 (1,88)	-1,49 [-6,61; 3,63] p=0,5672	-0,13 [-0,57; 0,32]
35-54 Jahre	39	41,84 (6,27)	15,68 (1,87)	-25,45 (1,87)	44	41,66 (5,95)	19,54 (1,75)	-21,58 (1,75)	-3,87 [-8,81; 1,08] p=0,1245	-0,33 [-0,76; 0,10]
55+ Jahre	19	42,04 (4,18)	15,04 (2,65)	-26,09 (2,65)	9	44,42 (6,73)	14,65 (3,75)	-26,47 (3,75)	0,38 [-8,59; 9,36] p=0,9327	0,03 [-0,76; 0,83]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	41,25 (6,42)	14,58 (2,41)	-26,55 (2,41)	19	41,46 (6,83)	16,71 (2,52)	-24,42 (2,52)	-2,13 [-8,99; 4,74] p=0,5418	-0,18 [-0,79; 0,42]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	49	41,07 (6,01)	15,80 (1,66)	-25,33 (1,66)	48	41,53 (6,11)	17,93 (1,69)	-23,19 (1,69)	-2,14 [-6,81; 2,53] p=0,3684	-0,18 [-0,58; 0,22]
Asien	23	41,50 (5,09)	18,75 (2,47)	-22,37 (2,47)	25	39,30 (6,00)	22,02 (2,41)	-19,11 (2,41)	-3,27 [-10,07; 3,53] p=0,3445	-0,27 [-0,84; 0,30]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	57	37,17 (3,46)	16,85 (1,55)	-19,89 (1,58)	53	36,88 (4,44)	17,97 (1,57)	-18,75 (1,61)	-1,14 [-5,42; 3,14] p=0,5996	-0,10 [-0,47; 0,28]
> Median	39	47,02 (3,02)	16,54 (1,79)	-30,37 (1,84)	39	46,64 (3,39)	21,02 (1,82)	-25,50 (1,86)	-4,87 [-9,94; 0,20] p=0,0596	-0,42 [-0,87; 0,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	53	41,62 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	55	41,15 (6,07)	NA (NA)	NA (NA)	-2,61 [-6,94; 1,72] p=0,2367	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	43	40,75 (5,48)	NA (NA)	NA (NA)	37	40,72 (6,63)	NA (NA)	NA (NA)	-2,99 [-7,94; 1,97] p=0,2361	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	56	41,27 (6,15)	15,78 (1,47)	-25,37 (1,47)	53	40,96 (6,49)	22,03 (1,48)	-19,12 (1,48)	-6,25 [-10,33; - 2,18] p=0,0028	-0,57 [-0,95; -0,19]
nein	39	41,22 (5,53)	17,42 (1,84)	-23,72 (1,84)	39	41,00 (6,04)	15,47 (1,83)	-25,68 (1,83)	1,96 [-3,03; 6,94] p=0,4397	0,17 [-0,28; 0,61]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	41,63 (6,00)	16,09 (2,21)	-25,03 (2,21)	21	41,23 (5,49)	20,57 (2,40)	-20,56 (2,40)	-4,48 [-10,87; 1,92] p=0,1689	-0,39 [-0,96; 0,18]
nein	68	41,05 (5,84)	17,14 (1,42)	-23,98 (1,42)	71	40,88 (6,59)	18,93 (1,40)	-22,20 (1,40)	-1,78 [-5,66; 2,09] p=0,3651	-0,15 [-0,48; 0,18]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-227: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	94	41,21 (5,87)	12,33 (0,98)	-28,79 (0,98)	88	40,97 (6,29)	16,40 (0,99)	-24,73 (0,99)	-4,07 [-6,74; - 1,40] p=0,0030	-0,43 [-0,72; -0,14]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	40,45 (5,24)	12,83 (1,53)	-28,30 (1,53)	28	40,77 (5,95)	15,87 (1,73)	-25,25 (1,73)	-3,04 [-7,47; 1,39] p=0,1772	-0,32 [-0,80; 0,17]
weiblich	53	41,77 (6,26)	12,05 (1,28)	-29,07 (1,28)	60	41,08 (6,50)	16,67 (1,21)	-24,46 (1,21)	-4,61 [-8,02; - 1,20] p=0,0083	-0,49 [-0,87; -0,12]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	38	40,14 (6,14)	14,38 (1,57)	-26,75 (1,57)	37	39,32 (6,18)	16,40 (1,57)	-24,73 (1,57)	-2,02 [-6,21; 2,16] p=0,3412	-0,21 [-0,66; 0,25]
35-54 Jahre	38	41,84 (6,27)	10,16 (1,53)	-30,97 (1,53)	42	41,66 (5,95)	17,21 (1,44)	-23,92 (1,44)	-7,05 [-11,08; - 3,02] p=0,0007	-0,74 [-1,20; -0,29]
55+ Jahre	18	42,04 (4,18)	12,58 (2,20)	-28,54 (2,20)	9	44,42 (6,73)	12,31 (3,09)	-28,81 (3,09)	0,27 [-7,11; 7,66] p=0,9425	0,03 [-0,77; 0,83]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	23	41,25 (6,42)	8,01 (2,01)	-33,11 (2,01)	19	41,46 (6,83)	12,18 (2,10)	-28,95 (2,10)	-4,16 [-9,88; 1,55] p=0,1525	-0,43 [-1,05; 0,18]
Europa	48	41,07 (6,01)	11,74 (1,38)	-29,39 (1,38)	45	41,53 (6,11)	15,91 (1,41)	-25,22 (1,41)	-4,17 [-8,06; - 0,28] p=0,0358	-0,43 [-0,85; -0,02]
Asien	23	41,50 (5,09)	15,34 (2,05)	-25,78 (2,05)	24	39,30 (6,00)	18,40 (2,01)	-22,72 (2,01)	-3,06 [-8,71; 2,58] p=0,2864	-0,31 [-0,88; 0,27]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	55	37,17 (3,46)	11,65 (1,32)	-25,12 (1,33)	50	36,88 (4,44)	13,67 (1,34)	-23,05 (1,36)	-2,07 [-5,62; 1,48] p=0,2510	-0,21 [-0,59; 0,17]
> Median	39	47,02 (3,02)	13,09 (1,52)	-33,84 (1,54)	38	46,64 (3,39)	19,76 (1,54)	-26,81 (1,56)	-7,04 [-11,25; - 2,82] p=0,0012	-0,73 [-1,19; -0,26]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	52	41,62 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	53	41,15 (6,07)	NA (NA)	NA (NA)	-3,81 [-7,35; - 0,26] p=0,0355	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	42	40,75 (5,48)	NA (NA)	NA (NA)	35	40,72 (6,63)	NA (NA)	NA (NA)	-4,73 [-8,81; - 0,65] p=0,0234	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	56	41,27 (6,15)	11,72 (1,23)	-29,43 (1,23)	51	40,96 (6,49)	18,32 (1,25)	-22,82 (1,25)	-6,61 [-10,01; - 3,20] p=0,0002	-0,72 [-1,11; -0,33]
nein	37	41,22 (5,53)	12,67 (1,56)	-28,47 (1,56)	37	41,00 (6,04)	13,44 (1,54)	-27,71 (1,54)	-0,77 [-4,94; 3,41] p=0,7177	-0,08 [-0,54; 0,38]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	41,63 (6,00)	11,76 (1,81)	-29,36 (1,81)	20	41,23 (5,49)	17,55 (2,00)	-23,57 (2,00)	-5,79 [-11,07; - 0,51] p=0,0318	-0,61 [-1,20; -0,02]
nein	66	41,05 (5,84)	12,56 (1,18)	-28,57 (1,18)	68	40,88 (6,59)	15,92 (1,16)	-25,20 (1,16)	-3,36 [-6,55; - 0,17] p=0,0388	-0,35 [-0,69; -0,01]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-228: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	83	41,21 (5,87)	16,20 (1,48)	-24,91 (1,48)	79	40,97 (6,29)	15,64 (1,52)	-25,47 (1,52)	0,56 [-3,57; 4,69] p=0,7899	0,04 [-0,27; 0,35]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	40,45 (5,24)	17,37 (2,25)	-23,74 (2,25)	24	40,77 (5,95)	12,42 (2,70)	-28,69 (2,70)	4,95 [-1,92; 11,82] p=0,1567	0,36 [-0,16; 0,88]
weiblich	46	41,77 (6,26)	15,40 (1,94)	-25,72 (1,94)	55	41,08 (6,50)	17,13 (1,82)	-23,98 (1,82)	-1,73 [-6,96; 3,49] p=0,5139	-0,13 [-0,52; 0,26]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	31	40,14 (6,14)	17,43 (2,41)	-23,69 (2,41)	34	39,32 (6,18)	15,70 (2,34)	-25,42 (2,34)	1,73 [-4,77; 8,23] p=0,6001	0,13 [-0,36; 0,61]
35-54 Jahre	34	41,84 (6,27)	14,70 (2,36)	-26,41 (2,36)	37	41,66 (5,95)	15,91 (2,27)	-25,20 (2,27)	-1,21 [-7,61; 5,19] p=0,7091	-0,09 [-0,55; 0,38]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	18	42,04 (4,18)	16,94 (3,24)	-24,17 (3,24)	8	44,42 (6,73)	14,23 (4,80)	-26,88 (4,80)	2,71 [-8,64; 14,05] p=0,6386	0,19 [-0,64; 1,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	41,25 (6,42)	20,92 (2,92)	-20,19 (2,92)	15	41,46 (6,83)	16,53 (3,11)	-24,58 (3,11)	4,39 [-4,01; 12,79] p=0,3044	0,36 [-0,34; 1,06]
Europa	46	41,07 (6,01)	13,96 (1,89)	-27,15 (1,89)	40	41,53 (6,11)	14,14 (1,99)	-26,97 (1,99)	-0,18 [-5,59; 5,23] p=0,9473	-0,01 [-0,44; 0,41]
Asien	20	41,50 (5,09)	14,87 (2,83)	-26,24 (2,83)	24	39,30 (6,00)	16,20 (2,70)	-24,91 (2,70)	-1,33 [-9,03; 6,37] p=0,7340	-0,10 [-0,69; 0,49]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	37,17 (3,46)	14,34 (1,92)	-22,29 (1,97)	44	36,88 (4,44)	15,97 (1,99)	-20,59 (2,04)	-1,70 [-7,18; 3,79] p=0,5425	-0,12 [-0,53; 0,29]
> Median	35	47,02 (3,02)	18,68 (2,24)	-28,29 (2,31)	35	46,64 (3,39)	14,73 (2,30)	-31,68 (2,36)	3,39 [-3,05; 9,83] p=0,3006	0,24 [-0,23; 0,71]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	48	41,62 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	49	41,15 (6,07)	NA (NA)	NA (NA)	1,17 [-4,27; 6,62] p=0,6714	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	35	40,75 (5,48)	NA (NA)	NA (NA)	30	40,72 (6,63)	NA (NA)	NA (NA)	-0,58 [-7,01; 5,85] p=0,8595	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	48	41,27 (6,15)	15,68 (1,93)	-25,45 (1,93)	44	40,96 (6,49)	16,73 (2,01)	-24,40 (2,01)	-1,05 [-6,54; 4,44] p=0,7061	-0,08 [-0,49; 0,33]
nein	35	41,22 (5,53)	17,05 (2,35)	-24,08 (2,35)	35	41,00 (6,04)	14,00 (2,35)	-27,13 (2,35)	3,05 [-3,41; 9,50] p=0,3528	0,22 [-0,25; 0,69]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	21	41,63 (6,00)	14,45 (2,79)	-26,66 (2,79)	19	41,23 (5,49)	13,79 (3,08)	-27,32 (3,08)	0,66 [-7,52; 8,84] p=0,8734	0,05 [-0,57; 0,67]
nein	62	41,05 (5,84)	16,80 (1,74)	-24,31 (1,74)	60	40,88 (6,59)	16,12 (1,74)	-24,99 (1,74)	0,68 [-4,14; 5,50] p=0,7823	0,05 [-0,31; 0,40]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-229: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	110	41,21 (5,87)	28,37 (0,94)	-12,76 (0,94)	112	40,97 (6,29)	31,00 (0,93)	-10,13 (0,93)	-2,63 [-5,15; - 0,11] p=0,0407	-0,27 [-0,53; 0,00]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	40,45 (5,24)	27,85 (1,48)	-13,27 (1,48)	39	40,77 (5,95)	32,17 (1,59)	-8,96 (1,59)	-4,32 [-8,45; - 0,18] p=0,0407	-0,43 [-0,86; 0,00]
weiblich	64	41,77 (6,26)	28,75 (1,22)	-12,37 (1,22)	73	41,08 (6,50)	30,40 (1,14)	-10,73 (1,14)	-1,64 [-4,87; 1,59] p=0,3165	-0,17 [-0,50; 0,17]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	40,14 (6,14)	28,04 (1,53)	-13,09 (1,53)	47	39,32 (6,18)	29,84 (1,51)	-11,28 (1,51)	-1,80 [-5,84; 2,23] p=0,3790	-0,17 [-0,59; 0,24]
35-54 Jahre	44	41,84 (6,27)	28,99 (1,50)	-12,13 (1,50)	53	41,66 (5,95)	32,16 (1,37)	-8,97 (1,37)	-3,17 [-7,05; 0,72] p=0,1094	-0,32 [-0,72; 0,09]
55+ Jahre	22	42,04 (4,18)	27,58 (2,14)	-13,55 (2,14)	12	44,42 (6,73)	29,88 (2,90)	-11,25 (2,90)	-2,30 [-9,29; 4,70] p=0,5180	-0,22 [-0,93; 0,48]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	26	41,25 (6,42)	19,95 (1,87)	-21,17 (1,87)	28	41,46 (6,83)	25,46 (1,82)	-15,66 (1,82)	-5,51 [-10,65; - 0,38] p=0,0356	-0,57 [-1,11; -0,02]
Europa	58	41,07 (6,01)	29,01 (1,26)	-12,12 (1,26)	57	41,53 (6,11)	31,66 (1,28)	-9,47 (1,28)	-2,65 [-6,19; 0,89] p=0,1416	-0,27 [-0,64; 0,09]
Asien	26	41,50 (5,09)	32,83 (1,89)	-8,30 (1,89)	27	39,30 (6,00)	31,81 (1,87)	-9,32 (1,87)	1,02 [-4,21; 6,25] p=0,7012	0,10 [-0,43; 0,64]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	64	37,17 (3,46)	25,58 (1,33)	-11,27 (1,26)	65	36,88 (4,44)	26,51 (1,32)	-10,21 (1,25)	-1,06 [-4,36; 2,23] p=0,5258	-0,10 [-0,45; 0,24]
> Median	46	47,02 (3,02)	32,09 (1,53)	-14,79 (1,45)	47	46,64 (3,39)	36,82 (1,53)	-9,76 (1,45)	-5,03 [-8,98; - 1,07] p=0,0130	-0,50 [-0,92; -0,09]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	59	41,62 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	65	41,15 (6,07)	NA (NA)	NA (NA)	-2,10 [-5,47; 1,27] p=0,2199	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	51	40,75 (5,48)	NA (NA)	NA (NA)	47	40,72 (6,63)	NA (NA)	NA (NA)	-3,14 [-6,96; 0,68] p=0,1070	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	64	41,27 (6,15)	28,35 (1,23)	-12,80 (1,23)	68	40,96 (6,49)	31,74 (1,19)	-9,41 (1,19)	-3,39 [-6,71; - 0,07] p=0,0452	-0,34 [-0,69; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
nein	45	41,22 (5,53)	28,29 (1,53)	-12,86 (1,53)	44	41,00 (6,04)	29,81 (1,52)	-11,34 (1,52)	-1,52 [-5,59; 2,55] p=0,4626	-0,15 [-0,56; 0,27]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	41,63 (6,00)	28,05 (1,76)	-13,08 (1,76)	31	41,23 (5,49)	31,77 (1,77)	-9,36 (1,77)	-3,72 [-8,59; 1,15] p=0,1332	-0,37 [-0,88; 0,13]
nein	79	41,05 (5,84)	28,50 (1,13)	-12,62 (1,13)	81	40,88 (6,59)	30,68 (1,11)	-10,45 (1,11)	-2,17 [-5,21; 0,87] p=0,1602	-0,22 [-0,53; 0,09]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Anhang 4-J Tabelle 4-230: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	111	41,21 (5,87)	25,42 (1,02)	-15,70 (1,02)	111	40,97 (6,29)	29,13 (1,00)	-12,00 (1,00)	-3,71 [-6,44; - 0,98] p=0,0081	-0,35 [-0,61; -0,08]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	47	40,45 (5,24)	24,71 (1,58)	-16,42 (1,58)	38	40,77 (5,95)	29,43 (1,72)	-11,69 (1,72)	-4,72 [-9,20; - 0,24] p=0,0391	-0,44 [-0,87; 0,00]
weiblich	64	41,77 (6,26)	25,96 (1,32)	-15,17 (1,32)	73	41,08 (6,50)	28,97 (1,23)	-12,15 (1,23)	-3,02 [-6,52; 0,49] p=0,0914	-0,28 [-0,62; 0,05]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	40,14 (6,14)	25,36 (1,65)	-15,77 (1,65)	46	39,32 (6,18)	27,76 (1,62)	-13,37 (1,62)	-2,40 [-6,78; 1,98] p=0,2809	-0,22 [-0,63; 0,20]
35-54 Jahre	44	41,84 (6,27)	25,92 (1,62)	-15,20 (1,62)	53	41,66 (5,95)	30,14 (1,48)	-10,99 (1,48)	-4,22 [-8,43; 0,00] p=0,0499	-0,39 [-0,79; 0,01]
55+ Jahre	23	42,04 (4,18)	24,38 (2,28)	-16,74 (2,28)	12	44,42 (6,73)	29,46 (3,13)	-11,67 (3,13)	-5,08 [-12,61; 2,46] p=0,1856	-0,46 [-1,16; 0,25]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	27	41,25 (6,42)	18,14 (2,11)	-22,99 (2,11)	27	41,46 (6,83)	25,36 (2,08)	-15,76 (2,08)	-7,23 [-13,06; - 1,39] p=0,0155	-0,65 [-1,20; -0,10]
Europa	58	41,07 (6,01)	26,40 (1,44)	-14,72 (1,44)	57	41,53 (6,11)	28,68 (1,45)	-12,45 (1,45)	-2,27 [-6,30; 1,76] p=0,2677	-0,21 [-0,57; 0,16]
Asien	26	41,50 (5,09)	27,98 (2,15)	-13,14 (2,15)	27	39,30 (6,00)	30,48 (2,12)	-10,65 (2,12)	-2,49 [-8,44; 3,45] p=0,4091	-0,22 [-0,76; 0,32]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	65	37,17 (3,46)	23,37 (1,42)	-13,47 (1,35)	65	36,88 (4,44)	25,10 (1,42)	-11,63 (1,34)	-1,84 [-5,40; 1,73] p=0,3102	-0,17 [-0,51; 0,18]
> Median	46	47,02 (3,02)	28,09 (1,65)	-18,79 (1,56)	46	46,64 (3,39)	34,32 (1,65)	-12,27 (1,57)	-6,52 [-10,80; - 2,24] p=0,0030	-0,61 [-1,03; -0,19]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	59	41,62 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	64	41,15 (6,07)	NA (NA)	NA (NA)	-2,87 [-6,53; 0,78] p=0,1228	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	52	40,75 (5,48)	NA (NA)	NA (NA)	47	40,72 (6,63)	NA (NA)	NA (NA)	-4,60 [-8,73; - 0,47] p=0,0293	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	65	41,27 (6,15)	24,80 (1,31)	-16,34 (1,31)	68	40,96 (6,49)	30,37 (1,28)	-10,78 (1,28)	-5,57 [-9,13; - 2,01] p=0,0024	-0,52 [-0,87; -0,18]
nein	45	41,22 (5,53)	26,09 (1,63)	-15,06 (1,63)	43	41,00 (6,04)	27,17 (1,63)	-13,98 (1,63)	-1,08 [-5,47; 3,31] p=0,6278	-0,10 [-0,52; 0,32]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	41,63 (6,00)	24,40 (1,88)	-16,73 (1,88)	31	41,23 (5,49)	30,64 (1,90)	-10,49 (1,90)	-6,24 [-11,47; - 1,01] p=0,0196	-0,58 [-1,09; -0,08]
nein	79	41,05 (5,84)	25,83 (1,21)	-15,29 (1,21)	80	40,88 (6,59)	28,52 (1,19)	-12,61 (1,19)	-2,68 [-5,96; 0,59] p=0,1080	-0,25 [-0,56; 0,06]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-231: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	41,21 (5,87)	22,78 (1,05)	-18,35 (1,05)	110	40,97 (6,29)	27,39 (1,03)	-13,74 (1,03)	-4,61 [-7,43; - 1,79] p=0,0015	-0,42 [-0,69; -0,15]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	40,45 (5,24)	23,36 (1,62)	-17,77 (1,62)	38	40,77 (5,95)	29,73 (1,76)	-11,40 (1,76)	-6,37 [-10,97; - 1,77] p=0,0069	-0,58 [-1,02; -0,14]
weiblich	63	41,77 (6,26)	22,37 (1,35)	-18,76 (1,35)	72	41,08 (6,50)	26,18 (1,27)	-14,95 (1,27)	-3,81 [-7,41; - 0,21] p=0,0384	-0,35 [-0,69; -0,01]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	40,14 (6,14)	22,79 (1,69)	-18,34 (1,69)	45	39,32 (6,18)	25,98 (1,67)	-15,15 (1,67)	-3,19 [-7,69; 1,32] p=0,1647	-0,28 [-0,70; 0,14]
35-54 Jahre	43	41,84 (6,27)	22,93 (1,67)	-18,20 (1,67)	53	41,66 (5,95)	29,08 (1,52)	-12,04 (1,52)	-6,16 [-10,50; - 1,82] p=0,0057	-0,56 [-0,96; -0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	42,04 (4,18)	22,29 (2,36)	-18,84 (2,36)	12	44,42 (6,73)	24,88 (3,21)	-16,25 (3,21)	-2,59 [-10,34; 5,16] p=0,5105	-0,23 [-0,93; 0,48]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	41,25 (6,42)	14,88 (2,18)	-26,25 (2,18)	27	41,46 (6,83)	23,86 (2,16)	-17,27 (2,16)	-8,98 [-15,02; - 2,94] p=0,0037	-0,78 [-1,34; -0,23]
Europa	57	41,07 (6,01)	24,16 (1,49)	-16,97 (1,49)	56	41,53 (6,11)	27,33 (1,51)	-13,79 (1,51)	-3,18 [-7,35; 1,00] p=0,1356	-0,28 [-0,65; 0,09]
Asien	25	41,50 (5,09)	25,11 (2,24)	-16,01 (2,24)	27	39,30 (6,00)	27,66 (2,19)	-13,46 (2,19)	-2,55 [-8,72; 3,62] p=0,4161	-0,22 [-0,77; 0,32]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	37,17 (3,46)	20,81 (1,44)	-16,00 (1,41)	63	36,88 (4,44)	23,32 (1,44)	-13,41 (1,40)	-2,60 [-6,32; 1,13] p=0,1706	-0,23 [-0,58; 0,12]
> Median	46	47,02 (3,02)	25,33 (1,66)	-21,55 (1,62)	47	46,64 (3,39)	32,63 (1,66)	-13,95 (1,62)	-7,60 [-12,03; - 3,16] p=0,0009	-0,68 [-1,10; -0,26]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	58	41,62 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	64	41,15 (6,07)	NA (NA)	NA (NA)	-4,01 [-7,79; - 0,22] p=0,0381	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	51	40,75 (5,48)	NA (NA)	NA (NA)	46	40,72 (6,63)	NA (NA)	NA (NA)	-5,28 [-9,56; - 1,01] p=0,0157	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	41,27 (6,15)	21,42 (1,32)	-19,73 (1,32)	67	40,96 (6,49)	29,33 (1,30)	-11,82 (1,30)	-7,91 [-11,51; - 4,31] p<0,0001	-0,74 [-1,09; -0,39]
nein	43	41,22 (5,53)	24,52 (1,66)	-16,62 (1,66)	43	41,00 (6,04)	24,33 (1,65)	-16,81 (1,65)	0,19 [-4,26; 4,64] p=0,9333	0,02 [-0,41; 0,44]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	41,63 (6,00)	21,49 (1,92)	-19,63 (1,92)	30	41,23 (5,49)	29,47 (1,96)	-11,65 (1,96)	-7,98 [-13,35; - 2,60] p=0,0038	-0,73 [-1,24; -0,21]
nein	77	41,05 (5,84)	23,31 (1,24)	-17,82 (1,24)	80	40,88 (6,59)	26,57 (1,22)	-14,55 (1,22)	-3,27 [-6,64; 0,11] p=0,0575	-0,30 [-0,61; 0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-232: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	104	41,21 (5,87)	22,10 (1,13)	-19,03 (1,13)	108	40,97 (6,29)	24,57 (1,11)	-16,55 (1,11)	-2,47 [-5,51; 0,57] p=0,1104	-0,21 [-0,48; 0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	40,45 (5,24)	23,01 (1,76)	-18,11 (1,76)	38	40,77 (5,95)	25,55 (1,89)	-15,57 (1,89)	-2,54 [-7,52; 2,44] p=0,3155	-0,22 [-0,66; 0,22]
weiblich	61	41,77 (6,26)	21,45 (1,46)	-19,67 (1,46)	70	41,08 (6,50)	24,08 (1,37)	-17,04 (1,37)	-2,63 [-6,54; 1,28] p=0,1859	-0,23 [-0,57; 0,12]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	41	40,14 (6,14)	22,27 (1,80)	-18,86 (1,80)	45	39,32 (6,18)	23,82 (1,76)	-17,31 (1,76)	-1,55 [-6,35; 3,25] p=0,5251	-0,13 [-0,56; 0,29]
35-54 Jahre	43	41,84 (6,27)	22,43 (1,76)	-18,70 (1,76)	51	41,66 (5,95)	26,64 (1,61)	-14,49 (1,61)	-4,21 [-8,82; 0,40] p=0,0732	-0,36 [-0,77; 0,05]
55+ Jahre	20	42,04 (4,18)	20,87 (2,52)	-20,26 (2,52)	12	44,42 (6,73)	18,04 (3,38)	-23,08 (3,38)	2,83 [-5,40; 11,05] p=0,4985	0,24 [-0,48; 0,96]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	25	41,25 (6,42)	13,54 (2,31)	-27,59 (2,31)	27	41,46 (6,83)	22,44 (2,27)	-18,69 (2,27)	-8,90 [-15,28; - 2,52] p=0,0064	-0,75 [-1,31; -0,19]
Europa	54	41,07 (6,01)	24,28 (1,58)	-16,85 (1,58)	55	41,53 (6,11)	24,81 (1,59)	-16,31 (1,59)	-0,53 [-4,95; 3,89] p=0,8126	-0,05 [-0,42; 0,33]
Asien	25	41,50 (5,09)	23,39 (2,36)	-17,74 (2,36)	26	39,30 (6,00)	22,75 (2,32)	-18,38 (2,32)	0,64 [-5,87; 7,15] p=0,8466	0,05 [-0,50; 0,60]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	60	37,17 (3,46)	20,67 (1,50)	-16,11 (1,53)	62	36,88 (4,44)	20,88 (1,48)	-15,85 (1,52)	-0,25 [-4,35; 3,84] p=0,9026	-0,02 [-0,38; 0,33]
> Median	44	47,02 (3,02)	23,90 (1,72)	-22,99 (1,77)	46	46,64 (3,39)	29,30 (1,72)	-17,28 (1,76)	-5,71 [-10,55; - 0,86] p=0,0213	-0,48 [-0,90; -0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	56	41,62 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	63	41,15 (6,07)	NA (NA)	NA (NA)	-1,18 [-5,26; 2,89] p=0,5679	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	48	40,75 (5,48)	NA (NA)	NA (NA)	45	40,72 (6,63)	NA (NA)	NA (NA)	-4,08 [-8,69; 0,53] p=0,0824	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	63	41,27 (6,15)	20,34 (1,41)	-20,81 (1,41)	65	40,96 (6,49)	26,84 (1,39)	-14,30 (1,39)	-6,50 [-10,35; - 2,65] p=0,0011	-0,58 [-0,93; -0,22]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
nein	40	41,22 (5,53)	24,51 (1,78)	-16,63 (1,78)	43	41,00 (6,04)	21,04 (1,75)	-20,11 (1,75)	3,48 [-1,29; 8,24] p=0,1518	0,30 [-0,13; 0,74]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	41,63 (6,00)	20,51 (2,07)	-20,61 (2,07)	28	41,23 (5,49)	27,02 (2,13)	-14,11 (2,13)	-6,51 [-12,33; - 0,68] p=0,0287	-0,57 [-1,09; -0,04]
nein	74	41,05 (5,84)	22,75 (1,33)	-18,38 (1,33)	80	40,88 (6,59)	23,64 (1,30)	-17,49 (1,30)	-0,89 [-4,51; 2,72] p=0,6264	-0,08 [-0,39; 0,24]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Anhang 4-J Tabelle 4-233: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	100	41,21 (5,87)	20,32 (1,06)	-20,80 (1,06)	103	40,97 (6,29)	23,08 (1,05)	-18,05 (1,05)	-2,75 [-5,61; 0,11] p=0,0590	-0,26 [-0,54; 0,02]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	40,45 (5,24)	21,95 (1,66)	-19,18 (1,66)	35	40,77 (5,95)	23,14 (1,79)	-17,98 (1,79)	-1,20 [-5,89; 3,50] p=0,6160	-0,11 [-0,56; 0,34]
weiblich	59	41,77 (6,26)	19,19 (1,37)	-21,94 (1,37)	68	41,08 (6,50)	23,05 (1,29)	-18,07 (1,29)	-3,87 [-7,52; - 0,21] p=0,0385	-0,36 [-0,71; -0,01]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	38	40,14 (6,14)	20,59 (1,72)	-20,53 (1,72)	45	39,32 (6,18)	22,47 (1,68)	-18,66 (1,68)	-1,88 [-6,44; 2,68] p=0,4183	-0,17 [-0,60; 0,26]
35-54 Jahre	41	41,84 (6,27)	20,44 (1,68)	-20,69 (1,68)	47	41,66 (5,95)	24,03 (1,55)	-17,10 (1,55)	-3,59 [-7,99; 0,81] p=0,1091	-0,33 [-0,76; 0,09]
55+ Jahre	21	42,04 (4,18)	19,32 (2,38)	-21,80 (2,38)	11	44,42 (6,73)	20,66 (3,24)	-20,46 (3,24)	-1,34 [-9,18; 6,50] p=0,7361	-0,12 [-0,85; 0,61]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	23	41,25 (6,42)	13,49 (2,22)	-27,64 (2,22)	26	41,46 (6,83)	19,87 (2,18)	-21,26 (2,18)	-6,38 [-12,51; - 0,24] p=0,0416	-0,57 [-1,15; 0,00]
Europa	53	41,07 (6,01)	21,53 (1,51)	-19,60 (1,51)	51	41,53 (6,11)	23,58 (1,53)	-17,55 (1,53)	-2,05 [-6,30; 2,20] p=0,3425	-0,19 [-0,57; 0,20]
Asien	24	41,50 (5,09)	21,95 (2,26)	-19,17 (2,26)	26	39,30 (6,00)	21,96 (2,21)	-19,17 (2,21)	0,00 [-6,24; 6,23] p=0,9989	0,00 [-0,56; 0,55]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	37,17 (3,46)	18,45 (1,44)	-18,35 (1,44)	59	36,88 (4,44)	20,53 (1,43)	-16,21 (1,43)	-2,14 [-5,96; 1,68] p=0,2708	-0,19 [-0,56; 0,17]
> Median	42	47,02 (3,02)	22,77 (1,65)	-24,11 (1,65)	44	46,64 (3,39)	26,27 (1,65)	-20,32 (1,65)	-3,79 [-8,31; 0,73] p=0,0998	-0,35 [-0,77; 0,08]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	52	41,62 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	61	41,15 (6,07)	NA (NA)	NA (NA)	-1,30 [-5,14; 2,53] p=0,5039	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	48	40,75 (5,48)	NA (NA)	NA (NA)	42	40,72 (6,63)	NA (NA)	NA (NA)	-4,73 [-9,06; - 0,40] p=0,0324	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	59	41,27 (6,15)	18,82 (1,35)	-22,33 (1,35)	63	40,96 (6,49)	24,34 (1,32)	-16,81 (1,32)	-5,52 [-9,19; - 1,85] p=0,0034	-0,53 [-0,89; -0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
nein	40	41,22 (5,53)	22,10 (1,70)	-19,05 (1,70)	40	41,00 (6,04)	21,09 (1,68)	-20,05 (1,68)	1,01 [-3,54; 5,56] p=0,6625	0,09 [-0,34; 0,53]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	41,63 (6,00)	18,29 (1,96)	-22,83 (1,96)	27	41,23 (5,49)	24,87 (2,01)	-16,25 (2,01)	-6,58 [-12,07; - 1,08] p=0,0192	-0,63 [-1,18; -0,08]
nein	73	41,05 (5,84)	21,12 (1,26)	-20,01 (1,26)	76	40,88 (6,59)	22,38 (1,23)	-18,75 (1,23)	-1,26 [-4,66; 2,14] p=0,4666	-0,12 [-0,44; 0,20]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-234: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	105	15,24 (4,28)	8,59 (0,62)	-7,06 (0,62)	98	15,88 (4,60)	9,66 (0,63)	-5,99 (0,63)	-1,07 [-2,75; 0,61] p=0,2110	-0,17 [-0,45; 0,11]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	14,60 (5,02)	9,18 (0,96)	-6,47 (0,96)	31	15,38 (5,23)	8,27 (1,10)	-7,38 (1,10)	0,91 [-1,89; 3,70] p=0,5228	0,14 [-0,32; 0,60]
weiblich	61	15,70 (3,64)	8,23 (0,78)	-7,42 (0,78)	67	16,14 (4,24)	10,32 (0,75)	-5,33 (0,75)	-2,09 [-4,19; 0,01] p=0,0511	-0,34 [-0,69; 0,01]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	40	15,14 (4,03)	8,92 (1,00)	-6,73 (1,00)	43	15,96 (4,40)	11,04 (0,98)	-4,61 (0,98)	-2,12 [-4,74; 0,50] p=0,1124	-0,33 [-0,76; 0,10]
35-54 Jahre	42	14,96 (4,73)	9,21 (0,95)	-6,44 (0,95)	45	15,68 (4,84)	9,40 (0,92)	-6,25 (0,92)	-0,20 [-2,73; 2,34] p=0,8784	-0,03 [-0,45; 0,39]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	23	15,96 (3,92)	6,78 (1,33)	-8,87 (1,33)	10	16,42 (4,62)	4,98 (1,94)	-10,67 (1,94)	1,80 [-2,76; 6,35] p=0,4379	0,28 [-0,47; 1,02]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	13,97 (5,29)	7,72 (1,20)	-7,93 (1,20)	22	15,46 (4,73)	8,64 (1,28)	-7,01 (1,28)	-0,92 [-4,37; 2,54] p=0,6006	-0,15 [-0,71; 0,42]
Europa	54	15,60 (4,04)	8,65 (0,84)	-7,00 (0,84)	50	15,86 (4,62)	8,91 (0,87)	-6,74 (0,87)	-0,26 [-2,64; 2,12] p=0,8311	-0,04 [-0,43; 0,34]
Asien	24	15,85 (3,33)	9,83 (1,26)	-5,82 (1,26)	26	16,33 (4,57)	11,61 (1,23)	-4,04 (1,23)	-1,78 [-5,24; 1,68] p=0,3116	-0,28 [-0,84; 0,28]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	60	14,85 (4,34)	8,61 (0,91)	-6,66 (0,89)	58	15,17 (4,95)	9,92 (0,91)	-5,54 (0,90)	-1,12 [-3,46; 1,22] p=0,3451	-0,16 [-0,52; 0,20]
> Median	44	15,87 (4,19)	8,29 (1,03)	-7,65 (1,01)	40	16,85 (3,92)	10,03 (1,07)	-7,13 (1,06)	-0,53 [-3,33; 2,28] p=0,7119	-0,08 [-0,51; 0,35]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	55	15,13 (4,49)	NA (NA)	NA (NA)	59	16,58 (4,06)	NA (NA)	NA (NA)	-1,05 [-3,29; 1,19] p=0,3574	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	50	15,36 (4,08)	NA (NA)	NA (NA)	39	14,89 (5,15)	NA (NA)	NA (NA)	-1,31 [-3,87; 1,25] p=0,3138	NA [NA; NA]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	63	15,51 (4,05)	8,29 (0,79)	-7,37 (0,79)	59	16,74 (4,34)	10,36 (0,81)	-5,29 (0,81)	-2,08 [-4,28; 0,12] p=0,0638	-0,33 [-0,69; 0,03]
nein	41	14,84 (4,68)	8,93 (1,02)	-6,72 (1,02)	39	14,55 (4,73)	8,67 (1,02)	-6,98 (1,02)	0,26 [-2,46; 2,98] p=0,8500	0,04 [-0,40; 0,48]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	14,41 (4,37)	7,92 (1,15)	-7,73 (1,15)	24	15,87 (5,44)	10,68 (1,25)	-4,97 (1,25)	-2,77 [-6,09; 0,56] p=0,1022	-0,44 [-0,98; 0,10]
nein	75	15,57 (4,23)	8,86 (0,74)	-6,79 (0,74)	74	15,88 (4,28)	9,27 (0,74)	-6,38 (0,74)	-0,41 [-2,40; 1,59] p=0,6884	-0,06 [-0,39; 0,26]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-235: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	84	15,24 (4,28)	8,16 (0,69)	-7,49 (0,69)	79	15,88 (4,60)	8,52 (0,71)	-7,13 (0,71)	-0,36 [-2,27; 1,56] p=0,7119	-0,06 [-0,36; 0,25]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	36	14,60 (5,02)	8,47 (1,07)	-7,18 (1,07)	24	15,38 (5,23)	7,44 (1,28)	-8,22 (1,28)	1,04 [-2,19; 4,26] p=0,5267	0,16 [-0,36; 0,68]
weiblich	48	15,70 (3,64)	7,98 (0,90)	-7,67 (0,90)	55	16,14 (4,24)	9,03 (0,85)	-6,63 (0,85)	-1,04 [-3,46; 1,37] p=0,3940	-0,17 [-0,55; 0,22]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	31	15,14 (4,03)	8,60 (1,16)	-7,05 (1,16)	34	15,96 (4,40)	8,94 (1,12)	-6,71 (1,12)	-0,34 [-3,41; 2,73] p=0,8276	-0,05 [-0,54; 0,44]
35-54 Jahre	34	14,96 (4,73)	8,09 (1,11)	-7,56 (1,11)	37	15,68 (4,84)	8,90 (1,07)	-6,75 (1,07)	-0,81 [-3,79; 2,17] p=0,5924	-0,12 [-0,59; 0,34]
55+ Jahre	19	15,96 (3,92)	7,46 (1,52)	-8,19 (1,52)	8	16,42 (4,62)	5,33 (2,27)	-10,33 (2,27)	2,13 [-3,18; 7,45] p=0,4295	0,32 [-0,52; 1,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	13,97 (5,29)	9,06 (1,43)	-6,60 (1,43)	15	15,46 (4,73)	7,62 (1,54)	-8,04 (1,54)	1,44 [-2,69; 5,57] p=0,4922	0,24 [-0,46; 0,93]
Europa	46	15,60 (4,04)	7,19 (0,93)	-8,46 (0,93)	40	15,86 (4,62)	8,06 (0,98)	-7,60 (0,98)	-0,86 [-3,52; 1,79] p=0,5223	-0,14 [-0,56; 0,29]
Asien	21	15,85 (3,33)	10,05 (1,39)	-5,60 (1,39)	24	16,33 (4,57)	9,79 (1,33)	-5,86 (1,33)	0,26 [-3,52; 4,04] p=0,8922	0,04 [-0,55; 0,63]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	14,85 (4,34)	7,91 (0,96)	-7,29 (1,00)	44	15,17 (4,95)	8,62 (0,99)	-6,67 (1,03)	-0,63 [-3,33; 2,08] p=0,6488	-0,09 [-0,50; 0,32]
> Median	35	15,87 (4,19)	8,16 (1,11)	-7,89 (1,16)	35	16,85 (3,92)	8,98 (1,13)	-8,10 (1,18)	0,21 [-2,98; 3,41] p=0,8958	0,03 [-0,44; 0,50]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	47	15,13 (4,49)	NA (NA)	NA (NA)	49	16,58 (4,06)	NA (NA)	NA (NA)	-1,15 [-3,68; 1,37] p=0,3682	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	37	15,36 (4,08)	NA (NA)	NA (NA)	30	14,89 (5,15)	NA (NA)	NA (NA)	0,74 [-2,25; 3,73] p=0,6256	NA [NA; NA]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	48	15,51 (4,05)	7,88 (0,91)	-7,78 (0,91)	44	16,74 (4,34)	8,71 (0,95)	-6,95 (0,95)	-0,83 [-3,40; 1,74] p=0,5256	-0,13 [-0,54; 0,28]
nein	35	14,84 (4,68)	8,54 (1,13)	-7,11 (1,13)	35	14,55 (4,73)	8,31 (1,12)	-7,35 (1,12)	0,23 [-2,81; 3,27] p=0,8803	0,03 [-0,43; 0,50]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	22	14,41 (4,37)	6,86 (1,30)	-8,79 (1,30)	19	15,87 (5,44)	7,37 (1,44)	-8,28 (1,44)	-0,51 [-4,31; 3,29] p=0,7917	-0,08 [-0,69; 0,53]
nein	62	15,57 (4,23)	8,64 (0,82)	-7,02 (0,82)	60	15,88 (4,28)	8,82 (0,82)	-6,84 (0,82)	-0,18 [-2,42; 2,06] p=0,8721	-0,03 [-0,38; 0,33]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-236: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	111	15,24 (4,28)	10,12 (0,58)	-5,53 (0,58)	108	15,88 (4,60)	11,55 (0,58)	-4,10 (0,58)	-1,44 [-2,98; 0,11] p=0,0676	-0,24 [-0,50; 0,03]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	14,60 (5,02)	11,03 (0,91)	-4,62 (0,91)	38	15,38 (5,23)	11,45 (0,98)	-4,20 (0,98)	-0,42 [-2,96; 2,12] p=0,7445	-0,07 [-0,50; 0,36]
weiblich	65	15,70 (3,64)	9,52 (0,73)	-6,13 (0,73)	70	16,14 (4,24)	11,63 (0,71)	-4,02 (0,71)	-2,10 [-4,07; - 0,14] p=0,0363	-0,35 [-0,69; -0,01]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	43	15,14 (4,03)	9,82 (0,92)	-5,83 (0,92)	45	15,96 (4,40)	12,07 (0,92)	-3,58 (0,92)	-2,25 [-4,67; 0,17] p=0,0680	-0,37 [-0,79; 0,06]
35-54 Jahre	44	14,96 (4,73)	10,99 (0,89)	-4,65 (0,89)	51	15,68 (4,84)	12,39 (0,83)	-3,26 (0,83)	-1,40 [-3,70; 0,90] p=0,2324	-0,24 [-0,64; 0,17]
55+ Jahre	24	15,96 (3,92)	8,93 (1,24)	-6,72 (1,24)	12	16,42 (4,62)	5,81 (1,73)	-9,84 (1,73)	3,12 [-0,98; 7,22] p=0,1346	0,51 [-0,20; 1,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	13,97 (5,29)	8,18 (1,12)	-7,47 (1,12)	27	15,46 (4,73)	10,52 (1,12)	-5,13 (1,12)	-2,34 [-5,45; 0,76] p=0,1387	-0,39 [-0,93; 0,14]
Europa	57	15,60 (4,04)	11,01 (0,78)	-4,64 (0,78)	55	15,86 (4,62)	12,13 (0,79)	-3,52 (0,79)	-1,12 [-3,30; 1,06] p=0,3128	-0,19 [-0,56; 0,18]
Asien	26	15,85 (3,33)	10,71 (1,15)	-4,94 (1,15)	26	16,33 (4,57)	10,76 (1,15)	-4,89 (1,15)	-0,05 [-3,25; 3,15] p=0,9771	-0,01 [-0,55; 0,54]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	64	14,85 (4,34)	9,47 (0,88)	-5,85 (0,82)	61	15,17 (4,95)	10,78 (0,90)	-4,64 (0,83)	-1,21 [-3,33; 0,91] p=0,2615	-0,18 [-0,54; 0,17]
> Median	46	15,87 (4,19)	10,79 (1,01)	-5,10 (0,93)	47	16,85 (3,92)	13,23 (1,01)	-3,94 (0,94)	-1,17 [-3,69; 1,36] p=0,3628	-0,18 [-0,59; 0,23]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	58	15,13 (4,49)	NA (NA)	NA (NA)	63	16,58 (4,06)	NA (NA)	NA (NA)	-0,41 [-2,48; 1,66] p=0,6934	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	53	15,36 (4,08)	NA (NA)	NA (NA)	45	14,89 (5,15)	NA (NA)	NA (NA)	-2,61 [-4,93; - 0,29] p=0,0278	NA [NA; NA]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	15,51 (4,05)	8,84 (0,72)	-6,81 (0,72)	65	16,74 (4,34)	11,77 (0,73)	-3,88 (0,73)	-2,93 [-4,91; - 0,95] p=0,0039	-0,50 [-0,84; -0,15]
nein	44	14,84 (4,68)	11,92 (0,93)	-3,73 (0,93)	43	14,55 (4,73)	11,27 (0,92)	-4,38 (0,92)	0,65 [-1,79; - 3,09] p=0,6013	0,11 [-0,32; 0,53]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	14,41 (4,37)	8,57 (1,06)	-7,08 (1,06)	29	15,87 (5,44)	12,75 (1,10)	-2,90 (1,10)	-4,18 [-7,16; - 1,20] p=0,0062	-0,69 [-1,21; -0,17]
nein	79	15,57 (4,23)	10,75 (0,68)	-4,90 (0,68)	79	15,88 (4,28)	11,08 (0,68)	-4,56 (0,68)	-0,34 [-2,18; 1,50] p=0,7163	-0,06 [-0,37; 0,26]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-237: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	81/114 (71,1%)	0,26 [0,26; 0,79]	64/112 (57,1%)	0,82 [0,46; 0,85]	1,76 [0,98; 3,16] p=0,0570	1,22 [0,99; 1,51] p=0,0599	12,90% [-0,10%; 25,80%] p=0,0521	1,54 [1,11; 2,14] p=0,0101
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9808								
männlich	34/48 (70,8%)	0,79 [0,26; 0,82]	22/39 (56,4%)	0,82 [0,30; 0,95]	3,00 [0,83; 10,88] p=0,0958	1,38 [0,98; 1,96] p=0,0674	20,20% [-1,60%; 42,00%] p=0,0689	1,59 [0,92; 2,75] p=0,0942
weiblich	47/66 (71,2%)	0,26 [0,26; 0,79]	42/73 (57,5%)	0,82 [0,30; 0,85]	2,04 [0,89; 4,65] p=0,0949	1,26 [0,97; 1,64] p=0,0892	14,60% [-1,60%; 30,80%] p=0,0779	1,55 [1,02; 2,36] p=0,0399
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5346								
18-34 Jahre	31/44 (70,5%)	0,26 [0,26; 0,79]	27/47 (57,4%)	0,82 [0,30; 0,95]	1,59 [0,61; 4,18] p=0,3302	1,20 [0,83; 1,75] p=0,3303	12,50% [-12,50%; 37,40%] p=0,3269	1,72 [1,02; 2,90] p=0,0416
35-54 Jahre	31/45 (68,9%)	0,30 [0,26; 0,82]	28/53 (52,8%)	0,85 [0,30; 0,99]	2,72 [0,84; 8,77] p=0,0927	1,40 [0,95; 2,06] p=0,0858	19,30% [-1,70%; 40,30%] p=0,0709	1,55 [0,92; 2,60] p=0,0965
55+ Jahre	19/25 (76,0%)	0,76 [0,26; 0,82]	9/12 (75,0%)	0,26 [0,23; 0,30]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,63; 1,59] p=1,0000	0,00% [-34,60%; 34,60%] p=1,0000	0,83 [0,37; 1,85] p=0,6451
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8751								
Nordamerika	20/29 (69,0%)	0,26 [0,23; 0,79]	18/28 (64,3%)	0,76 [0,26; 0,95]	1,28 [0,43; 3,85] p=0,6686	1,09 [0,75; 1,59] p=0,6592	5,70% [-19,50%; 30,90%] p=0,6585	1,46 [0,77; 2,79] p=0,2506

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Europa	44/59 (74,6%)	0,30 [0,26; 0,79]	31/57 (54,4%)	0,82 [0,79; 0,85]	2,58 [1,05; 6,34] p=0,0293	1,38 [1,02; 1,86] p=0,0379	20,30% [2,60%; 38,10%] p=0,0250	1,68 [1,06; 2,66] p=0,0286
Asien	17/26 (65,4%)	0,26 [0,26; 0,85]	15/27 (55,6%)	0,79 [0,26; NA]	1,24 [0,39; 3,90] p=0,7156	1,09 [0,68; 1,75] p=0,7115	5,30% [-22,70%; 33,20%] p=0,7121	1,35 [0,67; 2,71] p=0,3965
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0853								
\leq Median	49/66 (74,2%)	0,26 [0,26; 0,79]	33/65 (50,8%)	0,85 [0,30; 0,99]	2,16 [1,00; 4,69] p=0,0394	1,38 [0,99; 1,93] p=0,0595	19,90% [0,90%; 39,00%] p=0,0404	2,03 [1,30; 3,17] p=0,0018
$>$ Median	32/46 (69,6%)	0,79 [0,26; 0,82]	31/47 (66,0%)	0,79 [0,26; 0,82]	3,07 [0,81; 11,65] p=0,0848	1,34 [0,98; 1,83] p=0,0708	20,20% [-1,10%; 41,50%] p=0,0626	1,11 [0,68; 1,83] p=0,6725
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5801								
AD Mono	42/61 (68,9%)	0,79 [0,26; 0,82]	40/65 (61,5%)	0,82 [0,30; 0,85]	1,16 [0,56; 2,41] p=0,6892	1,06 [0,81; 1,38] p=0,6856	3,60% [-14,20%; 21,40%] p=0,6888	1,46 [0,94; 2,26] p=0,0914
AD plus Augmentationstherapie	39/53 (73,6%)	0,26 [0,26; 0,79]	24/47 (51,1%)	0,82 [0,30; NA]	3,68 [1,28; 10,64] p=0,0121	1,52 [1,08; 2,15] p=0,0168	25,30% [7,20%; 43,40%] p=0,0062	1,73 [1,04; 2,90] p=0,0355
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6417								
ja	50/67 (74,6%)	0,26 [0,26; 0,79]	39/68 (57,4%)	0,82 [0,30; 0,85]	2,50 [1,04; 5,98] p=0,0375	1,35 [1,02; 1,77] p=0,0330	19,20% [2,60%; 35,80%] p=0,0237	1,69 [1,11; 2,58] p=0,0147
nein	31/45 (68,9%)	0,79 [0,26; 0,82]	25/44 (56,8%)	0,82 [0,30; 0,95]	1,22 [0,43; 3,47] p=0,7111	1,07 [0,76; 1,49] p=0,7015	4,40% [-18,60%; 27,40%] p=0,7073	1,44 [0,84; 2,46] p=0,1804
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2483								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	23/32 (71,9%)	0,26 [0,23; 0,79]	14/31 (45,2%)	0,82 [0,26; NA]	4,18 [0,95; 18,40] p=0,0752	1,65 [0,98; 2,78] p=0,0614	31,00% [2,00%; 59,90%] p=0,0361	2,12 [1,09; 4,13] p=0,0275
nein	58/82 (70,7%)	0,76 [0,26; 0,82]	50/81 (61,7%)	0,79 [0,30; 0,85]	1,27 [0,61; 2,63] p=0,5114	1,09 [0,84; 1,41] p=0,5312	5,30% [-10,70%; 21,30%] p=0,5161	1,36 [0,93; 1,99] p=0,1105

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-238: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	90/114 (78,9%)	0,26 [0,26; 0,79]	78/112 (69,6%)	0,82 [0,46; 0,95]	1,43 [0,77; 2,68] p=0,2624	1,10 [0,94; 1,29] p=0,2502	7,00% [-5,00%; 19,00%] p=0,2547	1,40 [1,03; 1,89] p=0,0311
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5605								
männlich	38/48 (79,2%)	0,79 [0,26; 0,82]	24/39 (61,5%)	0,82 [0,30; 1,58]	3,11 [0,87; 11,18] p=0,0826	1,37 [0,99; 1,89] p=0,0597	21,30% [-0,60%; 43,30%] p=0,0565	1,51 [0,91; 2,52] p=0,1135
weiblich	52/66 (78,8%)	0,26 [0,26; 0,79]	54/73 (74,0%)	0,82 [0,30; 1,45]	1,13 [0,46; 2,75] p=0,7993	1,03 [0,85; 1,23] p=0,7931	1,90% [-12,70%; 16,60%] p=0,7952	1,31 [0,89; 1,92] p=0,1693
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4582								
18-34 Jahre	35/44 (79,5%)	0,26 [0,26; 0,79]	33/47 (70,2%)	0,82 [0,30; 1,48]	2,20 [0,61; 7,99] p=0,2452	1,16 [0,92; 1,47] p=0,2087	12,20% [-6,80%; 31,10%] p=0,2075	1,54 [0,96; 2,49] p=0,0750
35-54 Jahre	36/45 (80,0%)	0,30 [0,26; 0,82]	35/53 (66,0%)	0,85 [0,30; 1,51]	2,95 [0,95; 9,15] p=0,0504	1,36 [0,99; 1,87] p=0,0547	22,00% [0,60%; 43,40%] p=0,0441	1,40 [0,88; 2,23] p=0,1612
55+ Jahre	19/25 (76,0%)	0,76 [0,26; 0,82]	10/12 (83,3%)	0,26 [0,23; 0,30]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,63; 1,59] p=1,0000	0,00% [-34,60%; 34,60%] p=1,0000	0,74 [0,34; 1,62] p=0,4591
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7796								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	21/29 (72,4%)	0,26 [0,23; 0,79]	21/28 (75,0%)	0,76 [0,26; 0,95]	0,94 [0,29; 3,03] p=0,9195	0,98 [0,71; 1,36] p=0,9187	-1,20% [-24,90%; 22,40%] p=0,9187	1,26 [0,68; 2,33] p=0,4573
Europa	49/59 (83,1%)	0,30 [0,26; 0,79]	39/57 (68,4%)	0,82 [0,79; 1,48]	1,70 [0,68; 4,23] p=0,2472	1,14 [0,92; 1,41] p=0,2417	9,90% [-6,90%; 26,70%] p=0,2491	1,57 [1,03; 2,39] p=0,0366
Asien	20/26 (76,9%)	0,26 [0,26; 1,51]	18/27 (66,7%)	0,79 [0,26; 2,73]	1,70 [0,45; 6,40] p=0,4464	1,15 [0,82; 1,63] p=0,4135	10,20% [-14,30%; 34,80%] p=0,4127	1,27 [0,67; 2,41] p=0,4619
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0713								
\leq Median	54/66 (81,8%)	0,26 [0,26; 0,79]	43/65 (66,2%)	0,85 [0,30; 1,58]	1,67 [0,70; 3,98] p=0,2408	1,15 [0,91; 1,45] p=0,2392	10,40% [-6,70%; 27,50%] p=0,2341	1,80 [1,21; 2,70] p=0,0040
$>$ Median	36/46 (78,3%)	0,79 [0,26; 0,82]	35/47 (74,5%)	0,79 [0,26; 0,85]	3,10 [0,78; 12,30] p=0,1216	1,24 [0,98; 1,58] p=0,0743	17,70% [-2,40%; 37,80%] p=0,0849	0,99 [0,62; 1,58] p=0,9571
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3934								
AD Mono	46/61 (75,4%)	0,79 [0,26; 0,82]	47/65 (72,3%)	0,82 [0,30; 0,95]	1,01 [0,45; 2,25] p=0,9786	1,00 [0,81; 1,24] p=0,9776	0,20% [-16,00%; 16,40%] p=0,9783	1,26 [0,84; 1,90] p=0,2619
AD plus Augmentationstherapie	44/53 (83,0%)	0,26 [0,26; 0,79]	31/47 (66,0%)	0,82 [0,30; 1,54]	2,53 [0,88; 7,28] p=0,0809	1,24 [0,97; 1,59] p=0,0838	16,10% [-1,40%; 33,60%] p=0,0722	1,67 [1,04; 2,68] p=0,0322
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7424								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	55/67 (82,1%)	0,26 [0,26; 0,79]	47/68 (69,1%)	0,82 [0,30; 1,45]	2,25 [0,92; 5,48] p=0,0830	1,22 [0,99; 1,51] p=0,0655	15,00% [-0,80%; 30,80%] p=0,0631	1,47 [0,99; 2,18] p=0,0538
nein	34/45 (75,6%)	0,79 [0,26; 0,82]	31/44 (70,5%)	0,82 [0,30; 1,54]	1,03 [0,35; 3,06] p=0,9505	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9500	0,70% [-21,40%; 22,70%] p=0,9527	1,28 [0,79; 2,08] p=0,3237
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3518								
ja	28/32 (87,5%)	0,26 [0,23; 0,79]	20/31 (64,5%)	0,85 [0,26; 1,58]	2,62 [0,60; 11,44] p=0,2307	1,28 [0,87; 1,87] p=0,2049	18,60% [-9,80%; 47,00%] p=0,1995	1,74 [0,98; 3,09] p=0,0598
nein	62/82 (75,6%)	0,76 [0,26; 0,82]	58/81 (71,6%)	0,79 [0,30; 0,85]	0,94 [0,44; 2,00] p=0,8715	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8786	-1,20% [-16,60%; 14,20%] p=0,8761	1,27 [0,89; 1,82] p=0,1926

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-239: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25								
SUI3001	10/114 (8,8%)	0,95 [NA; NA]	3/112 (2,7%)	NA [NA; NA]	3,47 [0,98; 12,22] p=0,0311	3,47 [0,99; 12,13] p=0,0516	7,20% [0,40%; 13,90%] p=0,0379	3,98 [1,07; 14,80] p=0,0394

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-240: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	14/114 (12,3%)	NA [NA; NA]	7/112 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,56 [0,95; 6,93] p=0,0533	2,38 [0,95; 5,93] p=0,0635	7,80% [-0,10%; 15,80%] p=0,0543	1,98 [0,80; 4,91] p=0,1399
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9852								
männlich	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,50; 32,19] p=0,1699	2,50 [0,65; 9,69] p=0,1850	10,10% [-3,90%; 24,10%] p=0,1570	2,04 [0,40; 10,52] p=0,3941
weiblich	9/66 (13,6%)	NA [NA; NA]	5/73 (6,8%)	NA [NA; NA]	2,91 [0,72; 11,81] p=0,1290	2,72 [0,72; 10,24] p=0,1402	8,20% [-2,20%; 18,60%] p=0,1206	2,02 [0,68; 6,05] p=0,2073
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5330								
Nordamerika	3/29 (10,3%)	NA [3,02; NA]	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,0439	NA [NA; NA] NA	12,30% [0,30%; 24,20%] p=0,0438	NA [NA; NA] p=0,9973
Europa	7/59 (11,9%)	NA [NA; NA]	6/57 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,35; 4,22] p=0,7497	1,19 [0,40; 3,58] p=0,7540	1,90% [-10,10%; 14,00%] p=0,7511	1,13 [0,38; 3,36] p=0,8275
Asien	4/26 (15,4%)	NA [NA; NA]	1/27 (3,7%)	NA [NA; NA]	6,50 [0,54; 78,57] p=0,0934	6,50 [0,52; 80,83] p=0,1455	15,20% [-2,30%; 32,70%] p=0,0879	4,66 [0,52; 41,86] p=0,1693
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2456								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≤ Median	6/66 (9,1%)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,30; 5,49] p=0,7178	1,29 [0,32; 5,15] p=0,7185	1,80% [-8,40%; 12,00%] p=0,7256	1,14 [0,35; 3,74] p=0,8295
> Median	7/46 (15,2%)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,58 [0,43; 15,67] p=0,3081	2,27 [0,47; 10,95] p=0,3086	8,50% [-7,10%; 24,20%] p=0,2842	3,65 [0,76; 17,57] p=0,1063
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5958								
AD Mono	5/61 (8,2%)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1%)	NA [NA; NA]	8,40 [0,74; 94,95] p=0,0382	8,40 [0,75; 93,88] p=0,0840	8,30% [0,30%; 16,40%] p=0,0424	2,71 [0,53; 13,99] p=0,2329
AD plus Augmentationstherapie	9/53 (17,0%)	NA [3,02; NA]	5/47 (10,6%)	NA [NA; NA]	1,70 [0,54; 5,37] p=0,3603	1,60 [0,57; 4,52] p=0,3715	7,10% [-8,10%; 22,40%] p=0,3585	1,55 [0,52; 4,62] p=0,4326
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9902								
ja	8/67 (11,9%)	NA [NA; NA]	0/68 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,0072	NA [NA; NA] NA	12,50% [3,80%; 21,30%] p=0,0050	NA [NA; NA] p=0,9929
nein	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,15; 3,72] p=0,7330	0,80 [0,23; 2,75] p=0,7260	-2,80% [-18,00%; 12,40%] p=0,7216	0,88 [0,30; 2,63] p=0,8207
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9899								
ja	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,0833	NA [NA; NA] NA	15,90% [-0,20%; 32,10%] p=0,0529	NA [NA; NA] p=0,9961

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	8/82 (9,8%)	NA [NA; NA]	7/81 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,48; 4,18] p=0,5006	1,39 [0,51; 3,84] p=0,5208	3,40% [-7,20%; 13,90%] p=0,5349	1,11 [0,40; 3,08] p=0,8335

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-241: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	95	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,76 (0,12)	93	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,65 (0,12)	-0,11 [-0,43; 0,22] p=0,5228	-0,09 [-0,38; 0,20]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,65 (0,17)	29	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,70 (0,19)	0,04 [-0,44; 0,53] p=0,8552	0,04 [-0,43; 0,52]
weiblich	54	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,77 (0,19)	64	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,69 (0,17)	-0,08 [-0,56; 0,40] p=0,7368	-0,06 [-0,42; 0,30]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,56 (0,26)	40	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,50 (0,26)	-0,06 [-0,71; 0,60] p=0,8601	-0,04 [-0,48; 0,41]
35-54 Jahre	39	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,84 (0,19)	44	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,45 (0,19)	-0,39 [-0,92; 0,14] p=0,1450	-0,32 [-0,75; 0,12]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	19	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,88 (0,28)	9	4,00 [2,00; 5,00]	-5,00 [-5,00; -2,00]	-3,63 (0,33)	0,75 [-0,21; 1,71] p=0,1133	0,63 [-0,18; 1,44]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; -1,00]	-3,13 (0,19)	20	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,82 (0,21)	-0,30 [-0,86; 0,26] p=0,2792	-0,32 [-0,92; 0,28]
Europa	48	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,70 (0,19)	48	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,53 (0,19)	-0,17 [-0,70; 0,37] p=0,5374	-0,13 [-0,53; 0,28]
Asien	23	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,68 (0,26)	25	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,61 (0,25)	-0,07 [-0,80; 0,66] p=0,8461	-0,06 [-0,62; 0,51]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	56	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,33 (0,21)	54	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,00 (0,22)	-0,33 [-0,87; 0,21] p=0,2331	-0,20 [-0,58; 0,17]
> Median	38	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,27 (0,25)	39	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,13 (0,25)	-0,14 [-0,83; 0,55] p=0,6829	-0,09 [-0,54; 0,36]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	53	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,96 (0,19)	56	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,89 (0,17)	-0,07 [-0,51; 0,38] p=0,7692	-0,05 [-0,42; 0,33]
AD + Augmentation	42	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,41 (0,21)	37	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,47 (0,20)	0,06 [-0,49; 0,61] p=0,8333	0,04 [-0,40; 0,49]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	56	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,93 (0,18)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,43 (0,18)	-0,50 [-0,99; 0,00] p=0,0488	-0,37 [-0,74; 0,01]
nein	38	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,54 (0,20)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,78 (0,19)	0,24 [-0,27; 0,76] p=0,3445	0,20 [-0,25; 0,65]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,04 (0,30)	22	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,03 (0,37)	-0,01 [-1,05; 1,02] p=0,9769	-0,01 [-0,57; 0,55]
nein	68	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,63 (0,16)	71	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,61 (0,14)	-0,02 [-0,42; 0,38] p=0,9279	-0,01 [-0,35; 0,32]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-242: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	84	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,78 (0,14)	79	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,98 (0,14)	0,20 [-0,18; 0,58] p=0,2948	0,16 [-0,15; 0,46]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,92 (0,28)	24	4,00 [1,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; 1,00]	-3,02 (0,33)	0,10 [-0,74; 0,95] p=0,8074	0,06 [-0,45; 0,57]
weiblich	47	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,63 (0,17)	55	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,92 (0,16)	0,29 [-0,18; 0,76] p=0,2242	0,24 [-0,15; 0,63]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	31	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,62 (0,27)	34	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,74 (0,25)	0,12 [-0,55; 0,79] p=0,7203	0,08 [-0,41; 0,57]
35-54 Jahre	34	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,18 (0,24)	37	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,68 (0,23)	-0,49 [-1,18; 0,20] p=0,1564	-0,35 [-0,82; 0,12]
55+ Jahre	19	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,46 (0,29)	8	4,00 [2,00; 5,00]	-5,00 [-5,00; -2,00]	-3,57 (0,40)	1,11 [0,05; 2,16] p=0,0413	0,87 [0,01; 1,73]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	18	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,62 (0,32)	15	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -1,00]	-3,01 (0,34)	0,39 [-0,55; 1,32] p=0,4045	0,28 [-0,41; 0,97]
Europa	46	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,74 (0,18)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,02 (0,19)	0,28 [-0,23; 0,80] p=0,2782	0,23 [-0,19; 0,66]
Asien	20	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,92 (0,26)	24	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,70 (0,24)	-0,22 [-0,94; 0,49] p=0,5343	-0,19 [-0,78; 0,41]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,56 (0,24)	44	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,33 (0,25)	-0,23 [-0,88; 0,42] p=0,4833	-0,13 [-0,55; 0,27]
> Median	35	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,09 (0,25)	35	4,00 [1,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-3,43 (0,24)	0,34 [-0,36; 1,04] p=0,3312	0,23 [-0,24; 0,70]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	48	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,85 (0,18)	49	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,11 (0,18)	0,26 [-0,22; 0,73] p=0,2842	0,20 [-0,20; 0,60]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	36	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,75 (0,24)	30	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,83 (0,26)	0,08 [-0,64; 0,80] p=0,8248	0,05 [-0,43; 0,54]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	49	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,95 (0,19)	44	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,90 (0,20)	-0,05 [-0,60; 0,51] p=0,8618	-0,04 [-0,44; 0,37]
nein	35	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,68 (0,25)	35	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,82 (0,24)	0,14 [-0,50; 0,77] p=0,6630	0,09 [-0,38; 0,56]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	21	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-3,17 (0,28)	19	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-3,32 (0,32)	0,15 [-0,84; 1,14] p=0,7511	0,11 [-0,51; 0,73]
nein	63	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,60 (0,18)	60	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,87 (0,17)	0,27 [-0,20; 0,75] p=0,2560	0,20 [-0,16; 0,55]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-243: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,20 (0,13)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,94 (0,12)	-0,26 [-0,58; 0,07] p=0,1164	-0,20 [-0,47; 0,06]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	45	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,39 (0,22)	39	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,52 (0,21)	-0,87 [-1,44; - 0,31] p=0,0030	-0,61 [-1,05; -0,17]
weiblich	64	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,29 (0,16)	73	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,17 (0,15)	-0,12 [-0,54; 0,30] p=0,5672	-0,09 [-0,43; 0,24]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	43	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,76 (0,25)	47	4,00 [2,00; 5,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,83 (0,24)	0,07 [-0,54; 0,69] p=0,8167	0,04 [-0,37; 0,46]
35-54 Jahre	44	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,09 (0,20)	53	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,79 (0,18)	-0,30 [-0,81; 0,21] p=0,2422	-0,23 [-0,63; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-1,47 (0,29)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,25 (0,41)	-0,22 [-1,39; 0,94] p=0,6888	-0,16 [-0,86; 0,55]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	26	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,30 (0,31)	28	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,52 (0,30)	-0,78 [-1,63; 0,07] p=0,0716	-0,49 [-1,03; 0,06]
Europa	57	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,13 (0,17)	57	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,17)	-0,25 [-0,74; 0,24] p=0,3131	-0,19 [-0,56; 0,18]
Asien	26	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,65 (0,20)	27	4,00 [2,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,83 (0,20)	0,18 [-0,37; 0,73] p=0,5213	0,17 [-0,37; 0,71]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,15 (0,19)	65	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,82 (0,18)	-0,33 [-0,82; 0,15] p=0,1775	-0,22 [-0,57; 0,13]
> Median	45	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,28 (0,21)	47	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,00 (0,21)	-0,28 [-0,85; 0,28] p=0,3166	-0,20 [-0,61; 0,21]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	58	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,03 (0,18)	65	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,79 (0,17)	-0,24 [-0,68; 0,20] p=0,2870	-0,17 [-0,53; 0,18]
AD + Augmentation	51	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,36 (0,19)	47	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,07 (0,18)	-0,29 [-0,76; 0,18] p=0,2171	-0,23 [-0,63; 0,17]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,32 (0,17)	68	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,92 (0,17)	-0,40 [-0,85; 0,05] p=0,0804	-0,29 [-0,63; 0,05]
nein	43	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,18 (0,24)	44	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-1,14 (0,22)	-0,03 [-0,61; 0,55] p=0,9085	-0,02 [-0,44; 0,40]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,35 (0,28)	31	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,77 (0,29)	-0,58 [-1,39; 0,23] p=0,1537	-0,36 [-0,86; 0,14]
nein	78	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,20 (0,16)	81	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,97 (0,15)	-0,23 [-0,63; 0,17] p=0,2579	-0,17 [-0,48; 0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-244: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,52 (0,13)	112	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,27 (0,12)	-0,26 [-0,59; 0,08] p=0,1341	-0,19 [-0,45; 0,07]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	47	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,57 (0,24)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,20 (0,24)	-0,36 [-0,99; 0,27] p=0,2518	-0,23 [-0,65; 0,20]
weiblich	64	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,71 (0,17)	73	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,40 (0,16)	-0,31 [-0,74; 0,12] p=0,1602	-0,23 [-0,57; 0,11]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,31 (0,25)	47	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,25 (0,26)	-0,06 [-0,69; 0,57] p=0,8488	-0,03 [-0,45; 0,38]
35-54 Jahre	44	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,29 (0,21)	53	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,02 (0,19)	-0,27 [-0,80; 0,26] p=0,3083	-0,20 [-0,60; 0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	23	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,80 (0,30)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 0,00]	-1,38 (0,43)	-0,42 [-1,63; 0,79] p=0,4659	-0,28 [-0,98; 0,42]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,24 (0,31)	28	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,93 (0,31)	-0,31 [-1,18; 0,56] p=0,4742	-0,19 [-0,72; 0,34]
Europa	58	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,42 (0,19)	57	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,18 (0,19)	-0,24 [-0,78; 0,30] p=0,3797	-0,16 [-0,53; 0,20]
Asien	26	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,21 (0,26)	27	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,26)	-0,20 [-0,93; 0,53] p=0,5851	-0,15 [-0,69; 0,39]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	65	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,54 (0,19)	65	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,38 (0,18)	-0,16 [-0,63; 0,30] p=0,4850	-0,11 [-0,45; 0,23]
> Median	45	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,70 (0,24)	47	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,06 (0,23)	-0,64 [-1,27; - 0,01] p=0,0472	-0,40 [-0,81; 0,01]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	59	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,18)	65	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,02 (0,17)	-0,35 [-0,78; 0,09] p=0,1228	-0,24 [-0,60; 0,11]
AD + Augmentation	52	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,69 (0,21)	47	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,50 (0,21)	-0,19 [-0,73; 0,35] p=0,4780	-0,13 [-0,53; 0,27]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,70 (0,17)	68	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,26 (0,17)	-0,44 [-0,89; 0,01] p=0,0560	-0,32 [-0,66; 0,03]
nein	44	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,32 (0,23)	44	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,41 (0,21)	0,09 [-0,46; 0,64] p=0,7384	0,06 [-0,35; 0,48]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,76 (0,27)	31	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,26 (0,28)	-0,50 [-1,29; 0,28] p=0,2026	-0,32 [-0,81; 0,18]
nein	79	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,44 (0,17)	81	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,33 (0,16)	-0,11 [-0,55; 0,33] p=0,6169	-0,07 [-0,38; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-245: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,91 (0,13)	110	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,55 (0,12)	-0,36 [-0,69; - 0,03] p=0,0314	-0,28 [-0,54; -0,01]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,85 (0,24)	38	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,33 (0,24)	-0,52 [-1,14; 0,09] p=0,0926	-0,34 [-0,77; 0,10]
weiblich	63	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,11 (0,16)	72	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,78 (0,15)	-0,33 [-0,75; 0,10] p=0,1301	-0,25 [-0,59; 0,09]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,80 (0,27)	45	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,27 (0,28)	-0,53 [-1,20; 0,14] p=0,1185	-0,29 [-0,71; 0,13]
35-54 Jahre	43	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,68 (0,19)	53	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,36 (0,17)	-0,33 [-0,82; 0,16] p=0,1860	-0,26 [-0,66; 0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-1,95 (0,31)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 0,00]	-1,48 (0,41)	-0,47 [-1,62; 0,67] p=0,3911	-0,32 [-1,03; 0,39]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,68 (0,27)	27	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,19 (0,27)	-0,50 [-1,24; 0,25] p=0,1905	-0,35 [-0,89; 0,19]
Europa	57	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,58 (0,19)	56	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,44 (0,19)	-0,14 [-0,68; 0,39] p=0,5933	-0,10 [-0,47; 0,27]
Asien	25	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,98 (0,27)	27	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,41 (0,27)	-0,57 [-1,33; 0,19] p=0,1374	-0,41 [-0,96; 0,14]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,84 (0,20)	63	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,19)	-0,41 [-0,90; 0,08] p=0,1039	-0,26 [-0,61; 0,09]
> Median	45	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,04 (0,23)	47	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,56 (0,23)	-0,48 [-1,10; 0,15] p=0,1332	-0,30 [-0,71; 0,11]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	58	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,78 (0,18)	64	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,48 (0,17)	-0,30 [-0,73; 0,13] p=0,1691	-0,22 [-0,58; 0,13]
AD + Augmentation	51	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,09 (0,21)	46	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,60 (0,20)	-0,48 [-1,00; 0,03] p=0,0643	-0,34 [-0,74; 0,06]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,18 (0,16)	67	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,41 (0,16)	-0,77 [-1,20; - 0,33] p=0,0008	-0,57 [-0,92; -0,22]
nein	42	4,00 [1,00; 6,00]	-1,50 [-6,00; 2,00]	-1,70 (0,22)	43	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,99 (0,20)	0,28 [-0,24; 0,81] p=0,2868	0,21 [-0,22; 0,63]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,34 (0,27)	30	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,43 (0,28)	-0,91 [-1,69; - 0,13] p=0,0237	-0,58 [-1,09; -0,08]
nein	77	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,76 (0,17)	80	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,64 (0,15)	-0,12 [-0,53; 0,30] p=0,5814	-0,08 [-0,40; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-246: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	104	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,16 (0,12)	108	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,99 (0,12)	-0,17 [-0,49; 0,15] p=0,2993	-0,13 [-0,41; 0,13]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,89 (0,22)	38	4,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 0,00]	-1,74 (0,21)	-0,15 [-0,71; 0,41] p=0,5870	-0,11 [-0,55; 0,33]
weiblich	61	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,43 (0,16)	70	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,27 (0,16)	-0,16 [-0,58; 0,27] p=0,4693	-0,12 [-0,46; 0,22]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	41	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,86 (0,25)	45	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,92 (0,24)	0,06 [-0,56; 0,68] p=0,8373	0,04 [-0,38; 0,46]
35-54 Jahre	43	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,97 (0,19)	51	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,71 (0,18)	-0,26 [-0,75; 0,23] p=0,2963	-0,21 [-0,61; 0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	20	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,42 (0,30)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-3,50 [-5,00; 0,00]	-2,46 (0,39)	0,04 [-1,08; 1,16] p=0,9330	0,03 [-0,68; 0,75]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,98 (0,27)	27	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,58 (0,26)	-0,40 [-1,13; 0,34] p=0,2869	-0,29 [-0,84; 0,26]
Europa	54	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,81 (0,18)	55	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,77 (0,18)	-0,04 [-0,55; 0,47] p=0,8795	-0,03 [-0,41; 0,35]
Asien	25	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,17 (0,26)	26	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,93 (0,26)	-0,23 [-0,98; 0,51] p=0,5310	-0,17 [-0,72; 0,38]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,87 (0,20)	62	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,74 (0,18)	-0,14 [-0,62; 0,35] p=0,5761	-0,09 [-0,45; 0,26]
> Median	43	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,41 (0,23)	46	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,13 (0,23)	-0,28 [-0,89; 0,33] p=0,3630	-0,18 [-0,60; 0,23]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	56	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,18 (0,18)	63	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,12 (0,17)	-0,06 [-0,50; 0,38] p=0,7905	-0,04 [-0,40; 0,32]
AD + Augmentation	48	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,19)	45	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,97 (0,19)	-0,26 [-0,75; 0,22] p=0,2871	-0,20 [-0,61; 0,21]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	64	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,33 (0,16)	65	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,89 (0,17)	-0,45 [-0,89; 0,00] p=0,0480	-0,34 [-0,68; 0,01]
nein	39	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,97 (0,21)	43	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,24 (0,18)	0,27 [-0,22; 0,76] p=0,2781	0,21 [-0,22; 0,65]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,54 (0,29)	28	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,10 (0,31)	-0,44 [-1,29; 0,40] p=0,2923	-0,27 [-0,79; 0,24]
nein	74	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,02 (0,15)	80	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,90 (0,14)	-0,12 [-0,50; 0,27] p=0,5496	-0,09 [-0,41; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-247: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	100	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,47 (0,12)	102	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,12)	-0,38 [-0,70; - 0,06] p=0,0194	-0,32 [-0,59; -0,04]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,37 (0,18)	34	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,10 (0,18)	-0,27 [-0,76; 0,22] p=0,2691	-0,24 [-0,70; 0,22]
weiblich	59	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,63 (0,18)	68	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,25 (0,17)	-0,38 [-0,83; 0,08] p=0,1010	-0,27 [-0,62; 0,08]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	38	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,26 (0,24)	44	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,25 (0,24)	-0,02 [-0,63; 0,60] p=0,9572	-0,01 [-0,45; 0,42]
35-54 Jahre	41	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,54 (0,18)	47	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,72 (0,18)	-0,83 [-1,32; - 0,33] p=0,0015	-0,69 [-1,12; -0,25]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	21	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,83 (0,27)	11	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-2,81 (0,36)	-0,03 [-1,09; 1,03] p=0,9549	-0,02 [-0,75; 0,71]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,14 (0,25)	26	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,42 (0,23)	-0,72 [-1,40; - 0,05] p=0,0366	-0,60 [-1,18; -0,03]
Europa	53	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,12 (0,17)	51	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,88 (0,18)	-0,24 [-0,73; 0,25] p=0,3371	-0,19 [-0,57; 0,20]
Asien	24	4,00 [3,00; 6,00]	-2,50 [-6,00; 1,00]	-2,33 (0,25)	25	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,29 (0,25)	-0,04 [-0,75; 0,68] p=0,9158	-0,03 [-0,59; 0,53]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,24 (0,19)	58	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,70 (0,19)	-0,54 [-1,03; - 0,06] p=0,0283	-0,37 [-0,74; -0,01]
> Median	41	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,79 (0,26)	44	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,13 (0,25)	-0,65 [-1,35; 0,04] p=0,0661	-0,39 [-0,82; 0,04]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	52	4,00 [1,00; 6,00]	-2,50 [-6,00; 0,00]	-2,47 (0,17)	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,18 (0,16)	-0,29 [-0,69; 0,12] p=0,1616	-0,23 [-0,61; 0,14]
AD + Augmentation	48	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,35 (0,20)	42	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,02 (0,19)	-0,33 [-0,83; 0,18] p=0,2011	-0,25 [-0,66; 0,17]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	60	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,65 (0,16)	62	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,00 (0,16)	-0,65 [-1,09; - 0,21] p=0,0043	-0,51 [-0,87; -0,15]
nein	39	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,32 (0,20)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,13 (0,19)	-0,19 [-0,69; 0,32] p=0,4576	-0,15 [-0,59; 0,29]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,01 (0,32)	26	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,11 (0,33)	-0,90 [-1,87; 0,08] p=0,0700	-0,53 [-1,08; 0,02]
nein	73	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,27 (0,14)	76	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,08 (0,14)	-0,19 [-0,55; 0,18] p=0,3213	-0,15 [-0,48; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-248: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	71/114 (62,3%)	57/112 (50,9%)	1,78 [0,97; 3,26] p=0,0655	1,24 [0,99; 1,55] p=0,0641	12,00% [-0,50%; 24,40%] p=0,0589
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7974					
männlich	32/48 (66,7%)	21/39 (53,8%)	1,58 [0,56; 4,44] p=0,3699	1,19 [0,82; 1,71] p=0,3658	11,20% [-14,10%; 36,50%] p=0,3840
weiblich	39/66 (59,1%)	36/73 (49,3%)	1,61 [0,71; 3,67] p=0,2680	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2517	9,50% [-6,60%; 25,60%] p=0,2471
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2084					
18-34 Jahre	26/44 (59,1%)	22/47 (46,8%)	2,11 [0,71; 6,26] p=0,1665	1,38 [0,85; 2,26] p=0,1934	16,40% [-6,00%; 38,90%] p=0,1517
35-54 Jahre	32/45 (71,1%)	27/53 (50,9%)	4,55 [1,40; 14,76] p=0,0114	1,69 [1,12; 2,55] p=0,0125	30,50% [9,70%; 51,30%] p=0,0040
55+ Jahre	13/25 (52,0%)	8/12 (66,7%)	2,00 [0,17; 23,18] p=0,5637	1,20 [0,65; 2,23] p=0,5642	12,50% [-29,00%; 54,00%] p=0,5553
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4411					
Nordamerika	19/29 (65,5%)	12/28 (42,9%)	3,43 [0,96; 12,27] p=0,0707	1,54 [0,98; 2,43] p=0,0634	23,10% [0,60%; 45,50%] p=0,0443
Europa	37/59 (62,7%)	29/57 (50,9%)	1,73 [0,74; 4,05] p=0,2087	1,22 [0,90; 1,65] p=0,2012	11,50% [-6,30%; 29,20%] p=0,2050

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	15/26 (57,7%)	16/27 (59,3%)	1,01 [0,30; 3,39] p=0,9836	1,00 [0,61; 1,65] p=0,9844	0,30% [-26,20%; 26,70%] p=0,9836
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3993					
≤ Median	41/66 (62,1%)	29/65 (44,6%)	1,43 [0,66; 3,09] p=0,3635	1,18 [0,82; 1,68] p=0,3696	8,90% [-10,10%; 28,00%] p=0,3571
> Median	30/46 (65,2%)	28/47 (59,6%)	3,20 [0,80; 12,82] p=0,0820	1,30 [0,99; 1,72] p=0,0627	19,50% [-1,10%; 40,20%] p=0,0638
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6147					
AD Mono	44/61 (72,1%)	41/65 (63,1%)	1,42 [0,65; 3,12] p=0,3753	1,12 [0,87; 1,44] p=0,3834	7,60% [-9,10%; 24,30%] p=0,3750
AD plus Augmentationstherapie	27/53 (50,9%)	16/47 (34,0%)	2,49 [0,95; 6,52] p=0,0745	1,55 [0,97; 2,48] p=0,0656	17,90% [-0,50%; 36,40%] p=0,0564
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4137					
ja	41/67 (61,2%)	30/68 (44,1%)	3,57 [1,45; 8,79] p=0,0051	1,61 [1,17; 2,22] p=0,0035	25,00% [8,90%; 41,00%] p=0,0023
nein	30/45 (66,7%)	27/44 (61,4%)	1,22 [0,44; 3,37] p=0,6923	1,07 [0,76; 1,52] p=0,6962	4,70% [-19,00%; 28,40%] p=0,6962
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3968					
ja	20/32 (62,5%)	13/31 (41,9%)	2,84 [0,81; 9,93] p=0,0843	1,90 [0,91; 3,98] p=0,0896	31,00% [-2,70%; 64,70%] p=0,0718
nein	51/82 (62,2%)	44/81 (54,3%)	1,18 [0,57; 2,46] p=0,6597	1,06 [0,81; 1,40] p=0,6620	3,50% [-12,30%; 19,40%] p=0,6597

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-249: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	55/114 (48,2%)	61/112 (54,5%)	0,81 [0,46; 1,44] p=0,4696	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4739	-4,80% [-17,80%; 8,30%] p=0,4744
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0552					
männlich	28/48 (58,3%)	19/39 (48,7%)	1,75 [0,60; 5,07] p=0,2820	1,26 [0,84; 1,89] p=0,2621	13,50% [-11,20%; 38,20%] p=0,2847
weiblich	27/66 (40,9%)	42/73 (57,5%)	0,37 [0,16; 0,84] p=0,0157	0,65 [0,46; 0,94] p=0,0202	-20,70% [-37,00%; -4,40%] p=0,0129
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8672					
18-34 Jahre	21/44 (47,7%)	25/47 (53,2%)	1,02 [0,36; 2,91] p=0,9673	1,01 [0,66; 1,54] p=0,9663	0,50% [-22,00%; 23,00%] p=0,9666
35-54 Jahre	23/45 (51,1%)	29/53 (54,7%)	1,61 [0,61; 4,25] p=0,3441	1,26 [0,77; 2,07] p=0,3513	12,10% [-12,10%; 36,20%] p=0,3272
55+ Jahre	11/25 (44,0%)	7/12 (58,3%)	0,20 [0,01; 2,69] p=0,2733	0,60 [0,25; 1,44] p=0,2533	-25,00% [-63,70%; 13,70%] p=0,2059
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6661					
Nordamerika	12/29 (41,4%)	12/28 (42,9%)	0,99 [0,34; 2,91] p=0,9877	1,00 [0,54; 1,84] p=0,9875	-0,20% [-25,90%; 25,40%] p=0,9875
Europa	31/59 (52,5%)	32/57 (56,1%)	0,85 [0,39; 1,86] p=0,6739	0,93 [0,66; 1,30] p=0,6741	-4,00% [-23,10%; 15,00%] p=0,6784

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	12/26 (46,2%)	17/27 (63,0%)	0,54 [0,14; 2,02] p=0,3393	0,81 [0,51; 1,29] p=0,3718	-11,60% [-36,30%; 13,00%] p=0,3544
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4152					
≤ Median	33/66 (50,0%)	33/65 (50,8%)	0,89 [0,41; 1,91] p=0,7545	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7494	-3,00% [-21,90%; 15,90%] p=0,7565
> Median	22/46 (47,8%)	28/47 (59,6%)	0,78 [0,22; 2,75] p=0,6913	0,94 [0,69; 1,26] p=0,6648	-4,10% [-24,50%; 16,30%] p=0,6951
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9616					
AD Mono	33/61 (54,1%)	39/65 (60,0%)	0,87 [0,40; 1,87] p=0,7147	0,95 [0,71; 1,27] p=0,7154	-3,20% [-20,00%; 13,70%] p=0,7143
AD plus Augmentationstherapie	22/53 (41,5%)	22/47 (46,8%)	0,75 [0,32; 1,76] p=0,4974	0,85 [0,53; 1,37] p=0,5056	-7,00% [-27,50%; 13,60%] p=0,5080
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1483					
ja	32/67 (47,8%)	31/68 (45,6%)	1,50 [0,70; 3,19] p=0,2898	1,24 [0,84; 1,82] p=0,2766	9,80% [-8,30%; 28,00%] p=0,2876
nein	23/45 (51,1%)	30/44 (68,2%)	0,44 [0,15; 1,24] p=0,1128	0,73 [0,49; 1,08] p=0,1129	-19,30% [-42,60%; 4,00%] p=0,1038
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4692					
ja	17/32 (53,1%)	16/31 (51,6%)	1,08 [0,37; 3,13] p=0,8835	1,06 [0,46; 2,44] p=0,8887	2,70% [-35,60%; 40,90%] p=0,8917
nein	38/82 (46,3%)	45/81 (55,6%)	0,57 [0,27; 1,18] p=0,1311	0,79 [0,58; 1,08] p=0,1324	-12,40% [-28,30%; 3,50%] p=0,1272

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-250: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	37/114 (32,5%)	25/112 (22,3%)	1,47 [0,73; 2,95] p=0,2780	1,23 [0,84; 1,80] p=0,2858	5,80% [-4,80%; 16,50%] p=0,2832
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4591					
männlich	16/48 (33,3%)	7/39 (17,9%)	2,44 [0,64; 9,27] p=0,1585	1,65 [0,80; 3,42] p=0,1774	14,60% [-6,00%; 35,20%] p=0,1648
weiblich	21/66 (31,8%)	18/73 (24,7%)	1,78 [0,68; 4,71] p=0,2170	1,34 [0,84; 2,16] p=0,2233	8,50% [-5,30%; 22,40%] p=0,2275
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7037					
18-34 Jahre	12/44 (27,3%)	9/47 (19,1%)	0,90 [0,25; 3,27] p=0,8754	0,94 [0,47; 1,88] p=0,8659	-1,50% [-19,90%; 16,90%] p=0,8766
35-54 Jahre	15/45 (33,3%)	11/53 (20,8%)	1,27 [0,36; 4,55] p=0,7207	1,12 [0,62; 2,02] p=0,7085	3,50% [-15,00%; 22,00%] p=0,7127
55+ Jahre	10/25 (40,0%)	5/12 (41,7%)	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,50; 2,00] p=1,0000	0,00% [-34,60%; 34,60%] p=1,0000
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0361					
Nordamerika	17/29 (58,6%)	7/28 (25,0%)	3,91 [1,28; 11,92] p=0,0148	2,21 [1,14; 4,28] p=0,0192	32,90% [8,10%; 57,80%] p=0,0094
Europa	19/59 (32,2%)	14/57 (24,6%)	0,92 [0,29; 2,91] p=0,8922	0,97 [0,60; 1,55] p=0,8944	-0,90% [-14,00%; 12,10%] p=0,8913

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	1/26 (3,8%)	4/27 (14,8%)	0,27 [0,03; 2,55] p=0,2278	0,27 [0,03; 2,62] p=0,2605	-11,10% [-27,80%; 5,60%] p=0,1929
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9625					
≤ Median	22/66 (33,3%)	15/65 (23,1%)	1,21 [0,44; 3,30] p=0,7153	1,11 [0,65; 1,89] p=0,7138	2,70% [-11,70%; 17,20%] p=0,7102
> Median	14/46 (30,4%)	10/47 (21,3%)	4,04 [0,84; 19,47] p=0,0800	1,79 [0,94; 3,40] p=0,0754	16,40% [-1,00%; 33,90%] p=0,0654
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4067					
AD Mono	16/61 (26,2%)	14/65 (21,5%)	1,21 [0,49; 3,00] p=0,6660	1,13 [0,65; 1,97] p=0,6723	3,00% [-11,30%; 17,40%] p=0,6773
AD plus Augmentationstherapie	21/53 (39,6%)	11/47 (23,4%)	1,95 [0,64; 5,95] p=0,2496	1,35 [0,80; 2,27] p=0,2550	9,60% [-6,30%; 25,50%] p=0,2351
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8653					
ja	20/67 (29,9%)	14/68 (20,6%)	2,10 [0,74; 5,93] p=0,1770	1,46 [0,85; 2,50] p=0,1748	9,70% [-3,80%; 23,20%] p=0,1580
nein	17/45 (37,8%)	11/44 (25,0%)	1,35 [0,41; 4,48] p=0,6264	1,17 [0,61; 2,24] p=0,6320	4,90% [-15,10%; 25,00%] p=0,6282
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9575					
ja	9/32 (28,1%)	6/31 (19,4%)	2,50 [0,25; 24,79] p=0,4386	1,35 [0,63; 2,86] p=0,4403	8,00% [-10,90%; 26,80%] p=0,4068
nein	28/82 (34,1%)	19/81 (23,5%)	1,48 [0,64; 3,42] p=0,3441	1,24 [0,79; 1,94] p=0,3495	6,70% [-7,40%; 20,80%] p=0,3497

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-251: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	42/114 (36,8%)	39/112 (34,8%)	1,06 [0,55; 2,06] p=0,8557	1,03 [0,76; 1,40] p=0,8524	1,10% [-10,20%; 12,30%] p=0,8535
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8194					
männlich	19/48 (39,6%)	14/39 (35,9%)	1,29 [0,39; 4,25] p=0,6831	1,12 [0,67; 1,86] p=0,6700	4,50% [-17,10%; 26,10%] p=0,6831
weiblich	23/66 (34,8%)	25/73 (34,2%)	1,17 [0,49; 2,81] p=0,7244	1,08 [0,72; 1,62] p=0,7245	2,60% [-12,30%; 17,60%] p=0,7283
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7676					
18-34 Jahre	16/44 (36,4%)	15/47 (31,9%)	0,84 [0,27; 2,64] p=0,7773	0,90 [0,47; 1,72] p=0,7537	-3,20% [-23,70%; 17,30%] p=0,7595
35-54 Jahre	16/45 (35,6%)	18/53 (34,0%)	1,09 [0,27; 4,32] p=0,9120	1,03 [0,68; 1,55] p=0,8973	1,00% [-16,00%; 18,00%] p=0,9062
55+ Jahre	10/25 (40,0%)	6/12 (50,0%)	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,57; 1,74] p=1,0000	0,00% [-34,60%; 34,60%] p=1,0000
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4820					
Nordamerika	16/29 (55,2%)	13/28 (46,4%)	1,28 [0,47; 3,50] p=0,6240	1,14 [0,69; 1,87] p=0,6119	6,80% [-20,60%; 34,20%] p=0,6265
Europa	22/59 (37,3%)	19/57 (33,3%)	1,10 [0,35; 3,47] p=0,8815	1,03 [0,71; 1,50] p=0,8774	1,00% [-12,00%; 14,00%] p=0,8754

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	4/26 (15,4%)	7/27 (25,9%)	0,72 [0,18; 2,85] p=0,6481	0,76 [0,24; 2,47] p=0,6537	-5,50% [-28,90%; 17,80%] p=0,6421
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1903					
≤ Median	24/66 (36,4%)	27/65 (41,5%)	0,55 [0,21; 1,42] p=0,2295	0,76 [0,49; 1,18] p=0,2197	-10,00% [-25,50%; 5,60%] p=0,2092
> Median	17/46 (37,0%)	12/47 (25,5%)	3,33 [0,61; 18,17] p=0,1508	1,53 [0,88; 2,66] p=0,1351	14,20% [-3,30%; 31,70%] p=0,1128
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8286					
AD Mono	21/61 (34,4%)	22/65 (33,8%)	1,11 [0,47; 2,60] p=0,8164	1,05 [0,69; 1,62] p=0,8139	1,80% [-13,40%; 17,00%] p=0,8162
AD plus Augmentationstherapie	21/53 (39,6%)	17/47 (36,2%)	1,00 [0,35; 2,85] p=0,9941	1,00 [0,65; 1,53] p=0,9939	0,10% [-16,70%; 16,80%] p=0,9939
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6457					
ja	24/67 (35,8%)	21/68 (30,9%)	1,32 [0,55; 3,16] p=0,5430	1,15 [0,74; 1,81] p=0,5344	5,00% [-10,70%; 20,60%] p=0,5328
nein	18/45 (40,0%)	18/44 (40,9%)	0,73 [0,19; 2,81] p=0,6489	0,90 [0,56; 1,44] p=0,6558	-4,20% [-22,10%; 13,70%] p=0,6430
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3472					
ja	13/32 (40,6%)	9/31 (29,0%)	1,11 [0,31; 3,96] p=0,8735	1,07 [0,45; 2,57] p=0,8769	2,70% [-29,30%; 34,70%] p=0,8708
nein	29/82 (35,4%)	30/81 (37,0%)	0,76 [0,31; 1,86] p=0,5617	0,91 [0,66; 1,24] p=0,5312	-4,00% [-16,90%; 8,90%] p=0,5446

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-252: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	49/114 (43,0%)	45/112 (40,2%)	1,15 [0,60; 2,22] p=0,6849	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6761	2,40% [-8,90%; 13,80%] p=0,6747
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3939					
männlich	22/48 (45,8%)	14/39 (35,9%)	1,25 [0,46; 3,41] p=0,6715	1,14 [0,65; 2,02] p=0,6469	5,60% [-20,00%; 31,20%] p=0,6668
weiblich	27/66 (40,9%)	31/73 (42,5%)	1,05 [0,43; 2,55] p=0,9154	1,02 [0,74; 1,41] p=0,9120	0,80% [-14,00%; 15,60%] p=0,9151
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3269					
18-34 Jahre	21/44 (47,7%)	17/47 (36,2%)	1,43 [0,51; 3,97] p=0,5199	1,22 [0,67; 2,24] p=0,5134	8,10% [-15,00%; 31,20%] p=0,4917
35-54 Jahre	18/45 (40,0%)	21/53 (39,6%)	0,85 [0,21; 3,38] p=0,8208	0,95 [0,64; 1,42] p=0,8097	-2,00% [-19,40%; 15,30%] p=0,8171
55+ Jahre	10/25 (40,0%)	7/12 (58,3%)	NA [NA; NA] NA	1,20 [0,84; 1,72] p=0,3180	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3427					
Nordamerika	20/29 (69,0%)	14/28 (50,0%)	2,26 [0,74; 6,89] p=0,1599	1,36 [0,90; 2,06] p=0,1477	18,60% [-6,30%; 43,40%] p=0,1426
Europa	22/59 (37,3%)	23/57 (40,4%)	0,67 [0,22; 2,02] p=0,4919	0,88 [0,61; 1,25] p=0,4700	-5,20% [-19,10%; 8,70%] p=0,4627

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	7/26 (26,9%)	8/27 (29,6%)	1,00 [0,27; 3,69] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,62] p=1,0000	0,00% [-24,40%; 24,40%] p=1,0000
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9604					
≤ Median	29/66 (43,9%)	27/65 (41,5%)	0,86 [0,34; 2,17] p=0,7646	0,94 [0,65; 1,36] p=0,7508	-2,50% [-18,30%; 13,30%] p=0,7559
> Median	19/46 (41,3%)	18/47 (38,3%)	2,06 [0,40; 10,74] p=0,4381	1,18 [0,80; 1,72] p=0,4092	7,30% [-8,90%; 23,50%] p=0,3775
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5569					
AD Mono	26/61 (42,6%)	28/65 (43,1%)	0,96 [0,42; 2,20] p=0,9233	0,98 [0,68; 1,43] p=0,9221	-0,80% [-16,40%; 14,80%] p=0,9212
AD plus Augmentationstherapie	23/53 (43,4%)	17/47 (36,2%)	1,57 [0,53; 4,63] p=0,4369	1,17 [0,80; 1,72] p=0,4134	6,80% [-9,40%; 22,90%] p=0,4128
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2597					
ja	29/67 (43,3%)	23/68 (33,8%)	1,99 [0,82; 4,87] p=0,1423	1,37 [0,90; 2,08] p=0,1392	12,20% [-3,30%; 27,70%] p=0,1230
nein	20/45 (44,4%)	22/44 (50,0%)	0,43 [0,11; 1,72] p=0,2141	0,76 [0,50; 1,17] p=0,2116	-12,60% [-31,30%; 6,10%] p=0,1852
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1252					
ja	13/32 (40,6%)	7/31 (22,6%)	4,67 [0,70; 31,30] p=0,1521	1,79 [0,86; 3,72] p=0,1212	19,50% [-3,00%; 42,00%] p=0,0900
nein	36/82 (43,9%)	38/81 (46,9%)	0,57 [0,23; 1,36] p=0,2162	0,83 [0,62; 1,10] p=0,1970	-9,00% [-22,50%; 4,50%] p=0,1922

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-253: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	53/114 (46,5%)	48/112 (42,9%)	1,01 [0,55; 1,83] p=0,9803	1,00 [0,76; 1,33] p=0,9804	0,20% [-12,30%; 12,60%] p=0,9803
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9158					
männlich	20/48 (41,7%)	15/39 (38,5%)	0,63 [0,20; 1,93] p=0,4013	0,77 [0,43; 1,38] p=0,3765	-10,10% [-33,50%; 13,20%] p=0,3960
weiblich	33/66 (50,0%)	33/73 (45,2%)	1,10 [0,51; 2,35] p=0,8098	1,04 [0,75; 1,45] p=0,8068	2,10% [-15,20%; 19,30%] p=0,8137
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1799					
18-34 Jahre	22/44 (50,0%)	20/47 (42,6%)	1,50 [0,56; 4,04] p=0,4409	1,22 [0,73; 2,03] p=0,4494	9,80% [-14,00%; 33,70%] p=0,4190
35-54 Jahre	21/45 (46,7%)	20/53 (37,7%)	1,37 [0,43; 4,38] p=0,5958	1,13 [0,74; 1,73] p=0,5708	5,50% [-14,80%; 25,80%] p=0,5933
55+ Jahre	10/25 (40,0%)	8/12 (66,7%)	NA [NA; NA] p=0,3173	0,83 [0,58; 1,19] p=0,3180	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1015					
Nordamerika	20/29 (69,0%)	14/28 (50,0%)	2,06 [0,71; 5,98] p=0,1831	1,35 [0,88; 2,07] p=0,1757	18,10% [-8,00%; 44,10%] p=0,1738
Europa	20/59 (33,9%)	25/57 (43,9%)	0,41 [0,15; 1,13] p=0,0827	0,69 [0,46; 1,04] p=0,0780	-14,40% [-29,90%; 1,10%] p=0,0679

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	13/26 (50,0%)	9/27 (33,3%)	1,59 [0,48; 5,27] p=0,4354	1,34 [0,61; 2,96] p=0,4695	10,50% [-16,40%; 37,50%] p=0,4439
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5458					
≤ Median	32/66 (48,5%)	27/65 (41,5%)	0,96 [0,43; 2,13] p=0,9172	0,98 [0,63; 1,51] p=0,9187	-1,00% [-19,20%; 17,20%] p=0,9165
> Median	20/46 (43,5%)	21/47 (44,7%)	0,49 [0,10; 2,41] p=0,4138	0,86 [0,62; 1,19] p=0,3576	-7,80% [-24,60%; 9,10%] p=0,3654
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6805					
AD Mono	28/61 (45,9%)	29/65 (44,6%)	0,91 [0,42; 1,95] p=0,8000	0,95 [0,65; 1,41] p=0,8071	-2,10% [-19,10%; 14,80%] p=0,8051
AD plus Augmentationstherapie	25/53 (47,2%)	19/47 (40,4%)	1,19 [0,45; 3,10] p=0,7364	1,07 [0,72; 1,60] p=0,7243	3,20% [-15,00%; 21,50%] p=0,7267
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1346					
ja	34/67 (50,7%)	26/68 (38,2%)	1,96 [0,87; 4,44] p=0,1062	1,39 [0,92; 2,09] p=0,1144	14,40% [-2,60%; 31,40%] p=0,0959
nein	19/45 (42,2%)	22/44 (50,0%)	0,49 [0,16; 1,52] p=0,2068	0,73 [0,44; 1,19] p=0,2072	-15,10% [-37,50%; 7,30%] p=0,1866
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0510					
ja	17/32 (53,1%)	9/31 (29,0%)	2,92 [0,63; 13,52] p=0,1821	1,66 [0,81; 3,41] p=0,1687	22,10% [-6,00%; 50,30%] p=0,1235
nein	36/82 (43,9%)	39/81 (48,1%)	0,60 [0,28; 1,30] p=0,1771	0,80 [0,58; 1,11] p=0,1893	-10,30% [-25,60%; 5,10%] p=0,1890

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-254: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	60/114 (52,6%)	46/112 (41,1%)	1,71 [0,94; 3,12] p=0,0826	1,28 [0,97; 1,68] p=0,0847	11,30% [-1,20%; 23,80%] p=0,0757
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8436					
männlich	26/48 (54,2%)	16/39 (41,0%)	1,37 [0,45; 4,12] p=0,5755	1,14 [0,72; 1,81] p=0,5710	6,70% [-17,00%; 30,40%] p=0,5772
weiblich	34/66 (51,5%)	30/73 (41,1%)	1,50 [0,69; 3,29] p=0,3226	1,21 [0,84; 1,72] p=0,3044	8,90% [-8,00%; 25,70%] p=0,3022
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1090					
18-34 Jahre	19/44 (43,2%)	22/47 (46,8%)	0,75 [0,28; 2,02] p=0,5892	0,84 [0,44; 1,60] p=0,6035	-6,80% [-30,60%; 17,00%] p=0,5764
35-54 Jahre	26/45 (57,8%)	17/53 (32,1%)	4,16 [1,30; 13,27] p=0,0137	1,96 [1,14; 3,39] p=0,0155	29,10% [7,80%; 50,30%] p=0,0073
55+ Jahre	15/25 (60,0%)	7/12 (58,3%)	2,00 [0,19; 20,97] p=0,5637	1,20 [0,65; 2,23] p=0,5642	12,50% [-29,00%; 54,00%] p=0,5553
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7004					
Nordamerika	19/29 (65,5%)	14/28 (50,0%)	2,05 [0,66; 6,36] p=0,2296	1,32 [0,86; 2,02] p=0,2113	15,90% [-8,60%; 40,50%] p=0,2038
Europa	29/59 (49,2%)	20/57 (35,1%)	1,90 [0,78; 4,64] p=0,1522	1,35 [0,89; 2,06] p=0,1614	12,70% [-4,40%; 29,80%] p=0,1454

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	12/26 (46,2%)	12/27 (44,4%)	1,14 [0,35; 3,78] p=0,8246	1,07 [0,56; 2,08] p=0,8301	3,00% [-23,80%; 29,90%] p=0,8237
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9283					
≤ Median	36/66 (54,5%)	27/65 (41,5%)	1,31 [0,55; 3,16] p=0,5424	1,12 [0,78; 1,61] p=0,5518	5,20% [-11,40%; 21,80%] p=0,5403
> Median	24/46 (52,2%)	19/47 (40,4%)	2,67 [0,83; 8,62] p=0,1012	1,49 [0,97; 2,28] p=0,0700	21,50% [-1,70%; 44,60%] p=0,0696
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,2229					
AD Mono	31/61 (50,8%)	30/65 (46,2%)	1,32 [0,61; 2,87] p=0,4836	1,14 [0,79; 1,63] p=0,4813	6,20% [-10,70%; 23,00%] p=0,4732
AD plus Augmentationstherapie	29/53 (54,7%)	16/47 (34,0%)	2,53 [0,95; 6,74] p=0,0593	1,50 [0,97; 2,33] p=0,0662	18,30% [-0,10%; 36,60%] p=0,0513
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5645					
ja	35/67 (52,2%)	25/68 (36,8%)	2,58 [1,10; 6,04] p=0,0332	1,55 [1,05; 2,29] p=0,0281	19,60% [3,10%; 36,00%] p=0,0197
nein	25/45 (55,6%)	21/44 (47,7%)	1,22 [0,48; 3,12] p=0,6538	1,11 [0,67; 1,85] p=0,6902	5,50% [-20,10%; 31,00%] p=0,6755
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1392					
ja	19/32 (59,4%)	10/31 (32,3%)	4,08 [0,91; 18,24] p=0,0640	2,03 [0,97; 4,25] p=0,0613	32,70% [3,30%; 62,10%] p=0,0291
nein	41/82 (50,0%)	36/81 (44,4%)	1,11 [0,52; 2,37] p=0,7781	1,05 [0,74; 1,50] p=0,7917	2,20% [-13,20%; 17,50%] p=0,7837

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-255: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ende der Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	95/114 (83,3%)	0,16 [0,07; 0,26]	85/112 (75,9%)	0,26 [0,13; 0,46]	1,33 [0,99; 1,79] p=0,0549
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7362					
männlich	41/48 (85,4%)	0,13 [0,03; 0,33]	30/39 (76,9%)	0,33 [0,07; 0,49]	1,43 [0,89; 2,29] p=0,1425
weiblich	54/66 (81,8%)	0,23 [0,07; 0,26]	55/73 (75,3%)	0,23 [0,13; 0,49]	1,26 [0,87; 1,84] p=0,2269
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8992					
18-34 Jahre	38/44 (86,4%)	0,13 [0,07; 0,26]	37/47 (78,7%)	0,23 [0,07; 0,39]	1,25 [0,80; 1,97] p=0,3312
35-54 Jahre	35/45 (77,8%)	0,26 [0,07; 0,39]	37/53 (69,8%)	0,49 [0,13; 0,72]	1,35 [0,85; 2,15] p=0,2022
55+ Jahre	22/25 (88,0%)	0,07 [0,03; 0,33]	11/12 (91,7%)	0,10 [0,03; 0,46]	1,05 [0,51; 2,16] p=0,9037
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6587					
Nordamerika	26/29 (89,7%)	0,03 [0,03; 0,13]	24/28 (85,7%)	0,07 [0,07; 0,23]	1,51 [0,86; 2,64] p=0,1468
Europa	49/59 (83,1%)	0,23 [0,07; 0,36]	40/57 (70,2%)	0,46 [0,13; 0,72]	1,45 [0,96; 2,21] p=0,0803

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Asien	20/26 (76,9%)	0,26 [0,23; 0,49]	21/27 (77,8%)	0,39 [0,16; 0,49]	1,09 [0,59; 2,02] p=0,7740
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8941					
≤ Median	55/66 (83,3%)	0,13 [0,07; 0,26]	49/65 (75,4%)	0,16 [0,07; 0,39]	1,32 [0,90; 1,95] p=0,1571
> Median	39/46 (84,8%)	0,25 [0,07; 0,36]	36/47 (76,6%)	0,39 [0,16; 0,56]	1,32 [0,84; 2,07] p=0,2354
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5633					
AD Mono	52/61 (85,2%)	0,26 [0,07; 0,33]	51/65 (78,5%)	0,26 [0,10; 0,39]	1,25 [0,84; 1,84] p=0,2664
AD plus Augmentationstherapie	43/53 (81,1%)	0,10 [0,03; 0,26]	34/47 (72,3%)	0,33 [0,07; 0,72]	1,45 [0,92; 2,28] p=0,1069
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7305					
ja	57/67 (85,1%)	0,23 [0,07; 0,30]	50/68 (73,5%)	0,30 [0,13; 0,49]	1,42 [0,97; 2,08] p=0,0722
nein	38/45 (84,4%)	0,07 [0,03; 0,36]	35/44 (79,5%)	0,16 [0,07; 0,39]	1,29 [0,81; 2,04] p=0,2840
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5137					
ja	28/32 (87,5%)	0,23 [0,07; 0,33]	22/31 (71,0%)	0,46 [0,13; 0,72]	1,54 [0,87; 2,72] p=0,1353
nein	67/82 (81,7%)	0,16 [0,07; 0,33]	63/81 (77,8%)	0,16 [0,07; 0,39]	1,25 [0,88; 1,76] p=0,2085

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-256: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ende der Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	100/114 (87,7%)	0,16 [0,07; 0,26]	96/112 (85,7%)	0,26 [0,13; 0,46]	1,21 [0,91; 1,60] p=0,1833
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3633					
männlich	44/48 (91,7%)	0,13 [0,03; 0,33]	32/39 (82,1%)	0,33 [0,07; 0,49]	1,45 [0,92; 2,30] p=0,1086
weiblich	56/66 (84,8%)	0,23 [0,07; 0,26]	64/73 (87,7%)	0,23 [0,13; 0,49]	1,08 [0,75; 1,55] p=0,6813
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9792					
18-34 Jahre	39/44 (88,6%)	0,13 [0,07; 0,26]	41/47 (87,2%)	0,23 [0,07; 0,39]	1,15 [0,74; 1,78] p=0,5371
35-54 Jahre	39/45 (86,7%)	0,26 [0,07; 0,39]	44/53 (83,0%)	0,49 [0,13; 0,72]	1,17 [0,76; 1,80] p=0,4888
55+ Jahre	22/25 (88,0%)	0,07 [0,03; 0,33]	11/12 (91,7%)	0,10 [0,03; 0,46]	1,06 [0,51; 2,19] p=0,8771
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6970					
Nordamerika	26/29 (89,7%)	0,03 [0,03; 0,13]	25/28 (89,3%)	0,07 [0,07; 0,23]	1,47 [0,85; 2,56] p=0,1697
Europa	54/59 (91,5%)	0,20 [0,07; 0,36]	50/57 (87,7%)	0,46 [0,13; 0,72]	1,22 [0,82; 1,79] p=0,3241

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Asien	20/26 (76,9%)	0,26 [0,23; 0,49]	21/27 (77,8%)	0,39 [0,16; 0,49]	1,08 [0,58; 2,00] p=0,8079
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8147					
≤ Median	57/66 (86,4%)	0,13 [0,07; 0,26]	55/65 (84,6%)	0,16 [0,07; 0,39]	1,21 [0,83; 1,75] p=0,3230
> Median	42/46 (91,3%)	0,25 [0,07; 0,36]	41/47 (87,2%)	0,39 [0,16; 0,56]	1,14 [0,73; 1,76] p=0,5647
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8484					
AD Mono	54/61 (88,5%)	0,26 [0,07; 0,33]	56/65 (86,2%)	0,26 [0,10; 0,39]	1,20 [0,82; 1,74] p=0,3466
AD plus Augmentationstherapie	46/53 (86,8%)	0,10 [0,03; 0,26]	40/47 (85,1%)	0,33 [0,07; 0,72]	1,24 [0,81; 1,90] p=0,3200
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3036					
ja	62/67 (92,5%)	0,23 [0,07; 0,30]	54/68 (79,4%)	0,30 [0,13; 0,49]	1,39 [0,97; 2,01] p=0,0757
nein	38/45 (84,4%)	0,07 [0,03; 0,36]	42/44 (95,5%)	0,16 [0,07; 0,39]	1,05 [0,67; 1,63] p=0,8418
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5113					
ja	29/32 (90,6%)	0,23 [0,07; 0,33]	24/31 (77,4%)	0,46 [0,13; 0,72]	1,43 [0,83; 2,48] p=0,1982
nein	71/82 (86,6%)	0,16 [0,07; 0,33]	72/81 (88,9%)	0,16 [0,07; 0,39]	1,14 [0,82; 1,58] p=0,4317

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-257: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	95	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,67 (0,11)	93	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,60 (0,11)	-0,07 [-0,38; 0,23] p=0,6490	-0,06 [-0,35; 0,22]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,52 (0,12)	29	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,43 (0,13)	-0,09 [-0,44; 0,25] p=0,5871	-0,12 [-0,60; 0,35]
weiblich	54	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,72 (0,18)	64	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,64 (0,17)	-0,08 [-0,54; 0,38] p=0,7298	-0,06 [-0,42; 0,30]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,51 (0,25)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,56 (0,24)	0,06 [-0,56; 0,68] p=0,8545	0,04 [-0,41; 0,48]
35-54 Jahre	39	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,68 (0,17)	44	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,34 (0,17)	-0,34 [-0,82; 0,14] p=0,1562	-0,30 [-0,74; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	19	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,95 (0,36)	9	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	-3,67 (0,41)	0,72 [-0,48; 1,92] p=0,2142	0,47 [-0,33; 1,28]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-3,11 (0,20)	20	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,93 (0,22)	-0,17 [-0,76; 0,42] p=0,5575	-0,17 [-0,77; 0,42]
Europa	48	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,56 (0,17)	48	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,50 (0,17)	-0,06 [-0,54; 0,42] p=0,7936	-0,05 [-0,45; 0,35]
Asien	23	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,63 (0,24)	25	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,51 (0,23)	-0,12 [-0,79; 0,54] p=0,7128	-0,11 [-0,67; 0,46]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	56	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,22)	54	3,00 [0,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,16 (0,23)	-0,07 [-0,63; 0,50] p=0,8188	-0,04 [-0,41; 0,34]
> Median	38	4,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 1,00]	-3,12 (0,30)	39	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-3,00 (0,29)	-0,12 [-0,94; 0,70] p=0,7681	-0,07 [-0,51; 0,38]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	53	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,75 (0,18)	56	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,71 (0,16)	-0,04 [-0,46; 0,37] p=0,8354	-0,03 [-0,41; 0,34]
AD + Augmentation	42	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,55 (0,20)	37	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,64 (0,19)	0,09 [-0,42; 0,60] p=0,7300	0,07 [-0,37; 0,51]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	56	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,74 (0,16)	54	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,37 (0,16)	-0,37 [-0,81; 0,07] p=0,0997	-0,31 [-0,68; 0,07]
nein	38	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,48 (0,20)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,77 (0,19)	0,29 [-0,22; 0,81] p=0,2573	0,24 [-0,21; 0,69]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	4,00 [1,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-2,76 (0,26)	22	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,80 (0,32)	0,04 [-0,85; 0,92] p=0,9349	0,02 [-0,54; 0,59]
nein	68	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,65 (0,15)	71	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,60 (0,13)	-0,05 [-0,42; 0,32] p=0,7947	-0,04 [-0,37; 0,29]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-258: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	84	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,81 (0,13)	79	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,05 (0,14)	0,24 [-0,12; 0,60] p=0,1866	0,20 [-0,11; 0,51]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,87 (0,27)	24	4,00 [0,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-2,88 (0,32)	0,01 [-0,81; 0,83] p=0,9815	0,01 [-0,51; 0,52]
weiblich	47	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,74 (0,16)	55	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,14 (0,15)	0,40 [-0,04; 0,83] p=0,0750	0,35 [-0,04; 0,75]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	31	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,78 (0,27)	34	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,95 (0,25)	0,18 [-0,50; 0,86] p=0,5986	0,12 [-0,37; 0,61]
35-54 Jahre	34	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,95 (0,20)	37	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,65 (0,20)	-0,30 [-0,88; 0,29] p=0,3067	-0,25 [-0,71; 0,22]
55+ Jahre	19	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,75 (0,21)	8	4,00 [2,00; 5,00]	-4,50 [-5,00; -3,00]	-3,64 (0,27)	0,88 [0,16; 1,61] p=0,0210	0,98 [0,11; 1,86]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	18	4,00 [1,00; 6,00]	-2,50 [-6,00; 0,00]	-2,46 (0,33)	15	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-3,09 (0,35)	0,62 [-0,34; 1,59] p=0,1980	0,44 [-0,25; 1,14]
Europa	46	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,75 (0,16)	40	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,99 (0,17)	0,24 [-0,22; 0,71] p=0,3005	0,22 [-0,20; 0,65]
Asien	20	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,11 (0,25)	24	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,81 (0,23)	-0,29 [-0,98; 0,39] p=0,3943	-0,26 [-0,85; 0,34]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,69 (0,28)	44	3,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,67 (0,29)	-0,02 [-0,76; 0,72] p=0,9532	-0,01 [-0,42; 0,40]
> Median	35	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,68 (0,28)	35	4,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-3,63 (0,27)	0,95 [0,18; 1,73] p=0,0171	0,59 [0,11; 1,07]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	48	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,74 (0,18)	49	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,13 (0,17)	0,39 [-0,06; 0,83] p=0,0867	0,32 [-0,08; 0,72]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	36	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,88 (0,23)	30	4,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-2,87 (0,25)	-0,01 [-0,70; 0,68] p=0,9832	-0,01 [-0,49; 0,48]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	49	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,89 (0,19)	44	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,05 (0,20)	0,16 [-0,39; 0,72] p=0,5586	0,12 [-0,28; 0,53]
nein	35	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,93 (0,24)	35	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-3,07 (0,24)	0,14 [-0,49; 0,78] p=0,6485	0,10 [-0,37; 0,57]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	21	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,08 (0,29)	19	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-3,33 (0,33)	0,25 [-0,77; 1,27] p=0,6017	0,18 [-0,44; 0,80]
nein	63	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 3,00]	-2,70 (0,17)	60	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,96 (0,17)	0,26 [-0,20; 0,72] p=0,2706	0,19 [-0,16; 0,55]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-259: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,98 (0,12)	112	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,76 (0,11)	-0,21 [-0,52; 0,09] p=0,1720	-0,17 [-0,44; 0,09]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	45	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,10 (0,19)	39	4,00 [0,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,43 (0,18)	-0,66 [-1,14; - 0,18] p=0,0078	-0,54 [-0,98; -0,10]
weiblich	64	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,07 (0,15)	73	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,91 (0,14)	-0,16 [-0,55; 0,23] p=0,4131	-0,13 [-0,47; 0,20]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	43	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,59 (0,24)	47	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,83 (0,23)	0,24 [-0,35; 0,83] p=0,4218	0,15 [-0,26; 0,57]
35-54 Jahre	44	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,95 (0,19)	53	4,00 [0,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,63 (0,17)	-0,32 [-0,80; 0,16] p=0,1848	-0,26 [-0,66; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,57 (0,27)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,36)	-0,71 [-1,74; 0,32] p=0,1607	-0,55 [-1,27; 0,16]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	26	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,55 (0,25)	28	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,40 (0,24)	-0,15 [-0,85; 0,54] p=0,6558	-0,12 [-0,65; 0,42]
Europa	57	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,95 (0,18)	57	4,00 [0,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,51 (0,18)	-0,44 [-0,94; 0,07] p=0,0911	-0,32 [-0,69; 0,05]
Asien	26	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,55 (0,20)	27	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,68 (0,19)	0,13 [-0,42; 0,68] p=0,6437	0,13 [-0,41; 0,66]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,91 (0,19)	65	3,00 [0,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,70 (0,18)	-0,21 [-0,67; 0,26] p=0,3763	-0,14 [-0,49; 0,20]
> Median	45	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,99 (0,19)	47	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,85 (0,19)	-0,13 [-0,64; 0,38] p=0,6031	-0,10 [-0,51; 0,31]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	58	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,72 (0,16)	65	4,00 [0,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,15)	-0,04 [-0,42; 0,35] p=0,8534	-0,03 [-0,38; 0,32]
AD + Augmentation	51	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,31 (0,20)	47	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,85 (0,20)	-0,46 [-0,97; 0,06] p=0,0816	-0,32 [-0,72; 0,07]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,98 (0,16)	68	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,16)	-0,29 [-0,72; 0,14] p=0,1846	-0,22 [-0,56; 0,12]
nein	43	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,17 (0,23)	44	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,85 (0,21)	-0,32 [-0,87; 0,23] p=0,2506	-0,22 [-0,64; 0,20]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,99 (0,24)	31	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,62 (0,25)	-0,37 [-1,07; 0,32] p=0,2817	-0,27 [-0,77; 0,23]
nein	78	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,04 (0,15)	81	4,00 [0,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,80 (0,14)	-0,24 [-0,62; 0,15] p=0,2300	-0,18 [-0,49; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-260: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	111	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,25 (0,12)	112	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,18 (0,12)	-0,06 [-0,38; 0,25] p=0,6863	-0,05 [-0,31; 0,21]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	47	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,28 (0,23)	39	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,25 (0,23)	-0,03 [-0,63; 0,57] p=0,9186	-0,02 [-0,45; 0,40]
weiblich	64	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,39 (0,15)	73	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,22 (0,14)	-0,17 [-0,56; 0,22] p=0,3838	-0,14 [-0,48; 0,19]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,20 (0,24)	47	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,21 (0,24)	0,01 [-0,59; 0,61] p=0,9658	0,01 [-0,40; 0,42]
35-54 Jahre	44	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,93 (0,18)	53	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,99 (0,16)	0,06 [-0,40; 0,52] p=0,8059	0,05 [-0,35; 0,45]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	23	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,91 (0,30)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,37 (0,41)	-0,55 [-1,71; 0,61] p=0,3291	-0,37 [-1,08; 0,33]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,74 (0,28)	28	4,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,81 (0,27)	0,07 [-0,69; 0,83] p=0,8554	0,05 [-0,48; 0,58]
Europa	58	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,15 (0,19)	57	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,17 (0,20)	0,02 [-0,53; 0,57] p=0,9501	0,01 [-0,35; 0,38]
Asien	26	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,12 (0,22)	27	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,81 (0,22)	-0,31 [-0,92; 0,30] p=0,3103	-0,28 [-0,82; 0,27]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	65	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,33 (0,18)	65	3,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,18 (0,18)	-0,15 [-0,60; 0,30] p=0,5012	-0,11 [-0,45; 0,24]
> Median	45	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,27 (0,24)	47	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,22 (0,24)	-0,06 [-0,71; 0,60] p=0,8635	-0,03 [-0,44; 0,37]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	59	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,06 (0,17)	65	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,06 (0,16)	0,00 [-0,42; 0,42] p=0,9997	0,00 [-0,35; 0,35]
AD + Augmentation	52	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,54 (0,20)	47	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,33 (0,19)	-0,21 [-0,71; 0,30] p=0,4195	-0,15 [-0,54; 0,25]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,37 (0,16)	68	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,17 (0,16)	-0,19 [-0,61; 0,22] p=0,3589	-0,15 [-0,49; 0,19]
nein	44	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,15 (0,21)	44	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,30 (0,20)	0,15 [-0,37; 0,68] p=0,5637	0,11 [-0,31; 0,53]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,65 (0,23)	31	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,02 (0,24)	-0,63 [-1,29; 0,02] p=0,0576	-0,48 [-0,98; 0,02]
nein	79	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,16 (0,16)	81	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,28 (0,15)	0,12 [-0,28; 0,52] p=0,5536	0,09 [-0,22; 0,40]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-261: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,70 (0,12)	110	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,42 (0,12)	-0,28 [-0,59; 0,04] p=0,0819	-0,22 [-0,49; 0,04]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,63 (0,23)	38	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,14 (0,22)	-0,49 [-1,08; 0,09] p=0,0945	-0,34 [-0,77; 0,10]
weiblich	63	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,85 (0,16)	72	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,67 (0,15)	-0,18 [-0,60; 0,24] p=0,3928	-0,14 [-0,48; 0,20]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,57 (0,25)	45	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,27 (0,26)	-0,29 [-0,94; 0,35] p=0,3646	-0,17 [-0,58; 0,25]
35-54 Jahre	43	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,52 (0,19)	53	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,19 (0,17)	-0,33 [-0,81; 0,15] p=0,1780	-0,26 [-0,67; 0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	4,00 [0,00; 6,00]	-1,50 [-5,00; 0,00]	-2,03 (0,29)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; -1,00]	-2,00 (0,36)	-0,03 [-1,06; 1,01] p=0,9540	-0,02 [-0,72; 0,68]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,24 (0,25)	27	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,99 (0,25)	-0,24 [-0,95; 0,46] p=0,4931	-0,18 [-0,72; 0,35]
Europa	57	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,48 (0,20)	56	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,35 (0,20)	-0,13 [-0,69; 0,42] p=0,6320	-0,09 [-0,46; 0,28]
Asien	25	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,75 (0,24)	27	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,28 (0,23)	-0,47 [-1,13; 0,20] p=0,1644	-0,38 [-0,93; 0,16]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,66 (0,19)	63	3,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,32 (0,19)	-0,34 [-0,81; 0,14] p=0,1603	-0,22 [-0,57; 0,13]
> Median	45	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,71 (0,27)	47	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,62 (0,26)	-0,09 [-0,80; 0,63] p=0,8089	-0,05 [-0,46; 0,36]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	58	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,18)	64	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,44 (0,17)	-0,08 [-0,50; 0,35] p=0,7216	-0,06 [-0,41; 0,30]
AD + Augmentation	51	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,06 (0,20)	46	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,48 (0,19)	-0,58 [-1,07; - 0,09] p=0,0208	-0,43 [-0,83; -0,03]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,87 (0,17)	67	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,35 (0,16)	-0,52 [-0,97; - 0,08] p=0,0208	-0,39 [-0,73; -0,04]
nein	42	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,23)	43	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,69 (0,21)	0,08 [-0,47; 0,63] p=0,7784	0,05 [-0,37; 0,48]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,08 (0,28)	30	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,28 (0,29)	-0,80 [-1,59; - 0,01] p=0,0485	-0,50 [-1,01; 0,01]
nein	77	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,58 (0,15)	80	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,50 (0,14)	-0,08 [-0,47; 0,31] p=0,6851	-0,06 [-0,37; 0,25]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-262: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	104	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,09 (0,12)	108	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,87 (0,12)	-0,22 [-0,53; 0,09] p=0,1604	-0,18 [-0,45; 0,09]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,87 (0,22)	38	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,38 (0,20)	-0,49 [-1,04; 0,05] p=0,0754	-0,36 [-0,80; 0,08]
weiblich	61	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,21 (0,15)	70	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,16 (0,15)	-0,06 [-0,46; 0,35] p=0,7852	-0,04 [-0,39; 0,30]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	41	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,75 (0,25)	45	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,90 (0,24)	0,14 [-0,47; 0,75] p=0,6417	0,09 [-0,33; 0,51]
35-54 Jahre	43	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,92 (0,19)	51	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,59 (0,18)	-0,33 [-0,83; 0,16] p=0,1790	-0,26 [-0,67; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	20	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,68 (0,25)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,39 (0,30)	-0,29 [-1,16; 0,58] p=0,4861	-0,26 [-0,98; 0,46]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,87 (0,27)	27	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,32 (0,26)	-0,55 [-1,29; 0,20] p=0,1445	-0,40 [-0,95; 0,15]
Europa	54	4,00 [0,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,80 (0,19)	55	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,67 (0,19)	-0,13 [-0,66; 0,39] p=0,6184	-0,10 [-0,47; 0,28]
Asien	25	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,83 (0,23)	26	4,00 [2,00; 6,00]	-1,50 [-5,00; 0,00]	-1,84 (0,23)	0,02 [-0,62; 0,66] p=0,9560	0,02 [-0,53; 0,56]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	60	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,82 (0,20)	62	3,00 [0,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 2,00]	-1,65 (0,19)	-0,17 [-0,67; 0,33] p=0,4990	-0,11 [-0,47; 0,24]
> Median	43	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,23 (0,23)	46	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,14 (0,23)	-0,09 [-0,72; 0,53] p=0,7669	-0,06 [-0,47; 0,36]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	56	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,08 (0,18)	63	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,01 (0,17)	-0,07 [-0,49; 0,35] p=0,7326	-0,05 [-0,41; 0,31]
AD + Augmentation	48	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,27 (0,20)	45	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,80 (0,19)	-0,47 [-0,97; 0,03] p=0,0662	-0,35 [-0,76; 0,06]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	64	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,17 (0,16)	65	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,71 (0,16)	-0,46 [-0,90; - 0,02] p=0,0386	-0,35 [-0,70; 0,00]
nein	39	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,98 (0,20)	43	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,06 (0,18)	0,08 [-0,40; 0,55] p=0,7403	0,06 [-0,37; 0,50]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,18 (0,29)	28	4,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,78 (0,30)	-0,40 [-1,23; 0,43] p=0,3328	-0,25 [-0,77; 0,27]
nein	74	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,02 (0,15)	80	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,81 (0,14)	-0,22 [-0,59; 0,16] p=0,2553	-0,17 [-0,49; 0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-263: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	100	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,40 (0,12)	102	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,12)	-0,31 [-0,62; 0,00] p=0,0506	-0,26 [-0,54; 0,01]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,35 (0,19)	34	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,97 (0,19)	-0,38 [-0,89; 0,14] p=0,1450	-0,32 [-0,78; 0,14]
weiblich	59	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,50 (0,17)	68	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,29 (0,16)	-0,22 [-0,66; 0,22] p=0,3250	-0,16 [-0,51; 0,19]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	38	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,44 (0,26)	44	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,33 (0,26)	-0,11 [-0,78; 0,56] p=0,7441	-0,07 [-0,50; 0,37]
35-54 Jahre	41	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,32 (0,17)	47	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,81 (0,17)	-0,51 [-0,97; - 0,05] p=0,0302	-0,45 [-0,87; -0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	21	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,80 (0,22)	11	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-2,69 (0,28)	-0,11 [-0,95; 0,72] p=0,7730	-0,11 [-0,84; 0,62]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,04 (0,24)	26	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,51 (0,23)	-0,53 [-1,19; 0,13] p=0,1115	-0,45 [-1,02; 0,11]
Europa	53	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,18)	51	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,88 (0,18)	-0,22 [-0,72; 0,29] p=0,3921	-0,17 [-0,55; 0,22]
Asien	24	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,15 (0,25)	25	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,27 (0,24)	0,12 [-0,58; 0,81] p=0,7314	0,10 [-0,46; 0,66]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,20 (0,22)	58	3,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,78 (0,21)	-0,42 [-0,96; 0,13] p=0,1306	-0,26 [-0,62; 0,11]
> Median	41	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,59 (0,27)	44	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,39 (0,26)	-0,20 [-0,92; 0,51] p=0,5723	-0,12 [-0,54; 0,31]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	52	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,48 (0,17)	60	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,27 (0,16)	-0,21 [-0,62; 0,19] p=0,2985	-0,17 [-0,54; 0,20]
AD + Augmentation	48	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,33 (0,20)	42	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,99 (0,20)	-0,34 [-0,87; 0,18] p=0,1956	-0,25 [-0,67; 0,16]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	60	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,54 (0,17)	62	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,93 (0,16)	-0,60 [-1,05; - 0,15] p=0,0090	-0,46 [-0,82; -0,10]
nein	39	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,22 (0,19)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,18)	0,01 [-0,47; 0,48] p=0,9811	0,00 [-0,44; 0,45]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,64 (0,32)	26	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,84 (0,33)	-0,80 [-1,77; 0,16] p=0,0981	-0,48 [-1,02; 0,07]
nein	73	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,31 (0,14)	76	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,16 (0,13)	-0,15 [-0,51; 0,21] p=0,4100	-0,13 [-0,45; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-264: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	95	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,10 (0,12)	93	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,10 (0,11)	0,00 [-0,31; 0,31] p=0,9932	0,00 [-0,29; 0,28]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-2,19 (0,20)	29	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,16 (0,22)	-0,02 [-0,59; 0,54] p=0,9349	-0,02 [-0,49; 0,46]
weiblich	54	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,95 (0,16)	64	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,03 (0,15)	0,09 [-0,33; 0,50] p=0,6802	0,07 [-0,29; 0,43]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,12 (0,26)	40	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,07 (0,25)	-0,05 [-0,70; 0,59] p=0,8663	-0,03 [-0,48; 0,41]
35-54 Jahre	39	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,97 (0,18)	44	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,79 (0,17)	-0,18 [-0,66; 0,31] p=0,4630	-0,16 [-0,59; 0,28]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	19	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,01 (0,32)	9	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-2,65 (0,34)	0,64 [-0,39; 1,66] p=0,1994	0,48 [-0,33; 1,28]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,24 (0,24)	20	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,15 (0,26)	-0,09 [-0,79; 0,60] p=0,7912	-0,08 [-0,67; 0,52]
Europa	48	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,96 (0,19)	48	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,18 (0,19)	0,22 [-0,30; 0,75] p=0,4053	0,17 [-0,23; 0,57]
Asien	23	4,00 [3,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,05 (0,26)	25	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,64 (0,26)	-0,41 [-1,15; 0,34] p=0,2779	-0,31 [-0,88; 0,26]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	56	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,79 (0,19)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,67 (0,19)	-0,13 [-0,61; 0,35] p=0,6013	-0,09 [-0,46; 0,29]
> Median	38	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,37 (0,26)	39	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,28 (0,25)	-0,09 [-0,79; 0,61] p=0,7945	-0,06 [-0,50; 0,39]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	53	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,31 (0,18)	56	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,25 (0,16)	-0,06 [-0,48; 0,35] p=0,7600	-0,05 [-0,43; 0,32]
AD + Augmentation	42	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,75 (0,20)	37	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,95 (0,19)	0,20 [-0,33; 0,73] p=0,4504	0,16 [-0,28; 0,60]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	56	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,27 (0,16)	54	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,96 (0,17)	-0,31 [-0,76; 0,14] p=0,1735	-0,25 [-0,63; 0,12]
nein	38	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,79 (0,19)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,11 (0,18)	0,32 [-0,16; 0,79] p=0,1858	0,28 [-0,17; 0,73]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,28 (0,26)	22	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,54 (0,32)	0,26 [-0,62; 1,14] p=0,5434	0,18 [-0,38; 0,75]
nein	68	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,05 (0,15)	71	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,03 (0,14)	-0,03 [-0,41; 0,35] p=0,8861	-0,02 [-0,36; 0,31]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-265: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	84	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,31 (0,14)	79	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,40 (0,14)	0,08 [-0,30; 0,46] p=0,6696	0,06 [-0,24; 0,37]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,55 (0,26)	24	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,33 (0,30)	-0,22 [-1,00; 0,56] p=0,5713	-0,14 [-0,66; 0,37]
weiblich	47	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,21 (0,17)	55	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,28 (0,17)	0,07 [-0,41; 0,55] p=0,7630	0,06 [-0,33; 0,45]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	31	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,46 (0,29)	34	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,04 (0,27)	-0,42 [-1,15; 0,30] p=0,2445	-0,26 [-0,75; 0,23]
35-54 Jahre	34	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,41 (0,20)	37	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-2,06 (0,20)	-0,36 [-0,92; 0,21] p=0,2116	-0,30 [-0,77; 0,17]
55+ Jahre	19	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,55 (0,26)	8	4,00 [2,00; 6,00]	-3,50 [-5,00; -3,00]	-3,44 (0,32)	0,89 [0,05; 1,73] p=0,0398	0,81 [-0,05; 1,66]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	18	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,75 (0,36)	15	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,53 (0,39)	0,78 [-0,28; 1,84] p=0,1446	0,50 [-0,20; 1,20]
Europa	46	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,38 (0,18)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,65 (0,19)	0,27 [-0,24; 0,79] p=0,2911	0,23 [-0,20; 0,65]
Asien	20	4,00 [3,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,59 (0,30)	24	4,00 [3,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,28)	-0,80 [-1,62; 0,03] p=0,0592	-0,57 [-1,18; 0,03]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,22)	44	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,19 (0,23)	-0,05 [-0,64; 0,55] p=0,8772	-0,03 [-0,44; 0,38]
> Median	35	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,26 (0,27)	35	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,51 (0,26)	0,24 [-0,52; 1,01] p=0,5237	0,15 [-0,32; 0,62]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	48	4,00 [1,00; 6,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,47 (0,19)	49	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,56 (0,19)	0,09 [-0,40; 0,57] p=0,7216	0,07 [-0,33; 0,46]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	36	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,16 (0,24)	30	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,26 (0,26)	0,10 [-0,62; 0,82] p=0,7814	0,07 [-0,41; 0,55]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	49	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,57 (0,21)	44	4,00 [2,00; 6,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,44 (0,23)	-0,13 [-0,76; 0,51] p=0,6934	-0,08 [-0,49; 0,32]
nein	35	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,18 (0,23)	35	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,34 (0,22)	0,16 [-0,42; 0,74] p=0,5752	0,12 [-0,35; 0,59]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	21	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,83 (0,26)	19	4,00 [3,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-2,75 (0,30)	-0,08 [-1,01; 0,85] p=0,8616	-0,06 [-0,68; 0,56]
nein	63	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,14 (0,19)	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,32 (0,18)	0,18 [-0,32; 0,69] p=0,4693	0,13 [-0,23; 0,48]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-266: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,59 (0,09)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,55 (0,08)	-0,04 [-0,27; 0,19] p=0,7244	-0,05 [-0,31; 0,22]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	45	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,85 (0,17)	39	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,41 (0,16)	-0,44 [-0,87; - 0,01] p=0,0458	-0,40 [-0,84; 0,03]
weiblich	64	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,57 (0,11)	73	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,73 (0,10)	0,16 [-0,12; 0,43] p=0,2676	0,18 [-0,15; 0,52]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	43	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,43 (0,16)	47	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,45 (0,16)	0,02 [-0,39; 0,43] p=0,9253	0,02 [-0,40; 0,43]
35-54 Jahre	44	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,53 (0,14)	53	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,48 (0,13)	-0,05 [-0,41; 0,32] p=0,7973	-0,05 [-0,45; 0,35]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,01 (0,14)	12	4,00 [2,00; 6,00]	-0,50 [-2,00; 0,00]	-0,66 (0,18)	-0,35 [-0,88; 0,17] p=0,1711	-0,53 [-1,24; 0,19]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	26	4,00 [1,00; 6,00]	-0,50 [-3,00; 0,00]	-0,89 (0,20)	28	4,00 [2,00; 5,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,62 (0,19)	-0,27 [-0,81; 0,27] p=0,3243	-0,26 [-0,80; 0,27]
Europa	57	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,55 (0,14)	57	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,54 (0,14)	-0,01 [-0,40; 0,38] p=0,9612	-0,01 [-0,38; 0,36]
Asien	26	4,00 [3,00; 5,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,38 (0,15)	27	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,46 (0,15)	0,08 [-0,33; 0,49] p=0,7035	0,10 [-0,44; 0,64]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,48 (0,14)	65	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,53 (0,13)	0,06 [-0,30; 0,41] p=0,7514	0,05 [-0,29; 0,40]
> Median	45	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,65 (0,14)	47	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,46 (0,14)	-0,19 [-0,56; 0,18] p=0,3028	-0,20 [-0,61; 0,21]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	58	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,37 (0,11)	65	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,45 (0,10)	0,08 [-0,18; 0,35] p=0,5303	0,10 [-0,26; 0,45]
AD + Augmentation	51	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,77 (0,14)	47	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,58 (0,14)	-0,19 [-0,55; 0,17] p=0,2911	-0,20 [-0,59; 0,20]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,71 (0,10)	68	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,64 (0,10)	-0,07 [-0,34; 0,20] p=0,5998	-0,09 [-0,43; 0,25]
nein	43	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,53 (0,19)	44	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,54 (0,17)	0,01 [-0,45; 0,46] p=0,9695	0,01 [-0,41; 0,43]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,85 (0,15)	31	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 0,00]	-0,79 (0,16)	-0,07 [-0,50; 0,36] p=0,7560	-0,08 [-0,57; 0,42]
nein	78	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,51 (0,12)	81	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,51 (0,11)	0,00 [-0,30; 0,29] p=0,9814	0,00 [-0,31; 0,31]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-267: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,87 (0,09)	112	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,83 (0,09)	-0,04 [-0,28; 0,20] p=0,7550	-0,04 [-0,30; 0,22]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	47	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,95 (0,18)	39	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,80 (0,17)	-0,15 [-0,62; 0,31] p=0,5076	-0,13 [-0,56; 0,29]
weiblich	64	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,13)	73	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,12)	0,07 [-0,25; 0,40] p=0,6564	0,07 [-0,26; 0,41]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,02 (0,17)	47	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-2,00; 1,00]	-0,83 (0,17)	-0,19 [-0,61; 0,23] p=0,3624	-0,17 [-0,58; 0,24]
35-54 Jahre	44	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,60 (0,16)	53	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,71 (0,14)	0,11 [-0,29; 0,51] p=0,5814	0,11 [-0,29; 0,51]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	23	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,10 (0,28)	12	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,08 (0,36)	-0,02 [-1,08; 1,04] p=0,9704	-0,01 [-0,71; 0,68]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,23)	28	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,03 (0,23)	0,02 [-0,63; 0,67] p=0,9460	0,02 [-0,51; 0,55]
Europa	58	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,84 (0,16)	57	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,92 (0,17)	0,08 [-0,38; 0,54] p=0,7351	0,06 [-0,30; 0,43]
Asien	26	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,74 (0,17)	27	4,00 [3,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,41 (0,17)	-0,33 [-0,81; 0,15] p=0,1729	-0,37 [-0,91; 0,17]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	65	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,89 (0,12)	65	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,87 (0,12)	-0,02 [-0,33; 0,30] p=0,9235	-0,02 [-0,36; 0,33]
> Median	45	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,90 (0,20)	47	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,76 (0,20)	-0,14 [-0,67; 0,39] p=0,5936	-0,11 [-0,52; 0,30]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	59	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,82 (0,13)	65	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-0,73 (0,12)	-0,10 [-0,40; 0,21] p=0,5219	-0,10 [-0,45; 0,25]
AD + Augmentation	52	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,00 (0,16)	47	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,02 (0,15)	0,02 [-0,38; 0,42] p=0,9186	0,02 [-0,38; 0,41]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,96 (0,12)	68	4,00 [2,00; 6,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,12)	-0,09 [-0,40; 0,22] p=0,5781	-0,09 [-0,43; 0,25]
nein	44	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,78 (0,19)	44	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,18)	0,15 [-0,31; 0,61] p=0,5180	0,12 [-0,30; 0,54]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,19)	31	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,91 (0,20)	-0,42 [-0,97; 0,14] p=0,1373	-0,37 [-0,87; 0,13]
nein	79	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,12)	81	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,11)	0,17 [-0,14; 0,48] p=0,2812	0,16 [-0,15; 0,47]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-268: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,09)	110	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,03 (0,09)	-0,18 [-0,43; 0,06] p=0,1403	-0,19 [-0,46; 0,08]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,31 (0,16)	38	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,93 (0,16)	-0,38 [-0,80; 0,03] p=0,0709	-0,36 [-0,80; 0,07]
weiblich	63	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,21 (0,13)	72	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,16 (0,12)	-0,05 [-0,39; 0,30] p=0,7952	-0,04 [-0,38; 0,30]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,19)	45	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,86 (0,20)	-0,52 [-1,01; - 0,04] p=0,0352	-0,40 [-0,82; 0,02]
35-54 Jahre	43	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,99 (0,16)	53	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,97 (0,14)	-0,02 [-0,42; 0,37] p=0,9002	-0,02 [-0,43; 0,38]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,28 (0,19)	12	4,00 [2,00; 6,00]	-1,50 [-5,00; 0,00]	-1,24 (0,22)	-0,04 [-0,70; 0,62] p=0,8934	-0,05 [-0,75; 0,66]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,72 (0,22)	27	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,37 (0,22)	-0,35 [-0,97; 0,27] p=0,2608	-0,30 [-0,84; 0,23]
Europa	57	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,97 (0,16)	56	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,04 (0,17)	0,07 [-0,40; 0,53] p=0,7797	0,05 [-0,32; 0,42]
Asien	25	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,19 (0,20)	27	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,72 (0,19)	-0,47 [-1,03; 0,09] p=0,0957	-0,46 [-1,01; 0,09]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,16 (0,14)	63	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,94 (0,14)	-0,21 [-0,57; 0,14] p=0,2372	-0,19 [-0,54; 0,16]
> Median	45	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,36 (0,19)	47	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,13 (0,19)	-0,24 [-0,74; 0,27] p=0,3503	-0,19 [-0,59; 0,22]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	58	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,12 (0,14)	64	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,92 (0,14)	-0,20 [-0,55; 0,15] p=0,2681	-0,18 [-0,53; 0,18]
AD + Augmentation	51	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,36 (0,15)	46	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,09 (0,14)	-0,27 [-0,64; 0,10] p=0,1548	-0,26 [-0,66; 0,14]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,37 (0,12)	67	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,90 (0,12)	-0,47 [-0,79; - 0,15] p=0,0046	-0,48 [-0,82; -0,13]
nein	42	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,06 (0,18)	43	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,16)	0,31 [-0,11; 0,73] p=0,1489	0,28 [-0,15; 0,71]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	4,00 [1,00; 6,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,70 (0,19)	30	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,12 (0,20)	-0,58 [-1,13; - 0,03] p=0,0379	-0,53 [-1,04; -0,03]
nein	77	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,02 (0,13)	80	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,01 (0,12)	-0,01 [-0,33; 0,31] p=0,9548	-0,01 [-0,32; 0,30]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-269: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	104	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,57 (0,10)	108	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,38 (0,10)	-0,19 [-0,46; 0,08] p=0,1724	-0,18 [-0,45; 0,09]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,55 (0,18)	38	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,21 (0,17)	-0,35 [-0,80; 0,10] p=0,1279	-0,31 [-0,75; 0,13]
weiblich	61	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,57 (0,13)	70	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,49 (0,13)	-0,08 [-0,43; 0,27] p=0,6540	-0,07 [-0,42; 0,27]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	41	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,38 (0,22)	45	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,27 (0,21)	-0,11 [-0,65; 0,43] p=0,6857	-0,08 [-0,50; 0,35]
35-54 Jahre	43	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,45 (0,15)	51	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,10 (0,14)	-0,35 [-0,74; 0,05] p=0,0825	-0,34 [-0,75; 0,07]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	20	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,44 (0,21)	12	4,00 [2,00; 6,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,78 (0,24)	0,34 [-0,38; 1,06] p=0,3275	0,37 [-0,35; 1,09]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,82 (0,23)	27	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,30 (0,22)	-0,52 [-1,15; 0,11] p=0,1017	-0,45 [-1,00; 0,10]
Europa	54	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,17)	55	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,26 (0,17)	-0,12 [-0,60; 0,36] p=0,6178	-0,10 [-0,47; 0,28]
Asien	25	4,00 [3,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,47 (0,22)	26	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,34 (0,22)	-0,13 [-0,76; 0,50] p=0,6903	-0,11 [-0,66; 0,44]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	60	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,24 (0,15)	62	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,26 (0,14)	0,02 [-0,35; 0,39] p=0,9136	0,02 [-0,34; 0,37]
> Median	43	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,85 (0,20)	46	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,35 (0,20)	-0,50 [-1,03; 0,03] p=0,0648	-0,38 [-0,80; 0,04]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	56	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,70 (0,17)	63	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,16)	-0,19 [-0,59; 0,22] p=0,3638	-0,15 [-0,51; 0,22]
AD + Augmentation	48	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,14)	45	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,20 (0,14)	-0,22 [-0,58; 0,14] p=0,2232	-0,23 [-0,64; 0,18]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	64	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,61 (0,14)	65	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,31 (0,14)	-0,30 [-0,68; 0,07] p=0,1108	-0,27 [-0,62; 0,08]
nein	39	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,50 (0,20)	43	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,48 (0,17)	-0,01 [-0,47; 0,45] p=0,9560	-0,01 [-0,44; 0,42]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,87 (0,21)	28	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,55 (0,23)	-0,32 [-0,95; 0,30] p=0,2972	-0,27 [-0,79; 0,25]
nein	74	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,45 (0,13)	80	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,30 (0,12)	-0,16 [-0,48; 0,17] p=0,3471	-0,14 [-0,46; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-270: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	100	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,71 (0,11)	102	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,59 (0,11)	-0,12 [-0,42; 0,18] p=0,4259	-0,11 [-0,38; 0,17]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,80 (0,19)	34	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,85 (0,19)	0,05 [-0,46; 0,56] p=0,8389	0,04 [-0,41; 0,50]
weiblich	59	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,16)	68	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,56 (0,16)	-0,12 [-0,53; 0,29] p=0,5588	-0,10 [-0,45; 0,25]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	38	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,86 (0,25)	44	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,25)	-0,32 [-0,97; 0,32] p=0,3210	-0,20 [-0,64; 0,23]
35-54 Jahre	41	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,62 (0,16)	47	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,36 (0,16)	-0,26 [-0,70; 0,18] p=0,2469	-0,24 [-0,66; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	21	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,69 (0,25)	11	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,24 (0,30)	0,55 [-0,37; 1,47] p=0,2172	0,49 [-0,25; 1,23]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,88 (0,26)	26	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,84 (0,24)	-0,04 [-0,75; 0,67] p=0,9104	-0,03 [-0,59; 0,53]
Europa	53	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,51 (0,18)	51	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,62 (0,18)	0,11 [-0,39; 0,61] p=0,6651	0,08 [-0,30; 0,47]
Asien	24	4,00 [3,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,47 (0,25)	25	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,25)	-0,30 [-1,01; 0,41] p=0,4033	-0,24 [-0,80; 0,33]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,56 (0,18)	58	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,46 (0,17)	-0,10 [-0,54; 0,35] p=0,6683	-0,07 [-0,44; 0,29]
> Median	41	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,82 (0,24)	44	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,48 (0,23)	-0,34 [-0,97; 0,30] p=0,2922	-0,22 [-0,65; 0,21]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	52	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,93 (0,18)	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,86 (0,17)	-0,07 [-0,49; 0,36] p=0,7619	-0,05 [-0,42; 0,32]
AD + Augmentation	48	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,58 (0,17)	42	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,17)	-0,20 [-0,64; 0,23] p=0,3552	-0,18 [-0,59; 0,24]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,90 (0,16)	62	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,48 (0,16)	-0,42 [-0,84; 0,01] p=0,0562	-0,34 [-0,69; 0,02]
nein	39	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,48 (0,19)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,85 (0,18)	0,38 [-0,09; 0,84] p=0,1141	0,32 [-0,12; 0,77]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,36 (0,31)	26	4,00 [3,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,58 (0,32)	-0,78 [-1,72; 0,16] p=0,1006	-0,48 [-1,02; 0,07]
nein	73	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,52 (0,12)	76	4,00 [1,00; 6,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,56 (0,12)	0,05 [-0,27; 0,37] p=0,7683	0,05 [-0,28; 0,37]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-271: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	95	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,42 (0,11)	93	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,42 (0,11)	0,01 [-0,28; 0,30] p=0,9610	0,01 [-0,28; 0,29]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,48 (0,14)	29	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,68 (0,16)	0,21 [-0,20; 0,61] p=0,3137	0,23 [-0,25; 0,71]
weiblich	54	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,32 (0,16)	64	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,36 (0,15)	0,04 [-0,37; 0,46] p=0,8346	0,04 [-0,33; 0,40]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,13 (0,24)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,03 (0,23)	-0,10 [-0,70; 0,49] p=0,7314	-0,07 [-0,52; 0,38]
35-54 Jahre	39	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,53 (0,15)	44	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,38 (0,15)	-0,15 [-0,56; 0,25] p=0,4503	-0,16 [-0,59; 0,27]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	19	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,62 (0,32)	9	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -1,00]	-3,13 (0,39)	0,51 [-0,57; 1,60] p=0,3241	0,37 [-0,43; 1,17]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,63 (0,19)	20	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,15 (0,21)	-0,48 [-1,03; 0,08] p=0,0893	-0,51 [-1,11; 0,10]
Europa	48	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,48 (0,18)	48	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,62 (0,18)	0,14 [-0,36; 0,64] p=0,5808	0,11 [-0,29; 0,51]
Asien	23	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,12 (0,19)	25	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,09 (0,19)	-0,03 [-0,57; 0,51] p=0,9054	-0,03 [-0,60; 0,53]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	56	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,24 (0,20)	54	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,06 (0,20)	-0,19 [-0,69; 0,32] p=0,4705	-0,12 [-0,50; 0,25]
> Median	38	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,59 (0,22)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,72 (0,21)	0,12 [-0,47; 0,72] p=0,6771	0,09 [-0,35; 0,54]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	53	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,55 (0,17)	56	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,56 (0,15)	0,01 [-0,38; 0,40] p=0,9762	0,00 [-0,37; 0,38]
AD + Augmentation	42	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,22 (0,19)	37	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,37 (0,19)	0,15 [-0,35; 0,66] p=0,5480	0,13 [-0,32; 0,57]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	56	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,56 (0,16)	54	3,50 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,27 (0,16)	-0,30 [-0,74; 0,14] p=0,1833	-0,25 [-0,62; 0,13]
nein	38	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,25 (0,19)	39	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,54 (0,18)	0,28 [-0,20; 0,77] p=0,2485	0,24 [-0,20; 0,69]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,79 (0,19)	22	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,69 (0,22)	-0,10 [-0,73; 0,53] p=0,7347	-0,10 [-0,67; 0,46]
nein	68	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,26 (0,15)	71	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,35 (0,13)	0,10 [-0,27; 0,47] p=0,6012	0,08 [-0,25; 0,42]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST(nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-272: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	84	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,46 (0,13)	79	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,47 (0,14)	0,01 [-0,35; 0,37] p=0,9606	0,01 [-0,30; 0,31]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,68 (0,27)	24	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,89 (0,32)	0,21 [-0,62; 1,03] p=0,6168	0,13 [-0,39; 0,64]
weiblich	47	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,33 (0,16)	55	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,22 (0,16)	-0,11 [-0,56; 0,34] p=0,6190	-0,10 [-0,49; 0,29]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	31	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,33 (0,26)	34	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 0,00]	-2,30 (0,24)	-0,03 [-0,68; 0,63] p=0,9305	-0,02 [-0,51; 0,47]
35-54 Jahre	34	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,73 (0,20)	37	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,20 (0,20)	-0,53 [-1,12; 0,06] p=0,0785	-0,43 [-0,90; 0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	19	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,27 (0,34)	8	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -1,00]	-3,31 (0,46)	1,05 [-0,15; 2,24] p=0,0796	0,71 [-0,14; 1,56]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	18	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,32)	15	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-2,24 (0,34)	0,15 [-0,79; 1,09] p=0,7461	0,11 [-0,58; 0,80]
Europa	46	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,64 (0,17)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,74 (0,19)	0,10 [-0,40; 0,60] p=0,6990	0,08 [-0,34; 0,51]
Asien	20	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,24)	24	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-4,00; 0,00]	-2,00 (0,23)	-0,23 [-0,90; 0,45] p=0,5005	-0,20 [-0,80; 0,39]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,46 (0,24)	44	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-2,04 (0,25)	-0,42 [-1,06; 0,23] p=0,2020	-0,25 [-0,66; 0,16]
> Median	35	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,62 (0,26)	35	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,85 (0,25)	0,23 [-0,51; 0,97] p=0,5349	0,15 [-0,32; 0,62]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	48	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,60 (0,17)	49	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,51 (0,17)	-0,09 [-0,52; 0,35] p=0,6842	-0,07 [-0,47; 0,32]
AD + Augmentation	36	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,38 (0,24)	30	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,44 (0,26)	0,05 [-0,66; 0,77] p=0,8776	0,04 [-0,45; 0,52]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	49	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,67 (0,18)	44	3,50 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,54 (0,19)	-0,12 [-0,65; 0,40] p=0,6404	-0,10 [-0,51; 0,31]
nein	35	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,34 (0,26)	35	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,36 (0,25)	0,02 [-0,64; 0,68] p=0,9470	0,01 [-0,45; 0,48]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	21	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,12 (0,26)	19	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,81 (0,29)	-0,30 [-1,21; 0,60] p=0,4816	-0,24 [-0,87; 0,38]
nein	63	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,31 (0,18)	60	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,37 (0,17)	0,06 [-0,42; 0,53] p=0,8117	0,04 [-0,31; 0,40]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST(nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-273: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,28 (0,12)	112	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-0,99 (0,12)	-0,29 [-0,60; 0,02] p=0,0677	-0,23 [-0,50; 0,03]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	45	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,23)	39	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,95 (0,22)	-0,56 [-1,14; 0,03] p=0,0637	-0,37 [-0,80; 0,06]
weiblich	64	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,29 (0,16)	73	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,01 (0,15)	-0,27 [-0,68; 0,14] p=0,1886	-0,21 [-0,55; 0,12]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	43	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,80 (0,23)	47	3,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,22)	-0,12 [-0,68; 0,45] p=0,6782	-0,08 [-0,49; 0,34]
35-54 Jahre	44	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,17 (0,20)	53	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,84 (0,18)	-0,33 [-0,83; 0,17] p=0,1880	-0,25 [-0,66; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,50 (0,30)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 0,00]	-1,74 (0,43)	0,25 [-0,98; 1,47] p=0,6697	0,17 [-0,54; 0,87]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	26	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,68 (0,25)	28	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,11 (0,24)	-0,56 [-1,25; 0,12] p=0,1034	-0,44 [-0,98; 0,10]
Europa	57	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,43 (0,19)	57	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,17 (0,19)	-0,26 [-0,79; 0,27] p=0,3366	-0,18 [-0,55; 0,19]
Asien	26	3,00 [2,00; 5,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,78 (0,22)	27	3,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,68 (0,21)	-0,11 [-0,71; 0,50] p=0,7240	-0,10 [-0,63; 0,44]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,23 (0,16)	65	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,99 (0,16)	-0,24 [-0,65; 0,18] p=0,2579	-0,18 [-0,53; 0,16]
> Median	45	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,21 (0,22)	47	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,00 (0,22)	-0,22 [-0,82; 0,38] p=0,4712	-0,14 [-0,55; 0,27]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	58	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,99 (0,17)	65	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,80 (0,16)	-0,19 [-0,60; 0,22] p=0,3700	-0,14 [-0,50; 0,21]
AD + Augmentation	51	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,19)	47	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,08 (0,19)	-0,45 [-0,94; 0,04] p=0,0738	-0,33 [-0,73; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,16)	68	3,50 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,01 (0,16)	-0,32 [-0,75; 0,11] p=0,1432	-0,24 [-0,58; 0,10]
nein	43	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,28 (0,23)	44	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,14 (0,21)	-0,14 [-0,70; 0,42] p=0,6103	-0,10 [-0,52; 0,32]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,35 (0,24)	31	3,00 [2,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,24)	-0,47 [-1,15; 0,20] p=0,1632	-0,35 [-0,85; 0,15]
nein	78	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,28 (0,15)	81	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,02 (0,14)	-0,25 [-0,63; 0,12] p=0,1832	-0,20 [-0,51; 0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST(nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-274: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	111	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,46 (0,12)	112	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,33 (0,12)	-0,14 [-0,46; 0,19] p=0,4078	-0,10 [-0,37; 0,16]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	47	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,64 (0,23)	39	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,39 (0,22)	-0,24 [-0,83; 0,34] p=0,4067	-0,16 [-0,59; 0,26]
weiblich	64	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,49 (0,17)	73	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,16)	-0,12 [-0,56; 0,32] p=0,5833	-0,09 [-0,42; 0,25]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,09 (0,24)	47	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,24)	0,28 [-0,31; 0,87] p=0,3502	0,17 [-0,24; 0,59]
35-54 Jahre	44	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,37 (0,19)	53	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,08 (0,17)	-0,30 [-0,77; 0,18] p=0,2207	-0,24 [-0,64; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	23	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,68 (0,25)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 0,00]	-1,77 (0,36)	0,09 [-0,93; 1,11] p=0,8481	0,07 [-0,62; 0,77]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,59 (0,26)	28	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,56 (0,26)	-0,03 [-0,76; 0,69] p=0,9312	-0,02 [-0,55; 0,51]
Europa	58	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,59 (0,19)	57	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,49 (0,19)	-0,10 [-0,63; 0,43] p=0,7103	-0,07 [-0,43; 0,30]
Asien	26	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,24)	27	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,96 (0,24)	-0,22 [-0,90; 0,46] p=0,5191	-0,17 [-0,71; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	65	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,47 (0,18)	65	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,49 (0,18)	0,02 [-0,43; 0,47] p=0,9347	0,01 [-0,33; 0,36]
> Median	45	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,43 (0,24)	47	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,22 (0,23)	-0,21 [-0,84; 0,42] p=0,5056	-0,13 [-0,54; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	59	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,31 (0,18)	65	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,17 (0,17)	-0,13 [-0,57; 0,30] p=0,5391	-0,10 [-0,45; 0,26]
AD + Augmentation	52	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,69 (0,21)	47	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,56 (0,20)	-0,14 [-0,66; 0,39] p=0,6091	-0,09 [-0,49; 0,30]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,58 (0,17)	68	3,50 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,28 (0,17)	-0,29 [-0,75; 0,16] p=0,2019	-0,21 [-0,55; 0,13]
nein	44	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,22)	44	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,21)	0,15 [-0,38; 0,69] p=0,5698	0,11 [-0,31; 0,53]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	3,00 [2,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,68 (0,24)	31	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,21 (0,25)	-0,47 [-1,16; 0,21] p=0,1680	-0,34 [-0,84; 0,16]
nein	79	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,37 (0,16)	81	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,39 (0,15)	0,02 [-0,39; 0,43] p=0,9308	0,01 [-0,30; 0,32]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST(nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-275: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,81 (0,13)	110	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,12)	-0,34 [-0,67; - 0,01] p=0,0411	-0,26 [-0,53; 0,00]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,91 (0,22)	38	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,38 (0,22)	-0,53 [-1,10; 0,03] p=0,0648	-0,37 [-0,80; 0,06]
weiblich	63	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,86 (0,17)	72	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,16)	-0,25 [-0,68; 0,19] p=0,2679	-0,18 [-0,52; 0,16]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,49 (0,25)	45	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,15 (0,26)	-0,34 [-0,98; 0,30] p=0,2927	-0,20 [-0,61; 0,22]
35-54 Jahre	43	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,79 (0,18)	53	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,16)	-0,47 [-0,94; - 0,01] p=0,0470	-0,39 [-0,80; 0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-2,14 (0,22)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 0,00]	-1,54 (0,29)	-0,59 [-1,41; 0,22] p=0,1397	-0,57 [-1,29; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,10 (0,25)	27	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,55 (0,25)	-0,55 [-1,24; 0,15] p=0,1218	-0,42 [-0,96; 0,12]
Europa	57	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,72 (0,18)	56	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,58 (0,18)	-0,15 [-0,64; 0,35] p=0,5617	-0,11 [-0,48; 0,26]
Asien	25	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,71 (0,24)	27	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,23)	-0,38 [-1,05; 0,29] p=0,2642	-0,31 [-0,85; 0,24]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,87 (0,20)	63	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,56 (0,19)	-0,31 [-0,80; 0,17] p=0,2052	-0,20 [-0,55; 0,15]
> Median	45	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,70 (0,24)	47	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,33 (0,24)	-0,37 [-1,01; 0,27] p=0,2535	-0,23 [-0,64; 0,18]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	58	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,66 (0,16)	64	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,39 (0,15)	-0,27 [-0,66; 0,12] p=0,1685	-0,22 [-0,58; 0,14]
AD + Augmentation	51	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,94 (0,21)	46	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,57 (0,21)	-0,37 [-0,90; 0,16] p=0,1697	-0,25 [-0,65; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,17)	67	3,50 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,36 (0,16)	-0,70 [-1,14; - 0,26] p=0,0022	-0,52 [-0,86; -0,17]
nein	42	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,59 (0,23)	43	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,72 (0,21)	0,13 [-0,42; 0,68] p=0,6323	0,09 [-0,33; 0,52]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,07 (0,27)	30	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,28)	-0,65 [-1,42; 0,12] p=0,0957	-0,42 [-0,93; 0,08]
nein	77	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,70 (0,16)	80	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,54 (0,15)	-0,16 [-0,58; 0,25] p=0,4342	-0,12 [-0,43; 0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST(nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-276: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	104	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,04 (0,12)	108	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,80 (0,12)	-0,25 [-0,56; 0,07] p=0,1246	-0,20 [-0,47; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,11 (0,24)	38	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,71 (0,22)	-0,40 [-1,00; 0,20] p=0,1880	-0,27 [-0,70; 0,17]
weiblich	61	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,11 (0,16)	70	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,96 (0,15)	-0,16 [-0,57; 0,26] p=0,4595	-0,12 [-0,47; 0,22]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	41	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,27)	45	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,48 (0,26)	-0,13 [-0,79; 0,54] p=0,6998	-0,07 [-0,50; 0,35]
35-54 Jahre	43	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,95 (0,17)	51	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,74 (0,16)	-0,21 [-0,66; 0,24] p=0,3525	-0,18 [-0,59; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	20	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,28 (0,18)	12	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,37 (0,24)	0,08 [-0,59; 0,75] p=0,7918	0,10 [-0,61; 0,82]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	25	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,31 (0,28)	27	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,87 (0,26)	-0,44 [-1,20; 0,33] p=0,2555	-0,31 [-0,86; 0,24]
Europa	54	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,94 (0,18)	55	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,86 (0,17)	-0,07 [-0,56; 0,42] p=0,7713	-0,06 [-0,43; 0,32]
Asien	25	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,79 (0,24)	26	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,59 (0,24)	-0,20 [-0,87; 0,46] p=0,5396	-0,17 [-0,72; 0,38]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	60	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,90 (0,18)	62	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,73 (0,17)	-0,16 [-0,61; 0,29] p=0,4714	-0,12 [-0,47; 0,24]
> Median	43	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,03 (0,22)	46	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,76 (0,22)	-0,27 [-0,87; 0,33] p=0,3750	-0,18 [-0,60; 0,24]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	56	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,00 (0,19)	63	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,93 (0,18)	-0,07 [-0,52; 0,37] p=0,7406	-0,05 [-0,41; 0,31]
AD + Augmentation	48	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,15 (0,19)	45	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,69 (0,18)	-0,46 [-0,94; 0,01] p=0,0572	-0,36 [-0,77; 0,05]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	64	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,17 (0,17)	65	3,50 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,74 (0,17)	-0,44 [-0,89; 0,01] p=0,0554	-0,32 [-0,67; 0,02]
nein	39	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,72 (0,22)	43	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,80 (0,19)	0,08 [-0,43; 0,59] p=0,7637	0,06 [-0,38; 0,49]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,36 (0,28)	28	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,01 (0,29)	-0,36 [-1,16; 0,45] p=0,3729	-0,23 [-0,75; 0,29]
nein	74	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,94 (0,15)	80	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,74 (0,14)	-0,20 [-0,59; 0,18] p=0,3044	-0,16 [-0,47; 0,16]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST(nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-277: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] - p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	100	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,22 (0,11)	102	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,88 (0,11)	-0,34 [-0,64; - 0,04] p=0,0282	-0,30 [-0,57; -0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,28 (0,18)	34	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,05 (0,19)	-0,23 [-0,73; 0,26] p=0,3473	-0,20 [-0,66; 0,25]
weiblich	59	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,30 (0,16)	68	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,93 (0,16)	-0,37 [-0,79; 0,04] p=0,0755	-0,29 [-0,65; 0,06]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	38	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,01 (0,26)	44	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,51 (0,26)	-0,50 [-1,17; 0,16] p=0,1336	-0,30 [-0,74; 0,13]
35-54 Jahre	41	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,12 (0,16)	47	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,87 (0,16)	-0,25 [-0,69; 0,19] p=0,2653	-0,23 [-0,65; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	21	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,45 (0,26)	11	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,82 (0,36)	0,37 [-0,66; 1,40] p=0,4465	0,30 [-0,43; 1,04]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	23	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,60 (0,23)	26	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,85 (0,21)	-0,75 [-1,38; - 0,12] p=0,0200	-0,68 [-1,25; -0,10]
Europa	53	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,08 (0,17)	51	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,99 (0,17)	-0,09 [-0,56; 0,39] p=0,7188	-0,07 [-0,46; 0,31]
Asien	24	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,95 (0,23)	25	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,90 (0,23)	-0,06 [-0,72; 0,61] p=0,8626	-0,05 [-0,61; 0,51]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,16 (0,18)	58	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,63 (0,18)	-0,53 [-0,99; - 0,06] p=0,0267	-0,38 [-0,74; -0,01]
> Median	41	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,27 (0,25)	44	4,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 2,00]	-1,90 (0,24)	-0,37 [-1,04; 0,30] p=0,2749	-0,23 [-0,65; 0,20]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	52	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,30 (0,17)	60	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,94 (0,15)	-0,36 [-0,75; 0,04] p=0,0752	-0,30 [-0,67; 0,08]
AD + Augmentation	48	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,11 (0,19)	42	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,92 (0,19)	-0,19 [-0,68; 0,29] p=0,4297	-0,15 [-0,57; 0,26]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	60	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,39 (0,16)	62	3,50 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,85 (0,16)	-0,54 [-0,97; - 0,11] p=0,0152	-0,43 [-0,79; -0,07]
nein	39	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,02 (0,19)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,87 (0,18)	-0,15 [-0,63; 0,33] p=0,5283	-0,13 [-0,57; 0,31]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,69 (0,30)	26	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,72 (0,30)	-0,97 [-1,87; - 0,07] p=0,0351	-0,62 [-1,18; -0,07]
nein	73	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,10 (0,13)	76	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,92 (0,13)	-0,18 [-0,52; 0,16] p=0,2911	-0,16 [-0,48; 0,16]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST(nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-278: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	96	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,78 (0,10)	93	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,67 (0,10)	-0,12 [-0,38; 0,15] p=0,3796	-0,12 [-0,41; 0,16]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,85 (0,13)	29	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,87 (0,14)	0,02 [-0,34; 0,39] p=0,8949	0,03 [-0,44; 0,50]
weiblich	54	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,15)	64	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,66 (0,14)	-0,13 [-0,51; 0,24] p=0,4900	-0,12 [-0,48; 0,24]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,54 (0,22)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,27 (0,21)	-0,27 [-0,81; 0,28] p=0,3330	-0,20 [-0,65; 0,25]
35-54 Jahre	39	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,15)	44	2,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,61 (0,14)	-0,19 [-0,58; 0,21] p=0,3498	-0,20 [-0,63; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	20	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,12 (0,18)	9	3,00 [2,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-2,23 (0,21)	0,10 [-0,49; 0,70] p=0,7102	0,13 [-0,65; 0,92]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	25	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,01 (0,17)	20	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,65 (0,19)	-0,35 [-0,85; 0,14] p=0,1560	-0,42 [-1,01; 0,18]
Europa	49	2,50 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,87 (0,14)	48	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,88 (0,14)	0,01 [-0,39; 0,42] p=0,9475	0,01 [-0,39; 0,41]
Asien	22	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,44 (0,21)	25	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,19 (0,20)	-0,25 [-0,84; 0,35] p=0,4051	-0,24 [-0,81; 0,34]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	56	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,20)	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,30 (0,21)	-0,23 [-0,74; 0,29] p=0,3800	-0,15 [-0,52; 0,23]
> Median	39	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,06 (0,22)	39	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,01 (0,22)	-0,05 [-0,67; 0,57] p=0,8719	-0,04 [-0,48; 0,41]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	53	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,83 (0,14)	56	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,79 (0,13)	-0,04 [-0,38; 0,29] p=0,7900	-0,04 [-0,42; 0,33]
AD + Augmentation	43	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,72 (0,19)	37	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,19)	-0,08 [-0,59; 0,42] p=0,7480	-0,07 [-0,51; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	57	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,98 (0,15)	54	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,15)	-0,36 [-0,77; 0,05] p=0,0806	-0,32 [-0,70; 0,05]
nein	39	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,15)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,61 (0,14)	0,18 [-0,21; 0,56] p=0,3600	0,19 [-0,25; 0,64]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,04 (0,17)	22	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,17 (0,22)	0,12 [-0,47; 0,72] p=0,6679	0,13 [-0,43; 0,69]
nein	69	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,64 (0,13)	71	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,56 (0,12)	-0,08 [-0,40; 0,25] p=0,6273	-0,08 [-0,41; 0,25]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-279: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	82	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,66 (0,11)	79	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,75 (0,12)	0,09 [-0,22; 0,40] p=0,5520	0,09 [-0,22; 0,40]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	36	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,70 (0,17)	24	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,14 (0,21)	0,44 [-0,10; 0,97] p=0,1040	0,42 [-0,10; 0,94]
weiblich	46	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,56 (0,16)	55	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,57 (0,15)	0,01 [-0,42; 0,44] p=0,9626	0,01 [-0,38; 0,40]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	29	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,48 (0,27)	34	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,63 (0,24)	0,15 [-0,54; 0,83] p=0,6659	0,10 [-0,40; 0,60]
35-54 Jahre	34	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,94 (0,15)	37	2,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,60 (0,15)	-0,34 [-0,78; 0,10] p=0,1262	-0,37 [-0,84; 0,10]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	19	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,45 (0,30)	8	3,00 [2,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-2,24 (0,43)	0,79 [-0,29; 1,88] p=0,1365	0,60 [-0,24; 1,45]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,31)	15	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,55 (0,33)	0,11 [-0,81; 1,03] p=0,8073	0,08 [-0,61; 0,78]
Europa	46	2,50 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,85 (0,14)	40	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,06 (0,15)	0,21 [-0,20; 0,61] p=0,3150	0,22 [-0,21; 0,64]
Asien	19	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,30 (0,22)	24	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,23 (0,20)	-0,07 [-0,66; 0,51] p=0,7986	-0,08 [-0,68; 0,53]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	46	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,49 (0,22)	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,23)	-0,10 [-0,70; 0,50] p=0,7369	-0,07 [-0,48; 0,35]
> Median	35	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,86 (0,26)	35	3,00 [0,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 2,00]	-2,12 (0,26)	0,26 [-0,49; 1,00] p=0,4909	0,16 [-0,30; 0,63]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	47	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,75 (0,15)	49	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,89 (0,15)	0,13 [-0,25; 0,52] p=0,4899	0,13 [-0,27; 0,53]
AD + Augmentation	35	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,65 (0,19)	30	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,21)	-0,01 [-0,59; 0,57] p=0,9722	-0,01 [-0,50; 0,48]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	47	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,89 (0,17)	44	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,79 (0,18)	-0,10 [-0,60; 0,40] p=0,6952	-0,08 [-0,49; 0,33]
nein	35	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,50 (0,19)	35	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,59 (0,18)	0,10 [-0,39; 0,59] p=0,6858	0,09 [-0,38; 0,56]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	20	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,34 (0,35)	19	3,00 [0,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 2,00]	-1,97 (0,36)	-0,38 [-1,59; 0,84] p=0,5141	-0,24 [-0,87; 0,39]
nein	62	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,50 (0,14)	60	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,70 (0,13)	0,20 [-0,17; 0,57] p=0,2848	0,19 [-0,17; 0,54]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-280: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	110	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,77 (0,10)	111	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,61 (0,10)	-0,16 [-0,43; 0,11] p=0,2455	-0,15 [-0,41; 0,12]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,88 (0,21)	39	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,51 (0,21)	-0,37 [-0,92; 0,18] p=0,1868	-0,26 [-0,69; 0,17]
weiblich	64	3,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,79 (0,12)	72	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,70 (0,11)	-0,09 [-0,40; 0,22] p=0,5609	-0,10 [-0,43; 0,24]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	43	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,50 (0,21)	47	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,28 (0,20)	-0,22 [-0,74; 0,30] p=0,4037	-0,16 [-0,57; 0,26]
35-54 Jahre	44	3,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,66 (0,16)	52	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,68 (0,15)	0,01 [-0,40; 0,43] p=0,9554	0,01 [-0,39; 0,41]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	23	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,90 (0,20)	12	3,00 [2,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,23 (0,28)	0,33 [-0,44; 1,11] p=0,3723	0,34 [-0,37; 1,04]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,97 (0,23)	28	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,64 (0,22)	-0,34 [-0,97; 0,30] p=0,2920	-0,28 [-0,81; 0,25]
Europa	58	2,50 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,86 (0,15)	57	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,81 (0,15)	-0,05 [-0,47; 0,38] p=0,8320	-0,04 [-0,41; 0,33]
Asien	25	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,42 (0,18)	26	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,31 (0,17)	-0,11 [-0,60; 0,39] p=0,6608	-0,12 [-0,67; 0,43]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,68 (0,16)	64	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,60 (0,16)	-0,08 [-0,49; 0,32] p=0,6794	-0,07 [-0,41; 0,28]
> Median	46	3,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,95 (0,16)	47	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,80 (0,16)	-0,16 [-0,60; 0,28] p=0,4754	-0,14 [-0,55; 0,27]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	59	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,69 (0,15)	64	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,52 (0,15)	-0,17 [-0,54; 0,20] p=0,3617	-0,14 [-0,50; 0,21]
AD + Augmentation	51	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,83 (0,15)	47	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,65 (0,15)	-0,18 [-0,58; 0,22] p=0,3739	-0,17 [-0,56; 0,23]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,83 (0,14)	68	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,59 (0,14)	-0,24 [-0,61; 0,12] p=0,1904	-0,22 [-0,56; 0,12]
nein	45	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,72 (0,19)	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,60 (0,19)	-0,12 [-0,60; 0,35] p=0,6127	-0,10 [-0,51; 0,32]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,74 (0,19)	31	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,73 (0,20)	-0,01 [-0,56; 0,54] p=0,9647	-0,01 [-0,51; 0,49]
nein	80	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,81 (0,13)	80	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,63 (0,13)	-0,17 [-0,52; 0,18] p=0,3290	-0,14 [-0,46; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-281: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	110	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,87 (0,11)	111	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,89 (0,11)	0,02 [-0,28; 0,31] p=0,9102	0,01 [-0,25; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,09 (0,21)	39	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,95 (0,20)	-0,14 [-0,67; 0,39] p=0,5986	-0,10 [-0,53; 0,32]
weiblich	64	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,86 (0,15)	72	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,96 (0,14)	0,10 [-0,29; 0,49] p=0,6125	0,08 [-0,25; 0,42]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	42	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 2,00]	-0,79 (0,25)	46	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,66 (0,24)	-0,13 [-0,75; 0,49] p=0,6825	-0,08 [-0,50; 0,34]
35-54 Jahre	44	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,74 (0,17)	53	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,85 (0,15)	0,12 [-0,31; 0,54] p=0,5834	0,10 [-0,30; 0,50]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	24	3,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	-0,78 (0,12)	12	3,00 [2,00; 4,00]	-2,50 [-4,00; 0,00]	-0,89 (0,17)	0,11 [-0,35; 0,56] p=0,6286	0,18 [-0,52; 0,87]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,16 (0,25)	27	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,25)	-0,30 [-1,00; 0,40] p=0,3934	-0,23 [-0,76; 0,31]
Europa	58	2,50 [0,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	-0,92 (0,15)	57	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,14 (0,15)	0,22 [-0,20; 0,65] p=0,3037	0,19 [-0,17; 0,56]
Asien	25	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,58 (0,23)	27	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,59 (0,22)	0,01 [-0,61; 0,63] p=0,9730	0,01 [-0,54; 0,55]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	64	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,16)	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,16)	0,07 [-0,34; 0,48] p=0,7253	0,06 [-0,29; 0,40]
> Median	45	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,11 (0,23)	47	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,96 (0,23)	-0,15 [-0,77; 0,46] p=0,6263	-0,10 [-0,51; 0,31]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	59	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,83 (0,17)	64	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,79 (0,17)	-0,05 [-0,47; 0,37] p=0,8213	-0,04 [-0,39; 0,32]
AD + Augmentation	51	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,01 (0,17)	47	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,17)	0,14 [-0,31; 0,59] p=0,5318	0,12 [-0,28; 0,51]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	3,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	-1,11 (0,15)	67	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,89 (0,15)	-0,22 [-0,63; 0,19] p=0,2848	-0,18 [-0,52; 0,16]
nein	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,63 (0,20)	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,83 (0,19)	0,20 [-0,29; 0,69] p=0,4121	0,15 [-0,26; 0,57]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,27)	30	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,07 (0,28)	-0,14 [-0,94; 0,65] p=0,7137	-0,09 [-0,59; 0,41]
nein	79	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,77 (0,14)	81	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,00 (0,13)	0,23 [-0,13; 0,58] p=0,2096	0,19 [-0,13; 0,50]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-282: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	108	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,24 (0,10)	110	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,97 (0,10)	-0,27 [-0,54; 0,00] p=0,0499	-0,25 [-0,52; 0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,30 (0,19)	38	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,90 (0,18)	-0,40 [-0,89; 0,09] p=0,1052	-0,33 [-0,76; 0,11]
weiblich	62	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,14)	72	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,08 (0,13)	-0,24 [-0,60; 0,11] p=0,1702	-0,22 [-0,56; 0,12]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	42	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-0,96 (0,23)	45	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,67 (0,22)	-0,30 [-0,85; 0,26] p=0,2874	-0,20 [-0,62; 0,22]
35-54 Jahre	43	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,16 (0,16)	53	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,93 (0,14)	-0,23 [-0,62; 0,17] p=0,2503	-0,22 [-0,63; 0,18]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	23	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,49 (0,18)	12	3,00 [2,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,23 (0,23)	-0,26 [-0,90; 0,37] p=0,3914	-0,31 [-1,01; 0,40]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,22)	27	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,91 (0,22)	-0,62 [-1,23; 0,00] p=0,0487	-0,53 [-1,07; 0,01]
Europa	56	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,17 (0,15)	56	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,12 (0,15)	-0,04 [-0,45; 0,36] p=0,8282	-0,04 [-0,41; 0,33]
Asien	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,17 (0,22)	27	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,85 (0,21)	-0,32 [-0,93; 0,29] p=0,3020	-0,28 [-0,84; 0,27]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	62	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,19 (0,18)	63	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,89 (0,17)	-0,29 [-0,73; 0,14] p=0,1864	-0,21 [-0,56; 0,14]
> Median	45	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,34 (0,19)	47	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,11 (0,19)	-0,23 [-0,74; 0,29] p=0,3790	-0,17 [-0,58; 0,24]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	58	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,16 (0,15)	64	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,03 (0,14)	-0,13 [-0,49; 0,23] p=0,4819	-0,11 [-0,47; 0,24]
AD + Augmentation	50	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,40 (0,16)	46	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,15)	-0,39 [-0,79; 0,02] p=0,0619	-0,35 [-0,76; 0,05]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,45 (0,15)	67	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,99 (0,15)	-0,45 [-0,84; - 0,06] p=0,0237	-0,38 [-0,72; -0,03]
nein	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,00 (0,17)	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,16)	-0,02 [-0,43; 0,39] p=0,9245	-0,02 [-0,44; 0,40]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,24)	30	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,04 (0,25)	-0,47 [-1,18; 0,23] p=0,1823	-0,34 [-0,85; 0,17]
nein	77	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,08 (0,13)	80	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,01 (0,12)	-0,07 [-0,40; 0,25] p=0,6656	-0,06 [-0,38; 0,25]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-283: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	104	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,10)	108	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,27 (0,10)	-0,26 [-0,52; 0,01] p=0,0549	-0,25 [-0,52; 0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,60 (0,19)	38	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,17)	-0,27 [-0,74; 0,20] p=0,2591	-0,23 [-0,67; 0,21]
weiblich	61	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,14)	70	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,13)	-0,29 [-0,65; 0,07] p=0,1165	-0,26 [-0,60; 0,09]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,23)	45	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,06 (0,22)	-0,26 [-0,83; 0,32] p=0,3743	-0,17 [-0,60; 0,25]
35-54 Jahre	43	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,47 (0,14)	51	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,17 (0,13)	-0,29 [-0,65; 0,06] p=0,1019	-0,32 [-0,73; 0,09]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	21	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,93 (0,13)	12	3,00 [2,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-1,87 (0,16)	-0,06 [-0,51; 0,39] p=0,7640	-0,11 [-0,82; 0,60]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	26	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,85 (0,23)	27	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,39 (0,22)	-0,45 [-1,09; 0,18] p=0,1582	-0,38 [-0,93; 0,16]
Europa	54	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,14)	55	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,42 (0,14)	-0,02 [-0,41; 0,37] p=0,9281	-0,02 [-0,39; 0,36]
Asien	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,20)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,03 (0,20)	-0,28 [-0,85; 0,28] p=0,3159	-0,28 [-0,84; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	59	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,48 (0,19)	62	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,19 (0,17)	-0,29 [-0,75; 0,17] p=0,2161	-0,20 [-0,56; 0,15]
> Median	44	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,59 (0,21)	46	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,31 (0,21)	-0,29 [-0,86; 0,28] p=0,3183	-0,20 [-0,61; 0,21]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	56	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,40 (0,15)	63	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,34 (0,15)	-0,06 [-0,43; 0,31] p=0,7337	-0,05 [-0,41; 0,31]
AD + Augmentation	48	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,73 (0,15)	45	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,27 (0,15)	-0,46 [-0,86; - 0,06] p=0,0240	-0,44 [-0,85; -0,03]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	64	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,77 (0,14)	65	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,14)	-0,56 [-0,94; - 0,17] p=0,0047	-0,49 [-0,84; -0,13]
nein	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,11 (0,16)	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,21 (0,15)	0,11 [-0,28; 0,50] p=0,5830	0,11 [-0,33; 0,54]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	29	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,94 (0,26)	28	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,37 (0,27)	-0,57 [-1,32; 0,19] p=0,1347	-0,40 [-0,92; 0,13]
nein	75	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,41 (0,12)	80	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,27 (0,11)	-0,14 [-0,46; 0,17] p=0,3688	-0,14 [-0,45; 0,18]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-284: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	100	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,61 (0,09)	103	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,09)	-0,17 [-0,42; 0,07] p=0,1595	-0,19 [-0,46; 0,09]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,14)	35	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,66 (0,13)	-0,02 [-0,38; 0,35] p=0,9160	-0,02 [-0,47; 0,43]
weiblich	59	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,13)	68	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,13)	-0,24 [-0,59; 0,10] p=0,1685	-0,23 [-0,58; 0,12]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,34 (0,21)	45	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,27 (0,20)	-0,07 [-0,60; 0,46] p=0,7940	-0,05 [-0,49; 0,38]
35-54 Jahre	41	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,63 (0,13)	47	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,39 (0,13)	-0,24 [-0,58; 0,11] p=0,1783	-0,28 [-0,70; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,86 (0,16)	11	3,00 [2,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,02 (0,20)	0,15 [-0,43; 0,73] p=0,5863	0,20 [-0,52; 0,93]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,89 (0,20)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,19)	-0,27 [-0,83; 0,28] p=0,3292	-0,27 [-0,83; 0,28]
Europa	53	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,54 (0,13)	51	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,14)	-0,01 [-0,38; 0,37] p=0,9612	-0,01 [-0,39; 0,37]
Asien	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,36 (0,20)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,24 (0,19)	-0,12 [-0,66; 0,43] p=0,6703	-0,12 [-0,68; 0,44]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	57	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,49 (0,18)	59	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,21 (0,18)	-0,28 [-0,74; 0,19] p=0,2392	-0,20 [-0,56; 0,17]
> Median	42	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,84 (0,21)	44	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,54 (0,21)	-0,30 [-0,86; 0,26] p=0,2878	-0,22 [-0,64; 0,20]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	52	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,55 (0,14)	61	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,55 (0,12)	0,01 [-0,31; 0,32] p=0,9713	0,01 [-0,36; 0,38]
AD + Augmentation	48	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,65 (0,16)	42	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,40 (0,16)	-0,25 [-0,66; 0,17] p=0,2338	-0,23 [-0,65; 0,18]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	60	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,79 (0,13)	63	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,47 (0,13)	-0,32 [-0,68; 0,03] p=0,0727	-0,31 [-0,67; 0,04]
nein	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,45 (0,15)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,41 (0,14)	-0,04 [-0,42; 0,33] p=0,8109	-0,05 [-0,49; 0,39]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	26	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,93 (0,24)	27	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,45 (0,24)	-0,48 [-1,19; 0,23] p=0,1749	-0,38 [-0,93; 0,16]
nein	74	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,52 (0,11)	76	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,49 (0,11)	-0,02 [-0,31; 0,26] p=0,8625	-0,03 [-0,35; 0,29]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-285: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	96	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,65 (0,09)	93	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,09)	-0,14 [-0,37; 0,09] p=0,2180	-0,17 [-0,46; 0,11]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,65 (0,14)	29	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,53 (0,15)	-0,12 [-0,52; 0,28] p=0,5491	-0,14 [-0,61; 0,34]
weiblich	54	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,74 (0,11)	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,49 (0,10)	-0,24 [-0,53; 0,05] p=0,0998	-0,29 [-0,66; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,18)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,39 (0,17)	-0,25 [-0,70; 0,21] p=0,2757	-0,22 [-0,67; 0,22]
35-54 Jahre	39	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,51 (0,15)	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,45 (0,15)	-0,06 [-0,49; 0,37] p=0,7837	-0,06 [-0,49; 0,37]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	20	2,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,87 (0,18)	9	2,50 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; -1,00]	-1,93 (0,19)	0,07 [-0,51; 0,65] p=0,8048	0,09 [-0,70; 0,87]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	25	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,90 (0,12)	20	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-3,00; 0,00]	-1,50 (0,13)	-0,40 [-0,76; - 0,04] p=0,0288	-0,66 [-1,27; -0,06]
Europa	49	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,71 (0,12)	48	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,79 (0,12)	0,09 [-0,25; 0,42] p=0,6044	0,10 [-0,29; 0,50]
Asien	22	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,31 (0,19)	25	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,90 (0,19)	-0,41 [-0,95; 0,14] p=0,1378	-0,43 [-1,01; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	56	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,52 (0,17)	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,17)	-0,34 [-0,76; 0,08] p=0,1084	-0,27 [-0,65; 0,10]
> Median	39	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,83 (0,18)	39	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,18)	-0,19 [-0,70; 0,32] p=0,4517	-0,16 [-0,61; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	53	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,71 (0,12)	56	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,59 (0,11)	-0,13 [-0,41; 0,16] p=0,3862	-0,15 [-0,52; 0,23]
AD + Augmentation	43	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,53 (0,17)	37	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,48 (0,17)	-0,05 [-0,49; 0,40] p=0,8342	-0,04 [-0,48; 0,40]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	57	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,71 (0,13)	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,14)	-0,20 [-0,57; 0,16] p=0,2750	-0,20 [-0,57; 0,17]
nein	39	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,13)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,50 (0,13)	-0,03 [-0,38; 0,32] p=0,8523	-0,04 [-0,48; 0,40]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	27	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,93 (0,17)	22	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,82 (0,21)	-0,11 [-0,68; 0,46] p=0,7049	-0,11 [-0,68; 0,45]
nein	69	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,52 (0,11)	71	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,10)	-0,10 [-0,39; 0,18] p=0,4730	-0,12 [-0,45; 0,22]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-286: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	82	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,63 (0,10)	79	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,64 (0,10)	0,00 [-0,26; 0,27] p=0,9743	0,00 [-0,30; 0,31]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	36	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,77 (0,16)	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,92 (0,19)	0,15 [-0,33; 0,63] p=0,5285	0,16 [-0,36; 0,68]
weiblich	46	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,59 (0,13)	55	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,54 (0,12)	-0,05 [-0,40; 0,30] p=0,7808	-0,05 [-0,45; 0,34]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	29	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,66 (0,20)	34	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,69 (0,18)	0,03 [-0,47; 0,53] p=0,9079	0,03 [-0,47; 0,52]
35-54 Jahre	34	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,15)	37	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,25 (0,15)	-0,55 [-1,00; - 0,11] p=0,0156	-0,61 [-1,09; -0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	19	2,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,86 (0,20)	8	2,50 [1,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-2,32 (0,25)	0,46 [-0,23; 1,15] p=0,1687	0,55 [-0,29; 1,39]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,46 (0,20)	15	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,40 (0,21)	-0,06 [-0,65; 0,52] p=0,8307	-0,07 [-0,77; 0,62]
Europa	46	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,82 (0,11)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,01 (0,12)	0,20 [-0,14; 0,53] p=0,2449	0,25 [-0,17; 0,68]
Asien	19	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,29 (0,20)	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,02 (0,18)	-0,27 [-0,81; 0,27] p=0,3142	-0,30 [-0,91; 0,30]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	46	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,57 (0,19)	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,10 (0,20)	-0,47 [-0,99; 0,05] p=0,0744	-0,35 [-0,77; 0,06]
> Median	35	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,72 (0,20)	35	3,00 [0,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-2,04 (0,20)	0,32 [-0,24; 0,89] p=0,2557	0,27 [-0,20; 0,74]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	47	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,81 (0,13)	49	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,13)	-0,01 [-0,36; 0,33] p=0,9328	-0,02 [-0,42; 0,38]
AD + Augmentation	35	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,41 (0,15)	30	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,54 (0,16)	0,13 [-0,32; 0,59] p=0,5547	0,15 [-0,34; 0,63]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	47	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,77 (0,14)	44	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,76 (0,15)	-0,01 [-0,42; 0,40] p=0,9712	-0,01 [-0,42; 0,40]
nein	35	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,58 (0,17)	35	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,63 (0,16)	0,05 [-0,38; 0,49] p=0,8073	0,05 [-0,41; 0,52]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	20	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,18 (0,27)	19	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,88 (0,26)	-0,30 [-1,25; 0,64] p=0,5022	-0,25 [-0,88; 0,38]
nein	62	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,47 (0,12)	60	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,56 (0,12)	0,09 [-0,25; 0,43] p=0,6030	0,09 [-0,26; 0,45]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-287: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3001)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	110	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,58 (0,07)	111	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,42 (0,07)	-0,15 [-0,35; 0,04] p=0,1242	-0,20 [-0,46; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,66 (0,14)	39	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,24 (0,13)	-0,42 [-0,77; - 0,06] p=0,0213	-0,46 [-0,90; -0,03]
weiblich	64	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,53 (0,09)	72	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,47 (0,09)	-0,07 [-0,32; 0,18] p=0,5918	-0,09 [-0,42; 0,25]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	43	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,60 (0,13)	47	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,38 (0,13)	-0,21 [-0,55; 0,12] p=0,2083	-0,24 [-0,65; 0,18]
35-54 Jahre	44	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 2,00]	-0,52 (0,13)	52	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,26 (0,12)	-0,26 [-0,60; 0,08] p=0,1354	-0,30 [-0,70; 0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	23	2,00 [1,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,51 (0,15)	12	2,50 [1,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-0,95 (0,20)	0,44 [-0,14; 1,01] p=0,1288	0,59 [-0,13; 1,30]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,44 (0,16)	28	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,27 (0,15)	-0,17 [-0,61; 0,27] p=0,4467	-0,20 [-0,73; 0,33]
Europa	58	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,68 (0,13)	57	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,69 (0,14)	0,01 [-0,37; 0,39] p=0,9468	0,01 [-0,35; 0,38]
Asien	25	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,42 (0,14)	26	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-1,00; 2,00]	0,04 (0,14)	-0,45 [-0,84; - 0,06] p=0,0240	-0,64 [-1,20; -0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	63	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,57 (0,11)	64	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,32 (0,11)	-0,25 [-0,53; 0,03] p=0,0822	-0,28 [-0,63; 0,07]
> Median	46	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,66 (0,13)	47	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,54 (0,13)	-0,13 [-0,47; 0,22] p=0,4758	-0,14 [-0,55; 0,27]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	59	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,62 (0,11)	64	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,34 (0,11)	-0,29 [-0,55; - 0,02] p=0,0364	-0,34 [-0,69; 0,02]
AD + Augmentation	51	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,55 (0,11)	47	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,52 (0,11)	-0,03 [-0,32; 0,26] p=0,8129	-0,04 [-0,44; 0,35]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,61 (0,10)	68	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,54 (0,10)	-0,07 [-0,34; 0,19] p=0,5914	-0,09 [-0,43; 0,25]
nein	45	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,66 (0,14)	43	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,44 (0,14)	-0,22 [-0,57; 0,12] p=0,2023	-0,24 [-0,66; 0,18]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,61 (0,12)	31	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,52 (0,12)	-0,09 [-0,43; 0,25] p=0,5992	-0,13 [-0,63; 0,37]
nein	80	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,60 (0,10)	80	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,40 (0,09)	-0,20 [-0,46; 0,05] p=0,1137	-0,24 [-0,55; 0,08]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-288: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	110	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,74 (0,09)	111	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,50 (0,08)	-0,24 [-0,46; - 0,02] p=0,0342	-0,27 [-0,54; -0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,73 (0,16)	39	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,54 (0,16)	-0,19 [-0,60; 0,23] p=0,3688	-0,18 [-0,60; 0,25]
weiblich	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,84 (0,11)	72	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,49 (0,10)	-0,35 [-0,64; - 0,06] p=0,0178	-0,40 [-0,73; -0,06]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	42	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,80 (0,15)	46	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,48 (0,14)	-0,32 [-0,69; 0,05] p=0,0888	-0,33 [-0,75; 0,09]
35-54 Jahre	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,46 (0,14)	53	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,28 (0,13)	-0,18 [-0,55; 0,18] p=0,3237	-0,19 [-0,59; 0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	24	2,00 [1,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 0,00]	-0,61 (0,20)	12	2,50 [1,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,95 (0,26)	0,34 [-0,41; 1,09] p=0,3474	0,35 [-0,35; 1,05]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,96 (0,16)	27	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,28 (0,16)	-0,69 [-1,15; - 0,22] p=0,0044	-0,80 [-1,35; -0,24]
Europa	58	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,74 (0,14)	57	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,80 (0,14)	0,06 [-0,33; 0,46] p=0,7457	0,06 [-0,30; 0,43]
Asien	25	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,54 (0,16)	27	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,19 (0,15)	-0,35 [-0,79; 0,09] p=0,1143	-0,43 [-0,98; 0,12]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	64	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,68 (0,12)	64	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,46 (0,11)	-0,22 [-0,51; 0,07] p=0,1356	-0,24 [-0,59; 0,11]
> Median	45	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,97 (0,17)	47	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,55 (0,17)	-0,41 [-0,87; 0,05] p=0,0766	-0,35 [-0,77; 0,06]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	59	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,69 (0,13)	64	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,38 (0,12)	-0,31 [-0,62; 0,00] p=0,0471	-0,32 [-0,68; 0,04]
AD + Augmentation	51	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,86 (0,13)	47	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,64 (0,13)	-0,21 [-0,57; 0,14] p=0,2320	-0,22 [-0,62; 0,17]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,82 (0,11)	67	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,56 (0,10)	-0,25 [-0,54; 0,03] p=0,0753	-0,29 [-0,64; 0,05]
nein	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,71 (0,18)	44	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,59 (0,17)	-0,12 [-0,55; 0,32] p=0,5888	-0,10 [-0,52; 0,32]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,89 (0,16)	30	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-2,00; 1,00]	-0,59 (0,17)	-0,30 [-0,77; 0,17] p=0,2035	-0,32 [-0,83; 0,18]
nein	79	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,71 (0,11)	81	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,46 (0,11)	-0,25 [-0,54; 0,04] p=0,0958	-0,25 [-0,56; 0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-289: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	108	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,99 (0,09)	110	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,09)	-0,30 [-0,55; - 0,06] p=0,0154	-0,31 [-0,58; -0,05]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,00 (0,17)	38	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,75 (0,17)	-0,25 [-0,69; - 0,18] p=0,2446	-0,23 [-0,66; 0,20]
weiblich	62	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,05 (0,12)	72	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,66 (0,11)	-0,39 [-0,69; - 0,10] p=0,0102	-0,43 [-0,77; -0,09]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	42	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,88 (0,20)	45	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,43 (0,19)	-0,45 [-0,93; - 0,03] p=0,0660	-0,35 [-0,77; 0,07]
35-54 Jahre	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,92 (0,15)	53	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,51 (0,13)	-0,41 [-0,79; - 0,04] p=0,0321	-0,43 [-0,83; -0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	23	2,00 [1,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,97 (0,19)	12	2,50 [1,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,41 (0,22)	0,45 [-0,19; 1,08] p=0,1543	0,51 [-0,20; 1,22]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,27 (0,16)	27	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-2,00; 1,00]	-0,60 (0,17)	-0,67 [-1,14; -0,20] p=0,0061	-0,76 [-1,31; -0,21]
Europa	56	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,92 (0,13)	56	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,00 (0,13)	0,07 [-0,30; 0,44] p=0,7020	0,07 [-0,30; 0,44]
Asien	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,89 (0,20)	27	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,30 (0,20)	-0,59 [-1,15; -0,03] p=0,0394	-0,58 [-1,14; -0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	62	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,10 (0,14)	63	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,58 (0,13)	-0,51 [-0,85; -0,18] p=0,0033	-0,48 [-0,83; -0,12]
> Median	45	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,94 (0,20)	47	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,70 (0,19)	-0,25 [-0,77; 0,27] p=0,3455	-0,19 [-0,60; 0,22]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	58	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,92 (0,13)	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,63 (0,12)	-0,30 [-0,62; 0,02] p=0,0678	-0,30 [-0,65; 0,06]
AD + Augmentation	50	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,09 (0,15)	46	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 2,00]	-0,79 (0,15)	-0,30 [-0,69; 0,09] p=0,1328	-0,28 [-0,69; 0,12]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,14 (0,12)	67	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,74 (0,12)	-0,40 [-0,73; - 0,08] p=0,0160	-0,40 [-0,75; -0,06]
nein	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,70 (0,17)	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,77 (0,16)	0,07 [-0,34; 0,49] p=0,7332	0,07 [-0,36; 0,49]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,19 (0,21)	30	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,91 (0,21)	-0,28 [-0,88; 0,32] p=0,3474	-0,24 [-0,74; 0,27]
nein	77	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,91 (0,12)	80	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,63 (0,12)	-0,28 [-0,59; 0,03] p=0,0774	-0,27 [-0,58; 0,05]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-290: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	104	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,35 (0,09)	108	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,08)	-0,34 [-0,56; - 0,11] p=0,0036	-0,38 [-0,66; -0,11]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,45 (0,16)	38	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,97 (0,15)	-0,48 [-0,89; - 0,07] p=0,0239	-0,46 [-0,91; -0,02]
weiblich	61	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,42 (0,11)	70	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,09 (0,10)	-0,33 [-0,61; - 0,05] p=0,0207	-0,39 [-0,74; -0,04]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,30 (0,19)	45	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,18)	-0,44 [-0,90; 0,02] p=0,0592	-0,37 [-0,80; 0,06]
35-54 Jahre	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,20 (0,12)	51	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,87 (0,11)	-0,33 [-0,65; - 0,02] p=0,0397	-0,41 [-0,82; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	21	2,00 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,46 (0,18)	12	2,50 [1,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,75 (0,21)	0,28 [-0,35; 0,91] p=0,3550	0,34 [-0,38; 1,05]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	26	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,59 (0,16)	27	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-2,00; 1,00]	-1,01 (0,16)	-0,57 [-1,02; - 0,12] p=0,0132	-0,69 [-1,25; -0,13]
Europa	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,33 (0,12)	55	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,14 (0,12)	-0,19 [-0,53; 0,15] p=0,2621	-0,22 [-0,59; 0,16]
Asien	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,09 (0,19)	26	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 0,00]	-0,78 (0,19)	-0,32 [-0,84; 0,21] p=0,2330	-0,33 [-0,89; 0,23]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	59	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,30 (0,15)	62	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,76 (0,14)	-0,54 [-0,90; - 0,18] p=0,0037	-0,49 [-0,85; -0,13]
> Median	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,43 (0,16)	46	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,16)	-0,30 [-0,73; 0,13] p=0,1720	-0,27 [-0,69; 0,14]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	56	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,31 (0,14)	63	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,97 (0,13)	-0,34 [-0,68; - 0,01] p=0,0464	-0,32 [-0,69; 0,04]
AD + Augmentation	48	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,35 (0,13)	45	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,06 (0,13)	-0,28 [-0,62; - 0,06] p=0,1035	-0,31 [-0,72; 0,10]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,53 (0,12)	65	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,06 (0,12)	-0,48 [-0,80; - 0,15] p=0,0047	-0,48 [-0,83; -0,13]
nein	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,07 (0,14)	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,13)	-0,09 [-0,43; - 0,24] p=0,5721	-0,11 [-0,54; 0,32]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	29	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,19)	28	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,20)	-0,42 [-0,98; - 0,13] p=0,1306	-0,40 [-0,93; 0,12]
nein	75	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,27 (0,11)	80	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,91 (0,10)	-0,36 [-0,62; - 0,09] p=0,0098	-0,40 [-0,71; -0,08]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-291: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	100	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,49 (0,08)	103	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,19 (0,08)	-0,30 [-0,52; - 0,08] p=0,0084	-0,36 [-0,63; -0,08]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	41	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,14)	35	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,23 (0,14)	-0,40 [-0,78; - 0,03] p=0,0345	-0,46 [-0,92; -0,01]
weiblich	59	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,10)	68	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,19 (0,10)	-0,31 [-0,59; - 0,04] p=0,0254	-0,38 [-0,73; -0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,56 (0,18)	45	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,27 (0,18)	-0,29 [-0,76; 0,18] p=0,2223	-0,25 [-0,68; 0,19]
35-54 Jahre	41	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,52 (0,12)	47	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,01 (0,12)	-0,51 [-0,84; - 0,18] p=0,0027	-0,64 [-1,07; -0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	22	2,00 [1,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,36 (0,18)	11	2,50 [1,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; -1,00]	-1,70 (0,21)	0,34 [-0,29; 0,97] p=0,2636	0,42 [-0,31; 1,15]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,69 (0,14)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,15 (0,13)	-0,54 [-0,92; - 0,16] p=0,0064	-0,79 [-1,37; -0,22]
Europa	53	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,46 (0,12)	51	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,30 (0,12)	-0,15 [-0,49; 0,19] p=0,3729	-0,17 [-0,56; 0,21]
Asien	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,18)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,02 (0,18)	-0,10 [-0,61; 0,41] p=0,6897	-0,11 [-0,67; 0,45]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	57	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,40 (0,15)	59	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-0,87 (0,15)	-0,53 [-0,91; - 0,16] p=0,0062	-0,47 [-0,84; -0,10]
> Median	42	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,48 (0,18)	44	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 2,00]	-1,33 (0,18)	-0,15 [-0,63; 0,34] p=0,5426	-0,13 [-0,55; 0,30]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	52	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,46 (0,14)	61	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,20 (0,12)	-0,26 [-0,59; 0,06] p=0,1052	-0,27 [-0,64; 0,10]
AD + Augmentation	48	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,43 (0,13)	42	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,16 (0,13)	-0,27 [-0,61; 0,06] p=0,1083	-0,32 [-0,73; 0,10]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	60	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,67 (0,12)	63	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,22 (0,12)	-0,45 [-0,77; - 0,13] p=0,0068	-0,48 [-0,84; -0,12]
nein	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,37 (0,14)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,19 (0,14)	-0,17 [-0,54; 0,20] p=0,3602	-0,19 [-0,63; 0,25]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	26	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,78 (0,20)	27	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,47 (0,20)	-0,31 [-0,90; 0,28] p=0,2883	-0,30 [-0,84; 0,24]
nein	74	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,40 (0,10)	76	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,11 (0,10)	-0,30 [-0,57; - 0,02] p=0,0351	-0,33 [-0,65; -0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA MW (SE) Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-292: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	104	41,36 (25,39)	63,07 (1,99)	21,44 (1,99)	97	41,32 (23,89)	60,73 (2,01)	19,10 (2,01)	2,34 [-3,10; 7,79] p=0,3970	0,12 [-0,16; 0,39]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	42,57 (24,08)	60,47 (3,10)	18,84 (3,10)	31	43,46 (23,42)	62,42 (3,50)	20,79 (3,50)	-1,95 [-10,96; 7,07] p=0,6705	-0,10 [-0,56; 0,36]
weiblich	60	40,50 (26,43)	64,72 (2,55)	23,09 (2,55)	66	40,18 (24,22)	59,82 (2,44)	18,19 (2,44)	4,91 [-1,95; 11,76] p=0,1598	0,25 [-0,10; 0,60]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	40	52,36 (26,02)	56,39 (3,15)	14,76 (3,15)	42	49,91 (22,36)	55,55 (3,08)	13,92 (3,08)	0,84 [-7,51; 9,19] p=0,8428	0,04 [-0,39; 0,47]
35-54 Jahre	41	31,78 (18,94)	67,20 (3,10)	25,57 (3,10)	45	33,57 (21,74)	63,40 (2,91)	21,77 (2,91)	3,79 [-4,34; 11,93] p=0,3585	0,19 [-0,23; 0,62]
55+ Jahre	23	39,17 (27,76)	67,58 (4,23)	25,95 (4,23)	10	41,92 (28,76)	69,44 (6,04)	27,81 (6,04)	-1,86 [-16,23; 12,51] p=0,7988	-0,09 [-0,83; 0,65]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	27	51,45 (25,56)	67,39 (3,84)	25,76 (3,84)	21	52,82 (28,45)	64,16 (4,11)	22,53 (4,11)	3,23 [-7,76; 14,23] p=0,5628	0,16 [-0,41; 0,73]
Europa	53	33,60 (23,06)	65,22 (2,70)	23,59 (2,70)	50	34,47 (21,34)	63,14 (2,76)	21,51 (2,76)	2,07 [-5,48; 9,63] p=0,5891	0,11 [-0,28; 0,49]
Asien	24	47,42 (25,46)	55,71 (4,01)	14,08 (4,01)	26	43,85 (19,03)	54,25 (3,89)	12,62 (3,89)	1,46 [-9,53; 12,45] p=0,7938	0,07 [-0,48; 0,63]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	60	44,11 (24,92)	60,65 (3,01)	17,11 (3,12)	57	47,97 (22,68)	60,22 (3,02)	15,61 (3,13)	1,51 [-6,78; 9,80] p=0,7202	0,06 [-0,30; 0,43]
> Median	43	36,61 (25,33)	65,46 (3,42)	27,55 (3,57)	40	32,13 (22,64)	58,45 (3,51)	25,25 (3,65)	2,30 [-7,56; 12,17] p=0,6458	0,10 [-0,33; 0,53]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	55	44,98 (25,43)	NA (NA)	NA (NA)	59	44,05 (24,48)	NA (NA)	NA (NA)	2,42 [-4,85; 9,69] p=0,5126	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	49	37,26 (24,95)	NA (NA)	NA (NA)	38	37,55 (22,76)	NA (NA)	NA (NA)	2,45 [-5,87; 10,78] p=0,5617	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	62	43,39 (26,08)	64,27 (2,48)	22,68 (2,48)	58	43,51 (25,03)	58,22 (2,52)	16,63 (2,52)	6,04 [-0,84; 12,92] p=0,0850	0,31 [-0,05; 0,67]
nein	41	38,16 (24,55)	62,27 (3,18)	20,68 (3,18)	39	37,93 (21,85)	63,99 (3,16)	22,40 (3,16)	-1,72 [-10,31; 6,86] p=0,6923	-0,09 [-0,52; 0,35]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	48,53 (27,82)	67,93 (3,64)	26,30 (3,64)	24	45,97 (25,80)	57,18 (3,91)	15,55 (3,91)	10,75 [0,28; 21,22] p=0,0441	0,54 [-0,01; 1,09]
nein	74	38,53 (23,96)	61,00 (2,36)	19,37 (2,36)	73	39,54 (23,03)	62,02 (2,35)	20,39 (2,35)	-1,02 [-7,44; 5,40] p=0,7545	-0,05 [-0,37; 0,27]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-293: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	84	41,36 (25,39)	65,50 (2,42)	24,04 (2,42)	79	41,32 (23,89)	63,62 (2,48)	22,15 (2,48)	1,88 [-4,85; 8,62] p=0,5817	0,08 [-0,22; 0,39]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	36	42,57 (24,08)	64,84 (3,71)	23,38 (3,71)	24	43,46 (23,42)	69,23 (4,43)	27,77 (4,43)	-4,39 [-15,65; 6,86] p=0,4424	-0,20 [-0,71; 0,32]
weiblich	48	40,50 (26,43)	65,87 (3,14)	24,40 (3,14)	55	40,18 (24,22)	61,14 (2,96)	19,67 (2,96)	4,73 [-3,72; 13,18] p=0,2709	0,21 [-0,17; 0,60]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	31	52,36 (26,02)	63,56 (4,01)	22,10 (4,01)	34	49,91 (22,36)	60,92 (3,86)	19,46 (3,86)	2,64 [-8,06; 13,34] p=0,6269	0,12 [-0,37; 0,60]
35-54 Jahre	34	31,78 (18,94)	67,52 (3,88)	26,06 (3,88)	37	33,57 (21,74)	65,42 (3,69)	23,96 (3,69)	2,10 [-8,30; 12,50] p=0,6906	0,09 [-0,37; 0,56]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	19	39,17 (27,76)	65,59 (5,22)	24,12 (5,22)	8	41,92 (28,76)	65,98 (7,82)	24,51 (7,82)	-0,39 [-18,79; 18,02] p=0,9669	-0,02 [-0,84; 0,81]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	51,45 (25,56)	61,39 (5,10)	19,93 (5,10)	15	52,82 (28,45)	59,88 (5,49)	18,42 (5,49)	1,51 [-13,20; 16,21] p=0,8403	0,07 [-0,63; 0,76]
Europa	46	33,60 (23,06)	68,00 (3,30)	26,53 (3,30)	40	34,47 (21,34)	67,20 (3,46)	25,74 (3,46)	0,79 [-8,59; 10,18] p=0,8676	0,04 [-0,39; 0,46]
Asien	21	47,42 (25,46)	63,52 (4,90)	22,05 (4,90)	24	43,85 (19,03)	59,54 (4,66)	18,07 (4,66)	3,98 [-9,32; 17,29] p=0,5560	0,17 [-0,41; 0,76]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	44,11 (24,92)	64,43 (3,45)	20,76 (3,58)	44	47,97 (22,68)	60,50 (3,55)	15,52 (3,68)	5,24 [-4,55; 15,03] p=0,2921	0,21 [-0,20; 0,62]
> Median	35	36,61 (25,33)	66,07 (4,00)	28,77 (4,16)	35	32,13 (22,64)	65,09 (4,05)	31,73 (4,21)	-2,96 [-14,45; 8,53] p=0,6117	-0,12 [-0,59; 0,35]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	47	44,98 (25,43)	NA (NA)	NA (NA)	49	44,05 (24,48)	NA (NA)	NA (NA)	4,68 [-4,13; 13,50] p=0,2960	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	37	37,26 (24,95)	NA (NA)	NA (NA)	30	37,55 (22,76)	NA (NA)	NA (NA)	-1,83 [-12,31; 8,65] p=0,7307	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	48	43,39 (26,08)	66,31 (3,17)	24,89 (3,17)	44	43,51 (25,03)	62,93 (3,29)	21,51 (3,29)	3,38 [-5,61; 12,36] p=0,4593	0,15 [-0,26; 0,56]
nein	35	38,16 (24,55)	64,38 (3,88)	22,96 (3,88)	35	37,93 (21,85)	64,24 (3,86)	22,82 (3,86)	0,14 [-10,45; 10,72] p=0,9799	0,01 [-0,46; 0,47]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	22	48,53 (27,82)	66,26 (4,59)	24,80 (4,59)	19	45,97 (25,80)	67,16 (5,06)	25,70 (5,06)	-0,90 [-14,34; 12,55] p=0,8956	-0,04 [-0,65; 0,57]
nein	62	38,53 (23,96)	65,06 (2,88)	23,60 (2,88)	60	39,54 (23,03)	62,65 (2,88)	21,18 (2,88)	2,41 [-5,52; 10,35] p=0,5491	0,11 [-0,25; 0,46]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-294: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	111	41,36 (25,39)	54,36 (1,65)	12,73 (1,65)	110	41,32 (23,89)	47,95 (1,63)	6,32 (1,63)	6,40 [2,00; 10,80] p=0,0046	0,37 [0,10; 0,64]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	46	42,57 (24,08)	52,69 (2,61)	11,06 (2,61)	39	43,46 (23,42)	49,45 (2,79)	7,82 (2,79)	3,24 [-4,02; 10,51] p=0,3800	0,18 [-0,24; 0,61]
weiblich	65	40,50 (26,43)	55,42 (2,11)	13,79 (2,11)	71	40,18 (24,22)	47,04 (2,03)	5,41 (2,03)	8,38 [2,73; 14,03] p=0,0039	0,49 [0,15; 0,83]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	43	52,36 (26,02)	58,55 (2,69)	16,92 (2,69)	45	49,91 (22,36)	48,62 (2,65)	6,99 (2,65)	9,93 [2,86; 17,01] p=0,0062	0,56 [0,13; 0,98]
35-54 Jahre	44	31,78 (18,94)	51,47 (2,64)	9,84 (2,64)	53	33,57 (21,74)	45,80 (2,39)	4,17 (2,39)	5,67 [-1,04; 12,39] p=0,0972	0,32 [-0,08; 0,72]
55+ Jahre	24	39,17 (27,76)	52,25 (3,62)	10,62 (3,62)	12	41,92 (28,76)	54,97 (5,02)	13,34 (5,02)	-2,72 [-14,72; 9,28] p=0,6554	-0,15 [-0,84; 0,54]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	51,45 (25,56)	59,15 (3,34)	17,52 (3,34)	26	52,82 (28,45)	54,28 (3,39)	12,65 (3,39)	4,87 [-4,41; 14,15] p=0,3021	0,28 [-0,26; 0,82]
Europa	58	33,60 (23,06)	53,09 (2,29)	11,46 (2,29)	57	34,47 (21,34)	45,14 (2,31)	3,51 (2,31)	7,94 [1,59; 14,30] p=0,0146	0,45 [0,08; 0,82]
Asien	26	47,42 (25,46)	55,02 (3,40)	13,39 (3,40)	27	43,85 (19,03)	50,12 (3,33)	8,49 (3,33)	4,90 [-4,46; 14,26] p=0,3033	0,28 [-0,26; 0,82]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	64	44,11 (24,92)	54,71 (3,01)	11,75 (2,48)	63	47,97 (22,68)	49,71 (3,00)	5,58 (2,46)	6,17 [-0,20; 12,54] p=0,0576	0,31 [-0,04; 0,66]
> Median	46	36,61 (25,33)	52,49 (3,45)	14,46 (2,82)	47	32,13 (22,64)	42,57 (3,46)	9,17 (2,84)	5,29 [-2,35; 12,92] p=0,1738	0,27 [-0,14; 0,68]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	58	44,98 (25,43)	NA (NA)	NA (NA)	64	44,05 (24,48)	NA (NA)	NA (NA)	6,77 [0,85; 12,70] p=0,0253	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	53	37,26 (24,95)	NA (NA)	NA (NA)	46	37,55 (22,76)	NA (NA)	NA (NA)	5,83 [-0,84; 12,49] p=0,0862	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	65	43,39 (26,08)	58,29 (2,08)	16,70 (2,08)	66	43,51 (25,03)	47,12 (2,06)	5,53 (2,06)	11,17 [5,52; 16,83] p=0,0001	0,66 [0,31; 1,02]
nein	45	38,16 (24,55)	47,87 (2,64)	6,28 (2,64)	44	37,93 (21,85)	48,85 (2,61)	7,26 (2,61)	-0,98 [-7,92; 5,97] p=0,7814	-0,06 [-0,47; 0,36]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	48,53 (27,82)	62,34 (3,03)	20,71 (3,03)	30	45,97 (25,80)	47,20 (3,07)	5,57 (3,07)	15,14 [6,72; 23,55] p=0,0005	0,89 [0,36; 1,41]
nein	80	38,53 (23,96)	51,10 (1,93)	9,47 (1,93)	80	39,54 (23,03)	48,29 (1,92)	6,66 (1,92)	2,80 [-2,39; 8,00] p=0,2881	0,16 [-0,15; 0,47]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-295: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	106	41,36 (25,39)	59,47 (1,88)	17,84 (1,88)	107	41,32 (23,89)	56,62 (1,86)	14,99 (1,86)	2,85 [-2,21; 7,90] p=0,2679	0,15 [-0,12; 0,42]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	42,57 (24,08)	55,72 (2,95)	14,09 (2,95)	37	43,46 (23,42)	57,71 (3,16)	16,08 (3,16)	-1,99 [-10,27; 6,29] p=0,6362	-0,10 [-0,54; 0,34]
weiblich	63	40,50 (26,43)	61,92 (2,39)	20,29 (2,39)	70	40,18 (24,22)	55,94 (2,27)	14,31 (2,27)	5,98 [-0,41; 12,37] p=0,0664	0,31 [-0,03; 0,66]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	42	52,36 (26,02)	57,53 (3,04)	15,90 (3,04)	45	49,91 (22,36)	54,58 (2,96)	12,95 (2,96)	2,95 [-5,06; 10,97] p=0,4681	0,15 [-0,27; 0,57]
35-54 Jahre	41	31,78 (18,94)	59,82 (3,02)	18,19 (3,02)	50	33,57 (21,74)	56,55 (2,75)	14,92 (2,75)	3,27 [-4,52; 11,05] p=0,4088	0,17 [-0,25; 0,58]
55+ Jahre	23	39,17 (27,76)	62,59 (4,12)	20,96 (4,12)	12	41,92 (28,76)	64,89 (5,66)	23,26 (5,66)	-2,30 [-15,91; 11,31] p=0,7390	-0,11 [-0,81; 0,58]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	26	51,45 (25,56)	64,66 (3,75)	23,03 (3,75)	26	52,82 (28,45)	62,63 (3,76)	21,00 (3,76)	2,03 [-8,33; 12,39] p=0,6998	0,10 [-0,44; 0,65]
Europa	55	33,60 (23,06)	59,76 (2,59)	18,13 (2,59)	55	34,47 (21,34)	56,10 (2,61)	14,47 (2,61)	3,66 [-3,53; 10,85] p=0,3168	0,19 [-0,19; 0,56]
Asien	25	47,42 (25,46)	55,75 (3,84)	14,12 (3,84)	26	43,85 (19,03)	54,14 (3,77)	12,51 (3,77)	1,62 [-8,97; 12,20] p=0,7638	0,08 [-0,47; 0,63]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	59	44,11 (24,92)	58,80 (2,93)	15,53 (2,99)	61	47,97 (22,68)	57,34 (2,90)	12,76 (2,96)	2,76 [-5,11; 10,63] p=0,4898	0,12 [-0,24; 0,48]
> Median	46	36,61 (25,33)	59,14 (3,30)	21,11 (3,39)	46	32,13 (22,64)	52,96 (3,33)	19,50 (3,42)	1,61 [-7,69; 10,90] p=0,7333	0,07 [-0,34; 0,48]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	55	44,98 (25,43)	NA (NA)	NA (NA)	63	44,05 (24,48)	NA (NA)	NA (NA)	0,44 [-6,38; 7,26] p=0,8991	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	51	37,26 (24,95)	NA (NA)	NA (NA)	44	37,55 (22,76)	NA (NA)	NA (NA)	5,62 [-2,05; 13,29] p=0,1500	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	64	43,39 (26,08)	62,74 (2,38)	21,15 (2,38)	65	43,51 (25,03)	56,87 (2,36)	15,28 (2,36)	5,86 [-0,64; 12,37] p=0,0771	0,31 [-0,04; 0,65]
nein	41	38,16 (24,55)	54,69 (3,06)	13,10 (3,06)	42	37,93 (21,85)	55,87 (3,00)	14,28 (3,00)	-1,18 [-9,34; 6,97] p=0,7750	-0,06 [-0,49; 0,37]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	48,53 (27,82)	64,97 (3,43)	23,34 (3,43)	29	45,97 (25,80)	54,78 (3,52)	13,15 (3,52)	10,19 [0,57; 19,80] p=0,0379	0,53 [0,01; 1,04]
nein	75	38,53 (23,96)	57,13 (2,23)	15,50 (2,23)	78	39,54 (23,03)	57,38 (2,19)	15,75 (2,19)	-0,24 [-6,26; 5,77] p=0,9366	-0,01 [-0,33; 0,30]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-296: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	82/114 (71,9%)	0,10 [0,07; 0,33]	82/112 (73,2%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,83 [0,44; 1,56] p=0,5633	0,95 [0,81; 1,12] p=0,5564	-3,50% [-15,40%; 8,30%] p=0,5599	1,12 [0,82; 1,52] p=0,4755
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8547								
männlich	37/48 (77,1%)	0,07 [0,07; 0,33]	30/39 (76,9%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,56 [0,42; 5,87] p=0,5023	1,09 [0,85; 1,40] p=0,4914	6,70% [-13,10%; 26,60%] p=0,5055	1,17 [0,72; 1,90] p=0,5385
weiblich	45/66 (68,2%)	0,33 [0,07; 0,39]	52/73 (71,2%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,73 [0,31; 1,71] p=0,4777	0,92 [0,74; 1,15] p=0,4667	-5,80% [-21,30%; 9,80%] p=0,4692	1,06 [0,71; 1,58] p=0,7816
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4516								
18-34 Jahre	26/44 (59,1%)	0,34 [0,07; NA]	32/47 (68,1%)	0,36 [0,33; 0,79]	0,83 [0,31; 2,17] p=0,6863	0,92 [0,62; 1,38] p=0,6994	-4,80% [-29,20%; 19,50%] p=0,6966	0,98 [0,58; 1,66] p=0,9488
35-54 Jahre	39/45 (86,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	41/53 (77,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,89 [0,54; 6,57] p=0,3134	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3247	10,30% [-9,00%; 29,70%] p=0,2958	1,49 [0,96; 2,32] p=0,0773
55+ Jahre	17/25 (68,0%)	0,33 [0,07; 0,79]	9/12 (75,0%)	0,12 [0,07; 0,85]	0,50 [0,05; 4,98] p=0,5637	0,86 [0,51; 1,45] p=0,5641	-12,50% [-54,00%; 29,00%] p=0,5553	0,75 [0,33; 1,70] p=0,4916
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7428								
Nordamerika	18/29 (62,1%)	0,08 [0,07; NA]	20/28 (71,4%)	0,25 [0,07; 0,36]	0,72 [0,23; 2,28] p=0,5755	0,90 [0,62; 1,30] p=0,5817	-6,80% [-30,80%; 17,10%] p=0,5750	0,97 [0,51; 1,85] p=0,9232

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Europa	46/59 (78,0%)	0,07 [0,07; 0,36]	45/57 (78,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,77 [0,29; 2,03] p=0,5913	0,95 [0,78; 1,15] p=0,5810	-4,30% [-19,80%; 11,20%] p=0,5883	1,11 [0,73; 1,68] p=0,6316
Asien	18/26 (69,2%)	0,33 [0,07; 0,82]	17/27 (63,0%)	0,39 [0,07; NA]	1,09 [0,33; 3,59] p=0,8895	1,03 [0,70; 1,52] p=0,8850	1,90% [-24,80%; 28,70%] p=0,8871	1,37 [0,70; 2,67] p=0,3544
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6111								
\leq Median	45/66 (68,2%)	0,33 [0,07; 0,39]	43/65 (66,2%)	0,36 [0,33; 0,79]	1,01 [0,47; 2,17] p=0,9781	1,00 [0,74; 1,36] p=0,9782	0,30% [-18,70%; 19,20%] p=0,9781	1,24 [0,82; 1,89] p=0,3113
$>$ Median	37/46 (80,4%)	0,07 [0,07; 0,36]	39/47 (83,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	0,86 [0,18; 4,12] p=0,8553	0,98 [0,83; 1,17] p=0,8380	-1,60% [-18,00%; 14,90%] p=0,8529	1,00 [0,63; 1,57] p=0,9980
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9322								
AD Mono	41/61 (67,2%)	0,33 [0,07; 0,79]	46/65 (70,8%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,81 [0,35; 1,88] p=0,6406	0,95 [0,76; 1,18] p=0,6267	-3,80% [-19,40%; 11,70%] p=0,6300	1,10 [0,72; 1,68] p=0,6576
AD plus Augmentationstherapie	41/53 (77,4%)	0,07 [0,07; 0,33]	36/47 (76,6%)	0,33 [0,07; 0,36]	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7322	0,96 [0,76; 1,22] p=0,7360	-3,10% [-21,40%; 15,20%] p=0,7381	1,10 [0,70; 1,73] p=0,6683
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5279								
ja	47/67 (70,1%)	0,20 [0,07; 0,36]	46/68 (67,6%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,03 [0,45; 2,35] p=0,9450	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9423	0,60% [-16,00%; 17,30%] p=0,9432	1,22 [0,81; 1,84] p=0,3324

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	34/45 (75,6%)	0,33 [0,07; 0,79]	36/44 (81,8%)	0,33 [0,07; 0,39]	0,50 [0,12; 2,09] p=0,3321	0,89 [0,72; 1,11] p=0,3087	-9,20% [-27,00%; 8,70%] p=0,3138	0,99 [0,61; 1,59] p=0,9545
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2314								
ja	23/32 (71,9%)	0,07 [0,07; 0,33]	19/31 (61,3%)	0,36 [0,33; NA]	1,16 [0,26; 5,18] p=0,8554	1,04 [0,72; 1,49] p=0,8401	2,70% [-24,50%; 29,90%] p=0,8483	1,59 [0,86; 2,93] p=0,1356
nein	59/82 (72,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	63/81 (77,8%)	0,33 [0,10; 0,39]	0,65 [0,29; 1,45] p=0,2856	0,90 [0,73; 1,10] p=0,2879	-8,10% [-22,70%; 6,50%] p=0,2776	0,98 [0,69; 1,40] p=0,9222

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-297: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	86/114 (75,4%)	0,10 [0,07; 0,33]	88/112 (78,6%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,73 [0,37; 1,44] p=0,3753	0,94 [0,81; 1,08] p=0,3685	-5,10% [-16,10%; 5,90%] p=0,3659	1,04 [0,77; 1,40] p=0,7973
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9126								
männlich	39/48 (81,3%)	0,07 [0,07; 0,33]	32/39 (82,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,65 [0,35; 7,69] p=0,5287	1,07 [0,87; 1,32] p=0,5152	5,60% [-11,50%; 22,70%] p=0,5195	1,02 [0,64; 1,64] p=0,9343
weiblich	47/66 (71,2%)	0,33 [0,07; 0,39]	56/73 (76,7%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,51 [0,21; 1,28] p=0,1611	0,86 [0,71; 1,05] p=0,1477	-11,10% [-25,80%; 3,60%] p=0,1399	1,00 [0,68; 1,47] p=0,9895
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3743								
18-34 Jahre	30/44 (68,2%)	0,34 [0,07; 2,96]	37/47 (78,7%)	0,36 [0,33; 0,79]	0,56 [0,19; 1,71] p=0,3095	0,85 [0,62; 1,18] p=0,3364	-11,10% [-32,50%; 10,30%] p=0,3104	0,89 [0,55; 1,44] p=0,6202
35-54 Jahre	39/45 (86,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	42/53 (79,2%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,62 [0,45; 5,87] p=0,4577	1,09 [0,86; 1,39] p=0,4688	7,30% [-11,40%; 25,90%] p=0,4454	1,42 [0,92; 2,20] p=0,1132
55+ Jahre	17/25 (68,0%)	0,33 [0,07; 0,79]	9/12 (75,0%)	0,12 [0,07; 0,85]	0,50 [0,05; 4,98] p=0,5637	0,86 [0,51; 1,45] p=0,5641	-12,50% [-54,00%; 29,00%] p=0,5553	0,76 [0,34; 1,71] p=0,5059

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8717								
Nordamerika	18/29 (62,1%)	0,08 [0,07; NA]	20/28 (71,4%)	0,25 [0,07; 0,36]	0,72 [0,23; 2,28] p=0,5755	0,90 [0,62; 1,30] p=0,5817	-6,80% [-30,80%; 17,10%] p=0,5750	0,92 [0,48; 1,73] p=0,7886
Europa	49/59 (83,1%)	0,07 [0,07; 0,36]	47/57 (82,5%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,76 [0,25; 2,27] p=0,6274	0,96 [0,82; 1,13] p=0,6092	-3,50% [-17,20%; 10,20%] p=0,6153	1,04 [0,69; 1,56] p=0,8418
Asien	19/26 (73,1%)	0,33 [0,07; 0,82]	21/27 (77,8%)	0,39 [0,07; 1,61]	0,72 [0,20; 2,61] p=0,6204	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6205	-6,40% [-31,10%; 18,40%] p=0,6136	1,10 [0,59; 2,08] p=0,7560
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7775								
\leq Median	48/66 (72,7%)	0,33 [0,07; 0,39]	48/65 (73,8%)	0,36 [0,33; 0,79]	0,86 [0,37; 1,99] p=0,7248	0,95 [0,74; 1,23] p=0,7212	-3,20% [-20,50%; 14,10%] p=0,7164	1,13 [0,76; 1,69] p=0,5575
$>$ Median	38/46 (82,6%)	0,07 [0,07; 0,36]	40/47 (85,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	0,86 [0,18; 4,12] p=0,8553	0,98 [0,83; 1,17] p=0,8380	-1,60% [-18,00%; 14,90%] p=0,8529	0,94 [0,60; 1,47] p=0,7781
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7842								
AD Mono	43/61 (70,5%)	0,33 [0,07; 0,79]	50/65 (76,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,72 [0,30; 1,74] p=0,4829	0,93 [0,76; 1,14] p=0,4712	-5,50% [-20,40%; 9,40%] p=0,4680	0,97 [0,64; 1,47] p=0,8817
AD plus Augmentationstherapie	43/53 (81,1%)	0,07 [0,07; 0,33]	38/47 (80,9%)	0,33 [0,07; 0,36]	0,75 [0,26; 2,18] p=0,5879	0,95 [0,77; 1,16] p=0,5899	-4,50% [-20,80%; 11,80%] p=0,5890	1,09 [0,70; 1,70] p=0,6941
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3740								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	50/67 (74,6%)	0,20 [0,07; 0,36]	48/68 (70,6%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,13 [0,47; 2,73] p=0,7958	1,03 [0,83; 1,28] p=0,7806	2,20% [-13,40%; 17,70%] p=0,7864	1,17 [0,78; 1,74] p=0,4549
nein	35/45 (77,8%)	0,33 [0,07; 0,79]	40/44 (90,9%)	0,33 [0,07; 0,39]	0,48 [0,12; 1,96] p=0,2816	0,89 [0,71; 1,11] p=0,2870	-10,00% [-28,10%; 8,10%] p=0,2775	0,84 [0,53; 1,32] p=0,4454
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2908								
ja	24/32 (75,0%)	0,07 [0,07; 0,33]	21/31 (67,7%)	0,36 [0,33; 1,61]	0,88 [0,22; 3,58] p=0,8585	0,96 [0,66; 1,41] p=0,8516	-2,70% [-31,70%; 26,40%] p=0,8580	1,43 [0,79; 2,58] p=0,2371
nein	62/82 (75,6%)	0,33 [0,07; 0,39]	67/81 (82,7%)	0,33 [0,10; 0,39]	0,54 [0,23; 1,30] p=0,1710	0,88 [0,74; 1,06] p=0,1783	-9,60% [-23,00%; 3,90%] p=0,1634	0,93 [0,66; 1,31] p=0,6721

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-298: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	78/114 (68,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	78/112 (69,6%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,83 [0,45; 1,52] p=0,5512	0,95 [0,79; 1,13] p=0,5396	-3,80% [-16,20%; 8,50%] p=0,5425	1,08 [0,79; 1,48] p=0,6425
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9011								
männlich	35/48 (72,9%)	0,07 [0,07; 0,39]	29/39 (74,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,32 [0,37; 4,64] p=0,6698	1,06 [0,81; 1,40] p=0,6626	4,50% [-16,20%; 25,20%] p=0,6698	1,02 [0,63; 1,68] p=0,9210
weiblich	43/66 (65,2%)	0,36 [0,07; 0,39]	49/73 (67,1%)	0,36 [0,33; 0,79]	0,77 [0,34; 1,75] p=0,5446	0,93 [0,74; 1,17] p=0,5214	-5,20% [-21,40%; 11,00%] p=0,5301	1,07 [0,71; 1,61] p=0,7413
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5229								
18-34 Jahre	24/44 (54,5%)	0,36 [0,07; NA]	29/47 (61,7%)	0,39 [0,33; NA]	0,74 [0,29; 1,91] p=0,5339	0,87 [0,56; 1,35] p=0,5354	-7,90% [-32,90%; 17,10%] p=0,5352	0,95 [0,55; 1,63] p=0,8493
35-54 Jahre	38/45 (84,4%)	0,07 [0,07; 0,36]	40/53 (75,5%)	0,36 [0,07; 0,39]	1,49 [0,47; 4,77] p=0,4972	1,10 [0,83; 1,44] p=0,5062	7,30% [-13,20%; 27,80%] p=0,4875	1,40 [0,89; 2,20] p=0,1409
55+ Jahre	16/25 (64,0%)	0,36 [0,07; 0,85]	9/12 (75,0%)	0,33 [0,07; 0,85]	0,33 [0,04; 2,77] p=0,3173	0,71 [0,37; 1,39] p=0,3196	-25,00% [-70,80%; 20,80%] p=0,2850	0,77 [0,34; 1,76] p=0,5409
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8226								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	17/29 (58,6%)	0,33 [0,07; NA]	18/28 (64,3%)	0,33 [0,07; NA]	0,74 [0,23; 2,38] p=0,6226	0,90 [0,61; 1,35] p=0,6187	-6,20% [-29,90%; 17,50%] p=0,6104	0,93 [0,48; 1,80] p=0,8223
Europa	46/59 (78,0%)	0,20 [0,07; 0,39]	43/57 (75,4%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,99 [0,40; 2,45] p=0,9895	1,00 [0,81; 1,23] p=0,9893	-0,10% [-16,70%; 16,50%] p=0,9895	1,21 [0,80; 1,85] p=0,3681
Asien	15/26 (57,7%)	0,39 [0,07; NA]	17/27 (63,0%)	0,39 [0,07; NA]	0,70 [0,23; 2,17] p=0,5494	0,86 [0,55; 1,36] p=0,5234	-9,10% [-37,60%; 19,40%] p=0,5297	0,99 [0,49; 2,00] p=0,9894
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7416								
\leq Median	43/66 (65,2%)	0,33 [0,07; 0,79]	41/65 (63,1%)	0,36 [0,33; 0,82]	1,01 [0,46; 2,22] p=0,9780	1,00 [0,74; 1,36] p=0,9775	0,30% [-18,20%; 18,70%] p=0,9776	1,17 [0,76; 1,79] p=0,4821
$>$ Median	35/46 (76,1%)	0,18 [0,07; 0,36]	37/47 (78,7%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,00 [0,25; 4,01] p=0,9960	1,00 [0,81; 1,23] p=0,9956	0,00% [-18,70%; 18,80%] p=0,9960	1,03 [0,65; 1,64] p=0,9064
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8699								
AD Mono	39/61 (63,9%)	0,36 [0,07; 0,82]	44/65 (67,7%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,80 [0,36; 1,76] p=0,5873	0,93 [0,73; 1,19] p=0,5761	-4,70% [-21,20%; 11,80%] p=0,5759	1,02 [0,66; 1,57] p=0,9324
AD plus Augmentationstherapie	39/53 (73,6%)	0,07 [0,07; 0,39]	34/47 (72,3%)	0,33 [0,07; 0,39]	0,88 [0,34; 2,22] p=0,7805	0,96 [0,75; 1,24] p=0,7746	-2,70% [-21,40%; 16,00%] p=0,7787	1,11 [0,70; 1,76] p=0,6575
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5684								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	45/67 (67,2%)	0,33 [0,07; 0,36]	44/68 (64,7%)	0,36 [0,33; 0,43]	0,97 [0,43; 2,19] p=0,9479	0,99 [0,77; 1,28] p=0,9445	-0,60% [-17,50%; 16,30%] p=0,9456	1,19 [0,78; 1,80] p=0,4206
nein	32/45 (71,1%)	0,36 [0,07; 0,82]	34/44 (77,3%)	0,33 [0,07; 0,39]	0,62 [0,17; 2,31] p=0,4737	0,92 [0,73; 1,15] p=0,4429	-7,10% [-25,80%; 11,60%] p=0,4561	0,96 [0,59; 1,58] p=0,8858
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3067								
ja	22/32 (68,8%)	0,20 [0,07; 0,39]	18/31 (58,1%)	0,36 [0,33; NA]	1,16 [0,26; 5,18] p=0,8554	1,04 [0,72; 1,49] p=0,8401	2,70% [-24,50%; 29,90%] p=0,8483	1,48 [0,79; 2,76] p=0,2191
nein	56/82 (68,3%)	0,33 [0,07; 0,79]	60/81 (74,1%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,61 [0,29; 1,30] p=0,1959	0,86 [0,69; 1,08] p=0,1965	-10,50% [-26,00%; 5,00%] p=0,1849	0,96 [0,67; 1,38] p=0,8183

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-299: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	83/114 (72,8%)	0,33 [0,07; 0,39]	85/112 (75,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,73 [0,38; 1,40] p=0,3540	0,93 [0,80; 1,08] p=0,3391	-5,50% [-16,90%; 5,80%] p=0,3383	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9041
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9594								
männlich	38/48 (79,2%)	0,07 [0,07; 0,39]	31/39 (79,5%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,91 [0,43; 8,56] p=0,4061	1,10 [0,89; 1,37] p=0,3780	7,90% [-10,00%; 25,70%] p=0,3877	0,99 [0,61; 1,59] p=0,9584
weiblich	45/66 (68,2%)	0,36 [0,07; 0,39]	54/73 (74,0%)	0,36 [0,33; 0,79]	0,49 [0,20; 1,21] p=0,1285	0,85 [0,69; 1,04] p=0,1106	-12,20% [-27,20%; 2,70%] p=0,1082	1,00 [0,67; 1,48] p=0,9911
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5176								
18-34 Jahre	27/44 (61,4%)	0,36 [0,07; 3,06]	34/47 (72,3%)	0,39 [0,33; 1,58]	0,52 [0,19; 1,44] p=0,2127	0,79 [0,54; 1,15] p=0,2188	-15,20% [-38,40%; 8,10%] p=0,2017	0,89 [0,53; 1,47] p=0,6365
35-54 Jahre	39/45 (86,7%)	0,07 [0,07; 0,36]	42/53 (79,2%)	0,36 [0,07; 0,39]	1,62 [0,45; 5,87] p=0,4577	1,09 [0,86; 1,39] p=0,4688	7,30% [-11,40%; 25,90%] p=0,4454	1,30 [0,84; 2,02] p=0,2334
55+ Jahre	17/25 (68,0%)	0,36 [0,07; 0,85]	9/12 (75,0%)	0,33 [0,07; 0,85]	0,50 [0,05; 4,98] p=0,5637	0,86 [0,51; 1,45] p=0,5641	-12,50% [-54,00%; 29,00%] p=0,5553	0,78 [0,35; 1,77] p=0,5583

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9197								
Nordamerika	18/29 (62,1%)	0,33 [0,07; NA]	19/28 (67,9%)	0,33 [0,07; 1,58]	0,82 [0,25; 2,72] p=0,7547	0,94 [0,66; 1,35] p=0,7517	-3,80% [-26,90%; 19,30%] p=0,7494	0,94 [0,49; 1,78] p=0,8370
Europa	48/59 (81,4%)	0,20 [0,07; 0,39]	46/57 (80,7%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,78 [0,27; 2,21] p=0,6416	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6271	-3,50% [-17,90%; 10,90%] p=0,6324	1,09 [0,72; 1,63] p=0,6904
Asien	17/26 (65,4%)	0,39 [0,07; 3,06]	20/27 (74,1%)	0,39 [0,07; 1,61]	0,59 [0,17; 1,96] p=0,4041	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3886	-11,90% [-38,50%; 14,60%] p=0,3794	0,93 [0,49; 1,77] p=0,8215
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7178								
\leq Median	46/66 (69,7%)	0,33 [0,07; 0,79]	45/65 (69,2%)	0,36 [0,33; 0,82]	0,83 [0,35; 1,94] p=0,6760	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6597	-3,80% [-20,80%; 13,10%] p=0,6584	1,11 [0,73; 1,67] p=0,6290
$>$ Median	37/46 (80,4%)	0,18 [0,07; 0,36]	40/47 (85,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	0,72 [0,16; 3,19] p=0,6763	0,96 [0,80; 1,15] p=0,6319	-3,80% [-21,10%; 13,50%] p=0,6664	0,93 [0,59; 1,46] p=0,7494
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5740								
AD Mono	41/61 (67,2%)	0,36 [0,07; 0,82]	49/65 (75,4%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,66 [0,28; 1,53] p=0,3453	0,90 [0,72; 1,12] p=0,3305	-7,80% [-23,30%; 7,80%] p=0,3278	0,92 [0,61; 1,40] p=0,7042
AD plus Augmentationstherapie	42/53 (79,2%)	0,07 [0,07; 0,39]	36/47 (76,6%)	0,33 [0,07; 0,39]	0,85 [0,29; 2,46] p=0,7678	0,97 [0,78; 1,20] p=0,7608	-2,50% [-19,00%; 13,90%] p=0,7624	1,12 [0,71; 1,75] p=0,6296
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3434								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	49/67 (73,1%)	0,33 [0,07; 0,36]	47/68 (69,1%)	0,36 [0,33; 0,43]	1,11 [0,45; 2,72] p=0,8267	1,03 [0,83; 1,28] p=0,8146	1,80% [-13,60%; 17,20%] p=0,8186	1,15 [0,77; 1,73] p=0,4890
nein	33/45 (73,3%)	0,36 [0,07; 0,82]	38/44 (86,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	0,59 [0,16; 2,17] p=0,4160	0,91 [0,72; 1,14] p=0,4101	-7,90% [-26,80%; 10,90%] p=0,4103	0,82 [0,51; 1,31] p=0,4021
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2644								
ja	24/32 (75,0%)	0,20 [0,07; 0,39]	20/31 (64,5%)	0,36 [0,33; 2,89]	0,88 [0,22; 3,58] p=0,8585	0,96 [0,66; 1,41] p=0,8516	-2,70% [-31,70%; 26,40%] p=0,8580	1,40 [0,77; 2,55] p=0,2648
nein	59/82 (72,0%)	0,33 [0,07; 0,79]	65/81 (80,2%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,50 [0,22; 1,13] p=0,0948	0,85 [0,69; 1,03] p=0,1025	-12,50% [-26,80%; 1,80%] p=0,0870	0,91 [0,64; 1,29] p=0,5799

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-300: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	68/114 (59,6%)	0,33 [0,33; 0,39]	49/112 (43,8%)	NA [0,39; NA]	1,93 [1,08; 3,45] p=0,0250	1,35 [1,03; 1,79] p=0,0320	15,10% [2,10%; 28,00%] p=0,0228	1,62 [1,12; 2,34] p=0,0101
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5662								
männlich	30/48 (62,5%)	0,33 [0,07; 0,39]	20/39 (51,3%)	0,39 [0,33; NA]	1,62 [0,58; 4,50] p=0,3267	1,24 [0,78; 1,99] p=0,3619	12,40% [-13,30%; 38,10%] p=0,3458	1,40 [0,79; 2,46] p=0,2464
weiblich	38/66 (57,6%)	0,36 [0,33; NA]	29/73 (39,7%)	NA [0,39; NA]	2,47 [1,12; 5,46] p=0,0200	1,55 [1,05; 2,29] p=0,0257	20,90% [3,80%; 37,90%] p=0,0165	1,75 [1,08; 2,83] p=0,0241
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4539								
18-34 Jahre	24/44 (54,5%)	0,36 [0,07; NA]	14/47 (29,8%)	NA [NA; NA]	2,53 [0,90; 7,10] p=0,0806	1,67 [0,93; 2,99] p=0,0857	21,40% [-1,50%; 44,20%] p=0,0666	2,18 [1,13; 4,22] p=0,0206
35-54 Jahre	31/45 (68,9%)	0,33 [0,07; 0,36]	29/53 (54,7%)	0,39 [0,33; NA]	1,96 [0,72; 5,32] p=0,1549	1,37 [0,85; 2,19] p=0,1922	17,70% [-6,60%; 42,00%] p=0,1534	1,57 [0,94; 2,60] p=0,0821
55+ Jahre	13/25 (52,0%)	0,36 [0,07; NA]	6/12 (50,0%)	0,39 [0,07; NA]	0,33 [0,02; 6,19] p=0,5127	0,80 [0,43; 1,49] p=0,4804	-12,50% [-46,00%; 21,00%] p=0,4652	1,03 [0,39; 2,71] p=0,9537
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9000								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	17/29 (58,6%)	0,34 [0,07; NA]	13/28 (46,4%)	NA [0,33; NA]	1,86 [0,60; 5,76] p=0,2690	1,33 [0,78; 2,26] p=0,2977	14,20% [-10,70%; 39,10%] p=0,2634	1,42 [0,69; 2,92] p=0,3419
Europa	39/59 (66,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	26/57 (45,6%)	NA [0,36; NA]	2,29 [0,98; 5,36] p=0,0506	1,40 [0,97; 2,01] p=0,0684	18,20% [0,20%; 36,10%] p=0,0478	1,81 [1,10; 2,98] p=0,0188
Asien	12/26 (46,2%)	NA [0,07; NA]	10/27 (37,0%)	NA [0,33; NA]	1,46 [0,47; 4,55] p=0,5220	1,26 [0,63; 2,54] p=0,5119	9,40% [-18,50%; 37,40%] p=0,5092	1,38 [0,59; 3,19] p=0,4559
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1544								
\leq Median	38/66 (57,6%)	0,36 [0,33; NA]	21/65 (32,3%)	NA [NA; NA]	2,37 [1,04; 5,41] p=0,0370	1,56 [1,01; 2,42] p=0,0458	19,70% [1,70%; 37,80%] p=0,0322	2,16 [1,27; 3,68] p=0,0047
$>$ Median	30/46 (65,2%)	0,33 [0,07; 0,39]	28/47 (59,6%)	0,36 [0,33; NA]	3,31 [0,88; 12,44] p=0,0632	1,44 [0,97; 2,14] p=0,0684	22,20% [0,90%; 43,60%] p=0,0411	1,25 [0,75; 2,09] p=0,3961
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6071								
AD Mono	33/61 (54,1%)	0,36 [0,10; NA]	25/65 (38,5%)	NA [0,39; NA]	2,10 [0,96; 4,60] p=0,0688	1,43 [0,97; 2,11] p=0,0712	16,30% [-0,40%; 33,00%] p=0,0560	1,72 [1,02; 2,90] p=0,0404
AD plus Augmentationstherapie	35/53 (66,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	24/47 (51,1%)	0,39 [0,33; NA]	1,74 [0,74; 4,13] p=0,1873	1,27 [0,86; 1,89] p=0,2288	13,40% [-7,00%; 33,80%] p=0,1990	1,45 [0,86; 2,43] p=0,1641
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3161								
ja	42/67 (62,7%)	0,33 [0,07; 0,39]	28/68 (41,2%)	NA [0,39; NA]	2,68 [1,14; 6,26] p=0,0216	1,56 [1,06; 2,30] p=0,0244	20,90% [4,20%; 37,60%] p=0,0144	1,91 [1,18; 3,08] p=0,0082

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	25/45 (55,6%)	0,36 [0,07; NA]	21/44 (47,7%)	NA [0,33; NA]	1,40 [0,48; 4,03] p=0,5426	1,15 [0,71; 1,86] p=0,5710	7,30% [-15,50%; 30,10%] p=0,5312	1,24 [0,69; 2,21] p=0,4716
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2129								
ja	21/32 (65,6%)	0,31 [0,07; NA]	11/31 (35,5%)	NA [0,36; NA]	4,00 [0,73; 21,93] p=0,0874	1,63 [0,94; 2,81] p=0,0832	26,50% [-0,70%; 53,80%] p=0,0566	2,50 [1,20; 5,20] p=0,0145
nein	47/82 (57,3%)	0,36 [0,33; NA]	38/81 (46,9%)	NA [0,36; NA]	1,44 [0,72; 2,87] p=0,3044	1,20 [0,83; 1,73] p=0,3341	9,00% [-7,90%; 25,90%] p=0,2971	1,38 [0,90; 2,11] p=0,1415

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-301: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	79/114 (69,3%)	0,33 [0,33; 0,39]	76/112 (67,9%)	0,79 [0,39; 0,89]	0,89 [0,47; 1,66] p=0,7206	0,97 [0,81; 1,15] p=0,7142	-2,20% [-14,10%; 9,60%] p=0,7110	1,22 [0,89; 1,67] p=0,2177
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7747								
männlich	36/48 (75,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	28/39 (71,8%)	0,39 [0,33; 0,82]	1,34 [0,42; 4,33] p=0,6256	1,08 [0,80; 1,46] p=0,6189	5,60% [-16,70%; 27,90%] p=0,6218	1,11 [0,67; 1,82] p=0,6855
weiblich	43/66 (65,2%)	0,36 [0,33; 0,79]	48/73 (65,8%)	0,85 [0,39; 1,61]	0,77 [0,33; 1,79] p=0,5501	0,93 [0,74; 1,17] p=0,5456	-4,80% [-20,50%; 10,80%] p=0,5434	1,23 [0,81; 1,86] p=0,3243
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8023								
18-34 Jahre	25/44 (56,8%)	0,36 [0,07; NA]	27/47 (57,4%)	1,61 [0,79; 3,22]	0,79 [0,28; 2,19] p=0,6633	0,91 [0,60; 1,38] p=0,6538	-5,40% [-28,30%; 17,60%] p=0,6477	1,18 [0,69; 2,04] p=0,5484
35-54 Jahre	38/45 (84,4%)	0,33 [0,07; 0,36]	41/53 (77,4%)	0,39 [0,33; 0,79]	1,65 [0,48; 5,65] p=0,4188	1,11 [0,85; 1,46] p=0,4381	8,30% [-11,20%; 27,80%] p=0,4049	1,41 [0,91; 2,20] p=0,1264
55+ Jahre	16/25 (64,0%)	0,36 [0,07; 1,41]	8/12 (66,7%)	0,39 [0,07; NA]	0,20 [0,01; 2,69] p=0,2733	0,71 [0,40; 1,27] p=0,2504	-25,00% [-63,70%; 13,70%] p=0,2059	0,93 [0,40; 2,18] p=0,8690

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9302								
Nordamerika	18/29 (62,1%)	0,34 [0,07; NA]	15/28 (53,6%)	0,79 [0,33; NA]	1,75 [0,53; 5,72] p=0,3564	1,23 [0,79; 1,91] p=0,3639	11,60% [-12,20%; 35,30%] p=0,3399	1,31 [0,66; 2,59] p=0,4448
Europa	45/59 (76,3%)	0,33 [0,07; 0,39]	43/57 (75,4%)	0,79 [0,36; 0,85]	0,63 [0,23; 1,71] p=0,3726	0,91 [0,75; 1,11] p=0,3627	-7,10% [-22,30%; 8,00%] p=0,3543	1,24 [0,81; 1,88] p=0,3173
Asien	16/26 (61,5%)	0,79 [0,07; NA]	18/27 (66,7%)	1,48 [0,33; 2,89]	0,71 [0,22; 2,33] p=0,6014	0,89 [0,58; 1,36] p=0,5772	-7,80% [-34,80%; 19,20%] p=0,5735	1,14 [0,58; 2,24] p=0,7031
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4192								
\leq Median	44/66 (66,7%)	0,36 [0,33; 0,79]	38/65 (58,5%)	0,89 [0,79; 2,89]	1,09 [0,46; 2,56] p=0,8602	1,03 [0,78; 1,36] p=0,8489	1,60% [-15,30%; 18,60%] p=0,8505	1,40 [0,91; 2,17] p=0,1273
$>$ Median	35/46 (76,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	38/47 (80,9%)	0,36 [0,33; 0,82]	0,73 [0,18; 2,97] p=0,6622	0,95 [0,76; 1,19] p=0,6542	-4,10% [-22,50%; 14,20%] p=0,6591	1,11 [0,70; 1,76] p=0,6625
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9666								
AD Mono	39/61 (63,9%)	0,36 [0,10; 0,82]	42/65 (64,6%)	0,82 [0,39; 1,61]	0,97 [0,43; 2,15] p=0,9371	0,99 [0,77; 1,28] p=0,9361	-0,70% [-16,90%; 15,50%] p=0,9349	1,22 [0,79; 1,88] p=0,3818
AD plus Augmentationstherapie	40/53 (75,5%)	0,33 [0,07; 0,39]	34/47 (72,3%)	0,39 [0,33; 0,89]	0,78 [0,28; 2,13] p=0,6338	0,94 [0,74; 1,19] p=0,6216	-4,40% [-21,50%; 12,80%] p=0,6197	1,20 [0,76; 1,91] p=0,4324
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2954								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	47/67 (70,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	42/68 (61,8%)	0,82 [0,39; 1,61]	1,50 [0,62; 3,59] p=0,3916	1,13 [0,88; 1,44] p=0,3550	7,40% [-8,50%; 23,30%] p=0,3598	1,42 [0,93; 2,15] p=0,1022
nein	31/45 (68,9%)	0,36 [0,07; 0,85]	34/44 (77,3%)	0,79 [0,33; 0,85]	0,52 [0,15; 1,82] p=0,3038	0,87 [0,67; 1,14] p=0,3111	-10,50% [-30,00%; 9,10%] p=0,2935	0,98 [0,60; 1,60] p=0,9436
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3720								
ja	23/32 (71,9%)	0,31 [0,07; 0,85]	19/31 (61,3%)	1,45 [0,36; 1,61]	1,04 [0,27; 3,99] p=0,9526	1,01 [0,68; 1,51] p=0,9517	0,90% [-29,50%; 31,20%] p=0,9544	1,57 [0,85; 2,90] p=0,1466
nein	56/82 (68,3%)	0,36 [0,33; 0,79]	57/81 (70,4%)	0,79 [0,36; 0,85]	0,62 [0,28; 1,36] p=0,2358	0,87 [0,69; 1,10] p=0,2563	-9,20% [-24,00%; 5,60%] p=0,2243	1,11 [0,77; 1,60] p=0,5929

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-302: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	17/114 (14,9%)	NA [NA; NA]	22/112 (19,6%)	NA [0,89; NA]	0,77 [0,37; 1,60] p=0,4848	0,82 [0,46; 1,44] p=0,4806	-3,70% [-13,90%; 6,60%] p=0,4823	0,77 [0,41; 1,45] p=0,4175
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5726								
männlich	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,08; 2,13] p=0,3173	0,60 [0,22; 1,62] p=0,3149	-9,00% [-25,30%; 7,30%] p=0,2796	0,58 [0,20; 1,66] p=0,3092
weiblich	11/66 (16,7%)	NA [NA; NA]	14/73 (19,2%)	NA [0,89; NA]	0,80 [0,30; 2,18] p=0,6715	0,85 [0,41; 1,79] p=0,6716	-2,90% [-16,10%; 10,30%] p=0,6667	0,91 [0,41; 2,01] p=0,8186
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3152								
18-34 Jahre	13/44 (29,5%)	NA [0,82; NA]	15/47 (31,9%)	0,89 [0,85; NA]	0,89 [0,30; 2,64] p=0,8404	0,92 [0,45; 1,88] p=0,8288	-2,40% [-24,00%; 19,20%] p=0,8280	0,90 [0,43; 1,90] p=0,7864
35-54 Jahre	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,04; 3,90] p=0,3980	0,50 [0,11; 2,34] p=0,3787	-5,10% [-16,40%; 6,10%] p=0,3729	0,94 [0,21; 4,23] p=0,9411
55+ Jahre	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,07; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	0,16 [0,02; 1,51] p=0,1093

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4695								
Nordamerika	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	6/28 (21,4%)	NA [0,85; NA]	0,23 [0,04; 1,36] p=0,0946	0,33 [0,09; 1,28] p=0,1102	-15,00% [-32,30%; 2,30%] p=0,0901	0,33 [0,07; 1,61] p=0,1694
Europa	9/59 (15,3%)	NA [NA; NA]	9/57 (15,8%)	NA [0,89; NA]	0,97 [0,33; 2,83] p=0,9544	0,97 [0,41; 2,34] p=0,9543	-0,40% [-14,40%; 13,60%] p=0,9543	1,00 [0,40; 2,53] p=0,9958
Asien	6/26 (23,1%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,31; 4,20] p=0,8466	1,10 [0,43; 2,85] p=0,8425	2,50% [-22,00%; 27,00%] p=0,8417	0,83 [0,28; 2,49] p=0,7462
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3792								
\leq Median	12/66 (18,2%)	NA [NA; NA]	18/65 (27,7%)	NA [0,89; NA]	0,64 [0,26; 1,58] p=0,3415	0,73 [0,39; 1,38] p=0,3350	-8,10% [-24,50%; 8,40%] p=0,3362	0,65 [0,31; 1,36] p=0,2549
$>$ Median	5/46 (10,9%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,08; 7,89] p=0,8162	0,86 [0,20; 3,75] p=0,8404	-1,30% [-12,80%; 10,20%] p=0,8268	1,32 [0,35; 4,91] p=0,6819
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9510								
AD Mono	9/61 (14,8%)	NA [NA; NA]	13/65 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,25; 1,81] p=0,4307	0,74 [0,35; 1,56] p=0,4230	-5,40% [-18,80%; 8,00%] p=0,4283	0,75 [0,32; 1,75] p=0,5008
AD plus Augmentationstherapie	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [0,89; NA]	0,91 [0,30; 2,78] p=0,8726	0,93 [0,39; 2,23] p=0,8727	-1,30% [-17,00%; 14,40%] p=0,8709	0,78 [0,30; 2,04] p=0,6169
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2801								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	10/67 (14,9%)	NA [NA; NA]	17/68 (25,0%)	NA [0,85; NA]	0,46 [0,17; 1,26] p=0,1418	0,58 [0,29; 1,17] p=0,1289	-11,30% [-25,50%; 2,80%] p=0,1164	0,57 [0,26; 1,26] p=0,1661
nein	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	NA [0,89; NA]	1,57 [0,31; 8,00] p=0,5371	1,57 [0,34; 7,21] p=0,5608	4,20% [-10,70%; 19,00%] p=0,5830	1,25 [0,38; 4,13] p=0,7145
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8169								
ja	7/32 (21,9%)	NA [NA; NA]	9/31 (29,0%)	NA [0,85; NA]	0,60 [0,13; 2,86] p=0,5287	0,74 [0,30; 1,81] p=0,5057	-8,80% [-35,40%; 17,70%] p=0,5135	0,69 [0,26; 1,85] p=0,4569
nein	10/82 (12,2%)	NA [NA; NA]	13/81 (16,0%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7399	0,87 [0,37; 2,02] p=0,7446	-2,00% [-14,30%; 10,20%] p=0,7454	0,81 [0,35; 1,84] p=0,6091

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-303: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	28/114 (24,6%)	3,09 [3,09; NA]	30/112 (26,8%)	NA [3,06; NA]	0,95 [0,51; 1,80] p=0,8829	0,97 [0,61; 1,52] p=0,8827	-0,90% [-12,60%; 10,80%] p=0,8823	0,89 [0,53; 1,49] p=0,6617
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8857								
männlich	10/48 (20,8%)	NA [2,99; NA]	9/39 (23,1%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,30; 4,65] p=0,8231	1,10 [0,49; 2,46] p=0,8162	2,20% [-16,60%; 21,10%] p=0,8155	0,84 [0,34; 2,06] p=0,6978
weiblich	18/66 (27,3%)	3,09 [2,99; 3,09]	21/73 (28,8%)	3,06 [3,02; NA]	0,76 [0,33; 1,76] p=0,5287	0,82 [0,45; 1,51] p=0,5314	-5,20% [-20,80%; 10,50%] p=0,5178	0,94 [0,50; 1,75] p=0,8336
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6276								
18-34 Jahre	16/44 (36,4%)	NA [1,48; NA]	21/47 (44,7%)	3,02 [1,41; NA]	0,61 [0,21; 1,77] p=0,3823	0,78 [0,47; 1,32] p=0,3605	-10,60% [-32,90%; 11,80%] p=0,3546	0,80 [0,42; 1,54] p=0,5069
35-54 Jahre	7/45 (15,6%)	NA [2,99; NA]	6/53 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,22; 3,74] p=0,8816	0,91 [0,28; 2,98] p=0,8820	-1,20% [-17,80%; 15,30%] p=0,8844	1,37 [0,46; 4,09] p=0,5687
55+ Jahre	5/25 (20,0%)	3,09 [2,99; 3,09]	3/12 (25,0%)	NA [0,07; NA]	3,00 [0,16; 55,72] p=0,5127	2,00 [0,28; 14,20] p=0,4882	12,50% [-21,00%; 46,00%] p=0,4652	0,49 [0,11; 2,26] p=0,3628

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4382								
Nordamerika	7/29 (24,1%)	3,09 [2,96; NA]	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,35; 3,79] p=0,8150	1,12 [0,44; 2,89] p=0,8113	2,70% [-20,40%; 25,80%] p=0,8162	0,88 [0,29; 2,64] p=0,8164
Europa	14/59 (23,7%)	NA [2,99; NA]	11/57 (19,3%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,50; 3,39] p=0,5967	1,23 [0,57; 2,68] p=0,6000	4,30% [-11,40%; 19,90%] p=0,5934	1,25 [0,57; 2,77] p=0,5753
Asien	7/26 (26,9%)	NA [1,51; NA]	13/27 (48,1%)	3,02 [1,41; NA]	0,46 [0,13; 1,64] p=0,2395	0,66 [0,33; 1,33] p=0,2433	-16,10% [-41,50%; 9,40%] p=0,2155	0,59 [0,23; 1,48] p=0,2598
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3512								
\leq Median	18/66 (27,3%)	NA [2,99; NA]	22/65 (33,8%)	3,06 [3,02; NA]	0,70 [0,30; 1,66] p=0,4338	0,80 [0,46; 1,40] p=0,4344	-6,90% [-23,90%; 10,00%] p=0,4207	0,75 [0,40; 1,40] p=0,3617
$>$ Median	10/46 (21,7%)	3,09 [NA; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,21; 4,17] p=0,9228	0,95 [0,35; 2,62] p=0,9253	-0,80% [-18,20%; 16,50%] p=0,9249	1,26 [0,50; 3,19] p=0,6286
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7405								
AD Mono	13/61 (21,3%)	NA [NA; NA]	17/65 (26,2%)	NA [3,02; NA]	0,83 [0,33; 2,07] p=0,6909	0,88 [0,49; 1,60] p=0,6803	-2,90% [-17,20%; 11,30%] p=0,6862	0,78 [0,38; 1,60] p=0,4955
AD plus Augmentationstherapie	15/53 (28,3%)	3,09 [2,99; 3,09]	13/47 (27,7%)	3,06 [2,99; NA]	1,09 [0,45; 2,66] p=0,8506	1,07 [0,53; 2,15] p=0,8549	1,90% [-17,70%; 21,50%] p=0,8505	0,98 [0,46; 2,06] p=0,9499
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0253								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	15/67 (22,4%)	3,09 [3,09; NA]	23/68 (33,8%)	3,06 [2,92; 3,06]	0,66 [0,28; 1,52] p=0,3348	0,75 [0,42; 1,34] p=0,3345	-8,30% [-24,90%; 8,20%] p=0,3238	0,51 [0,26; 1,00] p=0,0494
nein	12/45 (26,7%)	NA [2,99; NA]	7/44 (15,9%)	NA [NA; NA]	1,90 [0,48; 7,47] p=0,3454	1,68 [0,56; 5,04] p=0,3537	8,80% [-9,30%; 27,00%] p=0,3417	1,96 [0,76; 5,02] p=0,1614
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7170								
ja	10/32 (31,3%)	NA [2,92; NA]	11/31 (35,5%)	NA [0,85; NA]	0,72 [0,16; 3,14] p=0,6752	0,82 [0,33; 2,02] p=0,6592	-6,20% [-33,90%; 21,50%] p=0,6608	0,80 [0,34; 1,90] p=0,6168
nein	18/82 (22,0%)	3,09 [3,09; NA]	19/81 (23,5%)	NA [3,06; NA]	1,08 [0,48; 2,47] p=0,8476	1,06 [0,56; 2,01] p=0,8503	1,40% [-12,70%; 15,50%] p=0,8473	0,94 [0,49; 1,80] p=0,8619

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-304: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	16/114 (14,0%)	NA [NA; NA]	20/112 (17,9%)	NA [0,89; NA]	0,83 [0,39; 1,76] p=0,6242	0,86 [0,47; 1,57] p=0,6198	-2,50% [-12,40%; 7,40%] p=0,6203	0,81 [0,42; 1,57] p=0,5323
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7641								
männlich	6/48 (12,5%)	NA [NA; NA]	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,08; 2,63] p=0,4227	0,67 [0,25; 1,78] p=0,4174	-6,70% [-22,20%; 8,70%] p=0,3929	0,69 [0,23; 2,04] p=0,4980
weiblich	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	13/73 (17,8%)	NA [0,89; NA]	0,76 [0,27; 2,12] p=0,6096	0,81 [0,37; 1,77] p=0,6019	-3,50% [-16,30%; 9,40%] p=0,5979	0,90 [0,39; 2,06] p=0,8026
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5513								
18-34 Jahre	12/44 (27,3%)	NA [0,82; NA]	14/47 (29,8%)	0,89 [0,85; NA]	0,88 [0,29; 2,67] p=0,8375	0,92 [0,42; 2,00] p=0,8266	-2,40% [-23,70%; 18,90%] p=0,8258	0,93 [0,43; 2,00] p=0,8425
35-54 Jahre	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,04; 3,90] p=0,3980	0,50 [0,11; 2,34] p=0,3787	-5,10% [-16,40%; 6,10%] p=0,3729	0,94 [0,21; 4,23] p=0,9411
55+ Jahre	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/12 (16,7%)	NA [0,36; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	0,25 [0,02; 2,74] p=0,2552

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5353								
Nordamerika	2/29 (6,9%)	NA [NA; NA]	5/28 (17,9%)	NA [0,85; NA]	0,29 [0,04; 1,94] p=0,2043	0,41 [0,10; 1,64] p=0,2076	-10,70% [-26,70%; 5,40%] p=0,1918	0,40 [0,08; 2,07] p=0,2752
Europa	9/59 (15,3%)	NA [NA; NA]	8/57 (14,0%)	NA [0,89; NA]	1,13 [0,38; 3,36] p=0,8255	1,11 [0,44; 2,79] p=0,8267	1,50% [-12,20%; 15,30%] p=0,8262	1,15 [0,44; 2,98] p=0,7756
Asien	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	7/27 (25,9%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,24; 3,46] p=0,8963	0,93 [0,34; 2,57] p=0,8926	-1,70% [-25,70%; 22,30%] p=0,8920	0,70 [0,22; 2,21] p=0,5444
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6923								
\leq Median	12/66 (18,2%)	NA [0,85; NA]	16/65 (24,6%)	NA [0,89; NA]	0,79 [0,32; 1,97] p=0,6214	0,84 [0,43; 1,64] p=0,6162	-4,10% [-20,10%; 11,90%] p=0,6183	0,76 [0,36; 1,61] p=0,4753
$>$ Median	4/46 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,39 [0,02; 6,78] p=0,5226	0,61 [0,14; 2,78] p=0,5267	-3,50% [-13,60%; 6,50%] p=0,4913	1,05 [0,26; 4,21] p=0,9441
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9827								
AD Mono	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	11/65 (16,9%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,27; 2,14] p=0,6044	0,80 [0,35; 1,84] p=0,5959	-3,40% [-16,10%; 9,30%] p=0,6003	0,81 [0,32; 2,00] p=0,6408
AD plus Augmentationstherapie	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [0,89; NA]	0,91 [0,30; 2,78] p=0,8726	0,93 [0,39; 2,23] p=0,8727	-1,30% [-17,00%; 14,40%] p=0,8709	0,79 [0,31; 2,06] p=0,6350
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1586								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	9/67 (13,4%)	NA [NA; NA]	16/68 (23,5%)	NA [0,85; NA]	0,43 [0,15; 1,21] p=0,1088	0,53 [0,25; 1,14] p=0,1047	-12,10% [-26,00%; 1,90%] p=0,0895	0,56 [0,24; 1,26] p=0,1586
nein	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [0,89; NA]	3,67 [0,48; 28,11] p=0,1701	3,67 [0,44; 30,46] p=0,2290	8,30% [-4,40%; 21,00%] p=0,1991	1,65 [0,46; 5,92] p=0,4397
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4607								
ja	6/32 (18,8%)	NA [NA; NA]	9/31 (29,0%)	NA [0,85; NA]	0,43 [0,08; 2,21] p=0,3248	0,58 [0,21; 1,60] p=0,2910	-14,20% [-40,20%; 11,90%] p=0,2869	0,59 [0,21; 1,66] p=0,3192
nein	10/82 (12,2%)	NA [NA; NA]	11/81 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,42; 3,13] p=0,7799	1,14 [0,45; 2,90] p=0,7860	1,60% [-10,00%; 13,20%] p=0,7823	0,98 [0,41; 2,31] p=0,9624

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-305: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	24/114 (21,1%)	3,09 [3,09; NA]	27/112 (24,1%)	NA [3,06; NA]	0,86 [0,44; 1,68] p=0,6516	0,89 [0,55; 1,46] p=0,6529	-2,60% [-13,60%; 8,50%] p=0,6496	0,87 [0,50; 1,51] p=0,6223
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8015								
männlich	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,18; 3,69] p=0,8026	0,89 [0,36; 2,21] p=0,7996	-2,20% [-19,60%; 15,10%] p=0,7997	0,79 [0,30; 2,12] p=0,6440
weiblich	16/66 (24,2%)	3,09 [NA; NA]	19/73 (26,0%)	NA [3,02; NA]	0,70 [0,29; 1,70] p=0,4444	0,78 [0,41; 1,48] p=0,4446	-6,10% [-21,00%; 8,90%] p=0,4277	0,94 [0,48; 1,82] p=0,8420
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4024								
18-34 Jahre	14/44 (31,8%)	NA [2,99; NA]	20/47 (42,6%)	3,06 [1,48; NA]	0,45 [0,14; 1,44] p=0,2037	0,68 [0,39; 1,20] p=0,1863	-14,60% [-35,20%; 6,00%] p=0,1636	0,77 [0,39; 1,53] p=0,4524
35-54 Jahre	6/45 (13,3%)	NA [NA; NA]	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,18; 5,38] p=0,9770	0,98 [0,25; 3,88] p=0,9770	-0,20% [-14,00%; 13,60%] p=0,9768	1,81 [0,51; 6,44] p=0,3574
55+ Jahre	4/25 (16,0%)	3,09 [NA; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,36; NA]	3,00 [0,16; 55,72] p=0,5127	2,00 [0,28; 14,20] p=0,4882	12,50% [-21,00%; 46,00%] p=0,4652	0,43 [0,09; 2,15] p=0,3057

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1548								
Nordamerika	5/29 (17,2%)	3,09 [2,99; NA]	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	0,73 [0,19; 2,83] p=0,6431	0,78 [0,28; 2,17] p=0,6355	-4,90% [-25,60%; 15,70%] p=0,6397	0,64 [0,19; 2,13] p=0,4698
Europa	13/59 (22,0%)	NA [NA; NA]	8/57 (14,0%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,58; 4,52] p=0,3542	1,49 [0,62; 3,59] p=0,3696	7,00% [-7,80%; 21,80%] p=0,3531	1,63 [0,67; 3,93] p=0,2792
Asien	6/26 (23,1%)	NA [NA; NA]	13/27 (48,1%)	3,02 [1,41; NA]	0,35 [0,09; 1,34] p=0,1351	0,57 [0,27; 1,20] p=0,1381	-20,20% [-44,70%; 4,30%] p=0,1058	0,51 [0,19; 1,35] p=0,1730
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2971								
\leq Median	16/66 (24,2%)	NA [NA; NA]	21/65 (32,3%)	3,06 [3,02; NA]	0,73 [0,31; 1,75] p=0,4880	0,82 [0,46; 1,45] p=0,4918	-6,00% [-22,70%; 10,70%] p=0,4819	0,71 [0,37; 1,37] p=0,3136
$>$ Median	8/46 (17,4%)	3,09 [NA; NA]	6/47 (12,8%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,20; 6,34] p=0,9037	1,07 [0,37; 3,09] p=0,8996	1,00% [-13,90%; 15,80%] p=0,8989	1,34 [0,46; 3,86] p=0,5899
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7710								
AD Mono	11/61 (18,0%)	NA [NA; NA]	15/65 (23,1%)	NA [3,02; NA]	0,70 [0,27; 1,82] p=0,4675	0,78 [0,40; 1,51] p=0,4564	-5,20% [-18,90%; 8,50%] p=0,4570	0,77 [0,35; 1,68] p=0,5162
AD plus Augmentationstherapie	13/53 (24,5%)	3,09 [2,99; 3,09]	12/47 (25,5%)	3,06 [3,06; NA]	1,05 [0,40; 2,76] p=0,9159	1,04 [0,50; 2,15] p=0,9188	1,00% [-17,20%; 19,10%] p=0,9162	0,94 [0,43; 2,06] p=0,8706
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0134								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	12/67 (17,9%)	3,09 [3,09; NA]	21/68 (30,9%)	3,06 [2,99; 3,06]	0,48 [0,19; 1,21] p=0,1176	0,61 [0,32; 1,15] p=0,1256	-12,60% [-28,00%; 2,80%] p=0,1084	0,45 [0,22; 0,94] p=0,0339
nein	11/45 (24,4%)	NA [2,99; NA]	6/44 (13,6%)	NA [NA; NA]	2,73 [0,53; 14,01] p=0,1972	2,16 [0,65; 7,19] p=0,2116	10,80% [-5,40%; 27,00%] p=0,1900	2,13 [0,78; 5,81] p=0,1392
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5265								
ja	8/32 (25,0%)	NA [2,99; NA]	10/31 (32,3%)	NA [0,85; NA]	0,54 [0,12; 2,43] p=0,4460	0,66 [0,24; 1,80] p=0,4153	-11,50% [-38,80%; 15,80%] p=0,4085	0,70 [0,28; 1,79] p=0,4619
nein	16/82 (19,5%)	3,09 [3,09; NA]	17/81 (21,0%)	NA [3,06; NA]	1,18 [0,49; 2,83] p=0,7025	1,14 [0,57; 2,27] p=0,7121	2,60% [-10,80%; 15,90%] p=0,7058	0,97 [0,49; 1,92] p=0,9308

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-306: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	8/114 (7,0%)	NA [NA; NA]	10/112 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,33; 2,45] p=0,8283	0,90 [0,36; 2,25] p=0,8259	-0,80% [-8,20%; 6,60%] p=0,8260	0,80 [0,31; 2,02] p=0,6291
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8366								
männlich	5/48 (10,4%)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4%)	NA [NA; NA]	0,47 [0,08; 2,63] p=0,4227	0,60 [0,17; 2,07] p=0,4193	-6,70% [-22,20%; 8,70%] p=0,3929	0,68 [0,21; 2,23] p=0,5269
weiblich	3/66 (4,5%)	NA [NA; NA]	4/73 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,18; 5,46] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,65] p=1,0000	0,00% [-7,70%; 7,70%] p=1,0000	0,84 [0,19; 3,74] p=0,8164
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4268								
18-34 Jahre	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	7/47 (14,9%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,22; 3,99] p=0,9309	0,94 [0,26; 3,46] p=0,9295	-0,80% [-17,00%; 15,40%] p=0,9269	0,76 [0,24; 2,39] p=0,6352
35-54 Jahre	2/45 (4,4%)	NA [NA; NA]	1/53 (1,9%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,06; 10,03] p=0,8084	0,75 [0,07; 7,73] p=0,8090	-1,00% [-10,20%; 8,10%] p=0,8266	2,43 [0,22; 26,81] p=0,4683
55+ Jahre	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	2/12 (16,7%)	NA [0,36; NA]	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	0,25 [0,02; 2,74] p=0,2552
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1764								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≤ Median	5/66 (7,6%)	NA [NA; NA]	9/65 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,17; 2,03] p=0,4133	0,62 [0,20; 1,93] p=0,4083	-5,20% [-17,10%; 6,70%] p=0,3934	0,54 [0,18; 1,62] p=0,2723
> Median	3/46 (6,5%)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,4795	1,67 [0,40; 6,97] p=0,4842	2,20% [-3,20%; 7,70%] p=0,4157	3,10 [0,32; 29,82] p=0,3269
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8437								
AD Mono	4/61 (6,6%)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,20; 2,89] p=0,6777	0,77 [0,22; 2,68] p=0,6766	-2,00% [-11,70%; 7,60%] p=0,6800	0,73 [0,20; 2,57] p=0,6201
AD plus Augmentationstherapie	4/53 (7,5%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,24; 5,05] p=0,8988	1,09 [0,28; 4,22] p=0,8965	0,80% [-10,70%; 12,30%] p=0,8940	0,89 [0,22; 3,55] p=0,8677
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3963								
ja	4/67 (6,0%)	NA [NA; NA]	7/68 (10,3%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,11; 1,80] p=0,2408	0,52 [0,18; 1,52] p=0,2335	-6,30% [-16,80%; 4,20%] p=0,2422	0,58 [0,17; 1,98] p=0,3825
nein	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	3/44 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,83 [0,17; 19,51] p=0,6080	1,83 [0,17; 19,25] p=0,6134	2,60% [-7,60%; 12,80%] p=0,6169	1,35 [0,30; 6,03] p=0,6954
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8590								
ja	3/32 (9,4%)	NA [NA; NA]	4/31 (12,9%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,15; 4,10] p=0,7681	0,82 [0,22; 2,98] p=0,7608	-3,50% [-28,30%; 21,20%] p=0,7789	0,71 [0,16; 3,19] p=0,6582

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	5/82 (6,1%)	NA [NA; NA]	6/81 (7,4%)	NA [NA; NA]	0,97 [0,27; 3,52] p=0,9589	0,97 [0,26; 3,56] p=0,9589	-0,20% [-9,20%; 8,80%] p=0,9586	0,84 [0,26; 2,77] p=0,7815

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-307: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	16/114 (14,0%)	NA [NA; NA]	18/112 (16,1%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,44; 1,98] p=0,8558	0,94 [0,50; 1,78] p=0,8594	-0,90% [-10,80%; 9,10%] p=0,8600	0,88 [0,45; 1,73] p=0,7184
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8960								
männlich	8/48 (16,7%)	NA [NA; NA]	7/39 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,22; 5,63] p=0,8927	1,07 [0,42; 2,68] p=0,8908	1,10% [-14,90%; 17,10%] p=0,8906	0,92 [0,33; 2,54] p=0,8733
weiblich	8/66 (12,1%)	NA [NA; NA]	11/73 (15,1%)	NA [3,06; NA]	0,53 [0,17; 1,61] p=0,2443	0,58 [0,22; 1,51] p=0,2627	-7,00% [-18,90%; 5,00%] p=0,2520	0,83 [0,34; 2,07] p=0,6928
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3847								
18-34 Jahre	11/44 (25,0%)	NA [2,99; NA]	12/47 (25,5%)	NA [3,06; NA]	0,88 [0,28; 2,72] p=0,8275	0,91 [0,39; 2,13] p=0,8277	-2,40% [-23,10%; 18,30%] p=0,8210	1,03 [0,45; 2,33] p=0,9454
35-54 Jahre	3/45 (6,7%)	NA [NA; NA]	3/53 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,03; 2,80] p=0,2367	0,30 [0,04; 2,49] p=0,2650	-7,20% [-19,30%; 5,00%] p=0,2473	1,18 [0,24; 5,82] p=0,8437
55+ Jahre	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	3/12 (25,0%)	NA [0,36; NA]	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000	0,00% [-34,60%; 34,60%] p=1,0000	0,29 [0,05; 1,74] p=0,1755
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6243								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	3/29 (10,3%)	NA [2,99; NA]	4/28 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,12; 3,22] p=0,5599	0,65 [0,16; 2,68] p=0,5534	-5,20% [-22,40%; 11,90%] p=0,5491	0,63 [0,14; 2,82] p=0,5430
Europa	8/59 (13,6%)	NA [NA; NA]	6/57 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,44; 4,62] p=0,5294	1,39 [0,48; 4,00] p=0,5445	4,00% [-9,00%; 17,00%] p=0,5433	1,33 [0,46; 3,83] p=0,5972
Asien	5/26 (19,2%)	NA [NA; NA]	8/27 (29,6%)	3,06 [2,99; NA]	0,73 [0,20; 2,59] p=0,6049	0,78 [0,29; 2,08] p=0,6237	-6,40% [-31,60%; 18,80%] p=0,6202	0,75 [0,24; 2,32] p=0,6216
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1334								
\leq Median	10/66 (15,2%)	NA [NA; NA]	15/65 (23,1%)	NA [3,06; NA]	0,71 [0,27; 1,85] p=0,4898	0,77 [0,36; 1,62] p=0,4863	-5,40% [-20,70%; 9,80%] p=0,4864	0,64 [0,29; 1,42] p=0,2697
$>$ Median	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA]	3/47 (6,4%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,24; 16,46] p=0,4927	1,57 [0,43; 5,78] p=0,4964	4,50% [-8,70%; 17,70%] p=0,5049	2,09 [0,52; 8,37] p=0,2964
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7622								
AD Mono	8/61 (13,1%)	NA [NA; NA]	9/65 (13,8%)	NA [NA; NA]	0,96 [0,35; 2,66] p=0,9423	0,97 [0,39; 2,38] p=0,9435	-0,50% [-13,20%; 12,30%] p=0,9450	0,95 [0,37; 2,47] p=0,9206
AD plus Augmentationstherapie	8/53 (15,1%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [3,06; NA]	0,90 [0,30; 2,74] p=0,8510	0,92 [0,38; 2,25] p=0,8557	-1,50% [-17,30%; 14,30%] p=0,8526	0,79 [0,30; 2,05] p=0,6292
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1822								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	8/67 (11,9%)	NA [NA; NA]	13/68 (19,1%)	3,06 [NA; NA]	0,52 [0,19; 1,42] p=0,1838	0,58 [0,24; 1,37] p=0,2112	-9,10% [-23,00%; 4,70%] p=0,1958	0,55 [0,23; 1,35] p=0,1922
nein	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	5/44 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,37; 8,70] p=0,4309	1,79 [0,41; 7,71] p=0,4373	5,70% [-9,60%; 21,10%] p=0,4657	1,44 [0,46; 4,54] p=0,5331
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9667								
ja	5/32 (15,6%)	NA [NA; NA]	5/31 (16,1%)	NA [2,99; NA]	1,00 [0,17; 5,77] p=1,0000	1,00 [0,33; 3,04] p=1,0000	0,00% [-23,30%; 23,30%] p=1,0000	0,93 [0,27; 3,24] p=0,9147
nein	11/82 (13,4%)	NA [NA; NA]	13/81 (16,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,43; 2,61] p=0,8998	1,05 [0,44; 2,52] p=0,9043	0,80% [-12,10%; 13,60%] p=0,9048	0,87 [0,39; 1,94] p=0,7334

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-308: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	112	27,25 (6,30)	20,90 (0,84)	-6,37 (0,84)	110	27,13 (6,54)	22,56 (0,83)	-4,71 (0,83)	-1,66 [-3,89; 0,56] p=0,1425	-0,19 [-0,45; 0,08]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	47	26,11 (7,56)	20,92 (1,31)	-6,35 (1,31)	39	26,05 (6,98)	20,18 (1,41)	-7,09 (1,41)	0,74 [-2,91; 4,38] p=0,6908	0,08 [-0,34; 0,51]
weiblich	65	28,06 (5,13)	20,88 (1,07)	-6,39 (1,07)	71	27,71 (6,27)	23,80 (1,02)	-3,47 (1,02)	-2,92 [-5,76; -0,08] p=0,0438	-0,34 [-0,68; 0,00]
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	44	27,23 (5,56)	20,93 (1,37)	-6,34 (1,37)	45	26,06 (6,52)	21,82 (1,37)	-5,45 (1,37)	-0,89 [-4,51; 2,73] p=0,6287	-0,10 [-0,51; 0,32]
35-54 Jahre	44	27,36 (6,60)	21,48 (1,34)	-5,79 (1,34)	53	27,75 (6,94)	23,54 (1,22)	-3,73 (1,22)	-2,06 [-5,52; 1,39] p=0,2398	-0,23 [-0,63; 0,17]
55+ Jahre	24	27,08 (7,22)	19,69 (1,87)	-7,58 (1,87)	12	28,58 (4,19)	20,89 (2,61)	-6,38 (2,61)	-1,20 [-7,42; 5,02] p=0,7041	-0,13 [-0,82; 0,57]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	24,66 (8,49)	18,45 (1,68)	-8,82 (1,68)	26	26,14 (6,96)	21,02 (1,71)	-6,25 (1,71)	-2,57 [-7,26; 2,12] p=0,2815	-0,29 [-0,82; 0,25]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Europa	58	28,31 (4,97)	21,09 (1,16)	-6,18 (1,16)	57	27,63 (6,13)	22,71 (1,16)	-4,56 (1,16)	-1,62 [-4,85; 1,61] p=0,3231	-0,18 [-0,55; 0,18]
Asien	26	27,77 (5,47)	23,44 (1,72)	-3,83 (1,72)	27	27,11 (7,08)	22,24 (1,69)	-5,03 (1,69)	1,20 [-3,55; 5,96] p=0,6186	0,13 [-0,41; 0,67]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	59	26,28 (6,79)	NA (NA)	NA (NA)	64	27,43 (5,94)	NA (NA)	NA (NA)	-1,50 [-4,49; 1,50] p=0,3257	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	53	28,34 (5,56)	NA (NA)	NA (NA)	46	26,72 (7,34)	NA (NA)	NA (NA)	-1,71 [-5,10; 1,67] p=0,3194	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	26,81 (6,91)	20,05 (1,55)	-7,21 (1,55)	30	25,84 (8,93)	23,45 (1,60)	-3,82 (1,60)	-3,39 [-7,74; 0,95] p=0,1250	-0,38 [-0,89; 0,12]
nein	80	27,42 (6,08)	21,23 (1,00)	-6,04 (1,00)	80	27,63 (5,35)	22,18 (1,00)	-5,09 (1,00)	-0,96 [-3,65; 1,74] p=0,4845	-0,11 [-0,42; 0,20]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-309: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	106	27,25 (6,30)	15,79 (0,98)	-11,48 (0,98)	107	27,13 (6,54)	17,93 (0,97)	-9,34 (0,97)	-2,14 [-4,77; 0,49] p=0,1105	-0,21 [-0,48; 0,06]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	26,11 (7,56)	17,10 (1,53)	-10,17 (1,53)	37	26,05 (6,98)	15,43 (1,64)	-11,84 (1,64)	1,67 [-2,61; 5,95] p=0,4424	0,17 [-0,27; 0,61]
weiblich	63	28,06 (5,13)	14,89 (1,24)	-12,38 (1,24)	70	27,71 (6,27)	19,22 (1,17)	-8,05 (1,17)	-4,33 [-7,63; -1,02] p=0,0105	-0,44 [-0,78; - 0,09]
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	42	27,23 (5,56)	15,33 (1,58)	-11,94 (1,58)	45	26,06 (6,52)	18,13 (1,55)	-9,14 (1,55)	-2,80 [-6,98; 1,38] p=0,1880	-0,27 [-0,69; 0,15]
35-54 Jahre	41	27,36 (6,60)	17,12 (1,56)	-10,14 (1,56)	50	27,75 (6,94)	18,53 (1,42)	-8,74 (1,42)	-1,40 [-5,45; 2,65] p=0,4956	-0,14 [-0,55; 0,27]
55+ Jahre	23	27,08 (7,22)	14,13 (2,15)	-13,14 (2,15)	12	28,58 (4,19)	14,39 (2,97)	-12,88 (2,97)	-0,26 [-7,39; 6,87] p=0,9428	-0,02 [-0,72; 0,67]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	26	24,66 (8,49)	12,91 (1,95)	-14,36 (1,95)	26	26,14 (6,96)	16,53 (1,94)	-10,74 (1,94)	-3,62 [-9,03; 1,78] p=0,1877	-0,36 [-0,91; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Europa	55	28,31 (4,97)	16,06 (1,34)	-11,21 (1,34)	55	27,63 (6,13)	17,91 (1,35)	-9,36 (1,35)	-1,85 [-5,60; 1,89] p=0,3310	-0,18 [-0,56; 0,19]
Asien	25	27,77 (5,47)	18,72 (2,00)	-8,55 (2,00)	26	27,11 (7,08)	17,95 (1,96)	-9,32 (1,96)	0,77 [-4,74; 6,28] p=0,7834	0,08 [-0,47; 0,63]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	55	26,28 (6,79)	NA (NA)	NA (NA)	63	27,43 (5,94)	NA (NA)	NA (NA)	-0,69 [-4,23; 2,84] p=0,6998	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	51	28,34 (5,56)	NA (NA)	NA (NA)	44	26,72 (7,34)	NA (NA)	NA (NA)	-4,10 [-8,08; -0,12] p=0,0437	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	26,81 (6,91)	13,95 (1,81)	-13,32 (1,81)	29	25,84 (8,93)	19,26 (1,86)	-8,00 (1,86)	-5,31 [-10,38; -0,25] p=0,0400	-0,52 [-1,04; - 0,01]
nein	75	27,42 (6,08)	16,54 (1,17)	-10,73 (1,17)	78	27,63 (5,35)	17,37 (1,16)	-9,90 (1,16)	-0,84 [-4,00; 2,33] p=0,6017	-0,08 [-0,40; 0,24]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-310: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	104	27,25 (6,30)	13,13 (1,06)	-14,14 (1,06)	97	27,13 (6,54)	15,96 (1,07)	-11,31 (1,07)	-2,83 [-5,72; 0,06] p=0,0550	-0,26 [-0,54; 0,01]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	26,11 (7,56)	13,15 (1,65)	-14,12 (1,65)	31	26,05 (6,98)	13,74 (1,86)	-13,53 (1,86)	-0,59 [-5,38; 4,20] p=0,8076	-0,05 [-0,51; 0,40]
weiblich	60	28,06 (5,13)	13,14 (1,36)	-14,13 (1,36)	66	27,71 (6,27)	17,06 (1,29)	-10,21 (1,29)	-3,92 [-7,56; -0,27] p=0,0352	-0,37 [-0,72; - 0,02]
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	40	27,23 (5,56)	13,37 (1,70)	-13,89 (1,70)	42	26,06 (6,52)	17,94 (1,67)	-9,33 (1,67)	-4,56 [-9,09; -0,03] p=0,0483	-0,42 [-0,86; 0,02]
35-54 Jahre	41	27,36 (6,60)	13,79 (1,66)	-13,48 (1,66)	45	27,75 (6,94)	15,30 (1,57)	-11,97 (1,57)	-1,52 [-5,92; 2,89] p=0,4977	-0,14 [-0,57; 0,28]
55+ Jahre	23	27,08 (7,22)	11,46 (2,29)	-15,81 (2,29)	10	28,58 (4,19)	10,70 (3,30)	-16,57 (3,30)	0,76 [-7,06; 8,59] p=0,8479	0,07 [-0,67; 0,81]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	27	24,66 (8,49)	11,10 (2,05)	-16,17 (2,05)	21	26,14 (6,96)	14,34 (2,19)	-12,93 (2,19)	-3,24 [-9,13; 2,65] p=0,2797	-0,31 [-0,88; 0,27]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Europa	53	28,31 (4,97)	12,74 (1,44)	-14,53 (1,44)	50	27,63 (6,13)	14,06 (1,47)	-13,21 (1,47)	-1,31 [-5,36; 2,73] p=0,5228	-0,13 [-0,51; 0,26]
Asien	24	27,77 (5,47)	16,58 (2,14)	-10,69 (2,14)	26	27,11 (7,08)	20,01 (2,08)	-7,25 (2,08)	-3,43 [-9,31; 2,45] p=0,2513	-0,32 [-0,88; 0,24]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	55	26,28 (6,79)	NA (NA)	NA (NA)	59	27,43 (5,94)	NA (NA)	NA (NA)	-3,62 [-7,45; 0,22] p=0,0643	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	49	28,34 (5,56)	NA (NA)	NA (NA)	38	26,72 (7,34)	NA (NA)	NA (NA)	-2,24 [-6,64; 2,15] p=0,3151	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	26,81 (6,91)	12,11 (1,95)	-15,16 (1,95)	24	25,84 (8,93)	17,89 (2,11)	-9,38 (2,11)	-5,78 [-11,42; -0,14] p=0,0447	-0,54 [-1,09; 0,01]
nein	74	27,42 (6,08)	13,54 (1,27)	-13,73 (1,27)	73	27,63 (5,35)	15,23 (1,26)	-12,04 (1,26)	-1,69 [-5,14; 1,76] p=0,3348	-0,16 [-0,48; 0,17]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-311: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	84	27,25 (6,30)	12,25 (1,24)	-14,99 (1,24)	79	27,13 (6,54)	12,98 (1,27)	-14,27 (1,27)	-0,73 [-4,18; 2,73] p=0,6791	-0,06 [-0,37; 0,24]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	36	26,11 (7,56)	13,03 (1,90)	-14,21 (1,90)	24	26,05 (6,98)	10,94 (2,26)	-16,30 (2,26)	2,10 [-3,66; 7,85] p=0,4732	0,18 [-0,33; 0,70]
weiblich	48	28,06 (5,13)	11,62 (1,61)	-15,62 (1,61)	55	27,71 (6,27)	13,82 (1,52)	-13,42 (1,52)	-2,21 [-6,54; 2,12] p=0,3161	-0,20 [-0,58; 0,19]
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	31	27,23 (5,56)	11,13 (2,05)	-16,11 (2,05)	34	26,06 (6,52)	13,63 (1,98)	-13,61 (1,98)	-2,50 [-7,98; 2,98] p=0,3690	-0,22 [-0,70; 0,27]
35-54 Jahre	34	27,36 (6,60)	13,00 (1,98)	-14,24 (1,98)	37	27,75 (6,94)	12,86 (1,89)	-14,38 (1,89)	0,14 [-5,22; 5,49] p=0,9597	0,01 [-0,45; 0,48]
55+ Jahre	19	27,08 (7,22)	12,80 (2,69)	-14,44 (2,69)	8	28,58 (4,19)	11,20 (4,02)	-16,04 (4,02)	1,61 [-7,84; 11,05] p=0,7378	0,13 [-0,69; 0,96]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	24,66 (8,49)	15,36 (2,57)	-11,88 (2,57)	15	26,14 (6,96)	12,97 (2,77)	-14,27 (2,77)	2,39 [-5,04; 9,83] p=0,5262	0,22 [-0,48; 0,92]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Europa	46	28,31 (4,97)	10,37 (1,68)	-16,87 (1,68)	40	27,63 (6,13)	11,35 (1,76)	-15,89 (1,76)	-0,98 [-5,77; 3,82] p=0,6886	-0,09 [-0,51; 0,34]
Asien	21	27,77 (5,47)	14,50 (2,51)	-12,75 (2,51)	24	27,11 (7,08)	16,16 (2,39)	-11,08 (2,39)	-1,66 [-8,49; 5,17] p=0,6322	-0,14 [-0,73; 0,45]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	47	26,28 (6,79)	NA (NA)	NA (NA)	49	27,43 (5,94)	NA (NA)	NA (NA)	-1,46 [-6,01; 3,09] p=0,5269	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	37	28,34 (5,56)	NA (NA)	NA (NA)	30	26,72 (7,34)	NA (NA)	NA (NA)	0,19 [-5,20; 5,58] p=0,9445	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	22	26,81 (6,91)	10,50 (2,31)	-16,75 (2,31)	19	25,84 (8,93)	11,18 (2,57)	-16,06 (2,57)	-0,68 [-7,51; 6,14] p=0,8439	-0,06 [-0,68; 0,55]
nein	62	27,42 (6,08)	12,87 (1,47)	-14,37 (1,47)	60	27,63 (5,35)	13,44 (1,47)	-13,80 (1,47)	-0,57 [-4,61; 3,47] p=0,7819	-0,05 [-0,40; 0,31]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-312: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	82/114 (71,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	69/112 (61,6%)	0,39 [0,36; 0,82]	1,56 [0,85; 2,85] p=0,1546	1,15 [0,95; 1,39] p=0,1503	9,20% [-3,30%; 21,60%] p=0,1483	1,28 [0,93; 1,76] p=0,1344
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0279								
männlich	33/48 (68,8%)	0,36 [0,33; 0,82]	29/39 (74,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,06 [0,33; 3,43] p=0,9230	1,02 [0,73; 1,41] p=0,9223	1,10% [-21,00%; 23,30%] p=0,9207	0,78 [0,47; 1,28] p=0,3211
weiblich	49/66 (74,2%)	0,36 [0,33; 0,39]	40/73 (54,8%)	0,82 [0,39; 0,89]	2,60 [1,08; 6,22] p=0,0313	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0307	17,50% [2,10%; 32,80%] p=0,0263	1,73 [1,14; 2,63] p=0,0108
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0781								
18-34 Jahre	32/44 (72,7%)	0,33 [0,07; 0,39]	24/47 (51,1%)	0,85 [0,36; NA]	2,67 [0,90; 7,93] p=0,0726	1,45 [0,99; 2,14] p=0,0591	23,40% [0,40%; 46,40%] p=0,0462	1,83 [1,08; 3,12] p=0,0258
35-54 Jahre	31/45 (68,9%)	0,39 [0,33; 0,82]	35/53 (66,0%)	0,39 [0,36; 0,82]	1,60 [0,47; 5,41] p=0,4560	1,12 [0,84; 1,50] p=0,4387	7,90% [-11,80%; 27,60%] p=0,4329	0,99 [0,61; 1,62] p=0,9840
55+ Jahre	19/25 (76,0%)	0,36 [0,33; 0,79]	10/12 (83,3%)	0,20 [0,07; 0,39]	NA [NA; NA] NA	1,17 [0,86; 1,58] p=0,3178	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	0,58 [0,27; 1,26] p=0,1702
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7697								
Nordamerika	22/29 (75,9%)	0,33 [0,07; 0,39]	17/28 (60,7%)	0,49 [0,07; 0,85]	1,84 [0,60; 5,62] p=0,2638	1,24 [0,83; 1,85] p=0,2945	14,30% [-11,00%; 39,60%] p=0,2692	1,49 [0,79; 2,82] p=0,2231

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Europa	45/59 (76,3%)	0,39 [0,33; 0,43]	39/57 (68,4%)	0,36 [0,36; 0,82]	1,44 [0,60; 3,45] p=0,4136	1,10 [0,88; 1,39] p=0,4026	7,20% [-10,10%; 24,40%] p=0,4139	1,14 [0,74; 1,75] p=0,5538
Asien	15/26 (57,7%)	0,39 [0,33; NA]	13/27 (48,1%)	NA [0,07; NA]	1,46 [0,41; 5,25] p=0,5904	1,16 [0,71; 1,91] p=0,5590	7,50% [-17,50%; 32,50%] p=0,5580	1,24 [0,59; 2,62] p=0,5665
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7660								
≤ Median	47/66 (71,2%)	0,33 [0,33; 0,39]	40/65 (61,5%)	0,36 [0,33; 0,85]	1,13 [0,51; 2,49] p=0,7627	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7601	2,90% [-15,50%; 21,30%] p=0,7587	1,29 [0,85; 1,98] p=0,2333
> Median	34/46 (73,9%)	0,39 [0,36; 0,82]	29/47 (61,7%)	0,39 [0,36; 0,85]	8,31 [1,30; 52,96] p=0,0177	1,47 [1,09; 1,98] p=0,0119	26,30% [8,10%; 44,50%] p=0,0047	1,18 [0,72; 1,95] p=0,5057
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6473								
AD Mono	46/61 (75,4%)	0,36 [0,33; 0,39]	42/65 (64,6%)	0,39 [0,36; 0,82]	1,46 [0,67; 3,20] p=0,3493	1,13 [0,88; 1,44] p=0,3405	8,20% [-8,50%; 25,00%] p=0,3342	1,41 [0,93; 2,14] p=0,1098
antidepressant plus augmentation therapy	36/53 (67,9%)	0,39 [0,33; 0,79]	27/47 (57,4%)	0,49 [0,33; 0,89]	1,71 [0,66; 4,45] p=0,2659	1,18 [0,88; 1,60] p=0,2668	10,40% [-8,10%; 28,90%] p=0,2707	1,15 [0,69; 1,90] p=0,5943
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5400								
ja	48/67 (71,6%)	0,33 [0,33; 0,39]	39/68 (57,4%)	0,49 [0,36; 0,85]	1,99 [0,89; 4,48] p=0,0960	1,28 [0,97; 1,68] p=0,0810	15,50% [-1,90%; 32,80%] p=0,0806	1,42 [0,93; 2,18] p=0,1032
nein	33/45 (73,3%)	0,39 [0,36; 0,79]	30/44 (68,2%)	0,39 [0,33; 0,85]	0,81 [0,22; 2,92] p=0,7579	0,96 [0,75; 1,23] p=0,7312	-3,20% [-21,90%; 15,50%] p=0,7392	1,11 [0,68; 1,82] p=0,6821
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3500								
ja	22/32 (68,8%)	0,33 [0,07; 0,79]	16/31 (51,6%)	0,82 [0,36; NA]	6,00 [0,85; 42,31] p=0,0469	1,48 [1,00; 2,18] p=0,0513	26,50% [1,10%; 52,00%] p=0,0408	1,77 [0,93; 3,38] p=0,0841

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	60/82 (73,2%)	0,39 [0,36; 0,43]	53/81 (65,4%)	0,39 [0,36; 0,79]	1,44 [0,64; 3,22] p=0,3835	1,10 [0,89; 1,36] p=0,3810	6,50% [-7,90%; 20,90%] p=0,3777	1,15 [0,79; 1,67] p=0,4599

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-313: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	88/114 (77,2%)	0,36 [0,33; 0,39]	81/112 (72,3%)	0,39 [0,36; 0,82]	1,16 [0,60; 2,27] p=0,6639	1,03 [0,89; 1,20] p=0,6515	2,60% [-8,60%; 13,70%] p=0,6540	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2501
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1050								
männlich	37/48 (77,1%)	0,36 [0,33; 0,82]	30/39 (76,9%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,20 [0,37; 3,88] p=0,7653	1,05 [0,78; 1,41] p=0,7653	3,40% [-18,80%; 25,50%] p=0,7653	0,82 [0,50; 1,32] p=0,4102
weiblich	51/66 (77,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	51/73 (69,9%)	0,82 [0,39; 1,48]	1,09 [0,43; 2,76] p=0,8580	1,02 [0,84; 1,23] p=0,8573	1,30% [-12,80%; 15,40%] p=0,8571	1,45 [0,98; 2,14] p=0,0615
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2005								
18-34 Jahre	34/44 (77,3%)	0,33 [0,07; 0,39]	33/47 (70,2%)	0,85 [0,36; 1,48]	1,43 [0,45; 4,51] p=0,5624	1,09 [0,83; 1,44] p=0,5255	6,60% [-14,20%; 27,40%] p=0,5309	1,48 [0,91; 2,40] p=0,1126
35-54 Jahre	35/45 (77,8%)	0,39 [0,33; 0,82]	38/53 (71,7%)	0,39 [0,36; 0,82]	2,29 [0,63; 8,33] p=0,2178	1,17 [0,92; 1,50] p=0,2001	12,40% [-6,20%; 31,00%] p=0,1927	1,04 [0,66; 1,66] p=0,8521
55+ Jahre	19/25 (76,0%)	0,36 [0,33; 0,79]	10/12 (83,3%)	0,20 [0,07; 0,39]	NA [NA; NA] NA	1,17 [0,86; 1,58] p=0,3178	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	0,54 [0,25; 1,18] p=0,1210
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8859								
Nordamerika	22/29 (75,9%)	0,33 [0,07; 0,39]	21/28 (75,0%)	0,49 [0,07; 1,48]	0,95 [0,30; 3,03] p=0,9305	0,99 [0,71; 1,37] p=0,9320	-1,10% [-24,80%; 22,70%] p=0,9303	1,35 [0,74; 2,48] p=0,3315

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Europa	50/59 (84,7%)	0,39 [0,33; 0,43]	44/57 (77,2%)	0,36 [0,36; 0,82]	1,45 [0,53; 3,98] p=0,4865	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4560	5,50% [-9,50%; 20,40%] p=0,4736	1,15 [0,77; 1,73] p=0,4988
Asien	16/26 (61,5%)	0,39 [0,33; NA]	16/27 (59,3%)	1,41 [0,07; NA]	1,03 [0,26; 4,15] p=0,9650	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9625	0,60% [-22,40%; 23,50%] p=0,9623	1,05 [0,52; 2,10] p=0,8966
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9289								
\leq Median	49/66 (74,2%)	0,33 [0,33; 0,39]	47/65 (72,3%)	0,36 [0,33; 0,85]	0,74 [0,30; 1,80] p=0,5245	0,93 [0,75; 1,15] p=0,4962	-5,70% [-21,90%; 10,60%] p=0,4960	1,17 [0,79; 1,75] p=0,4319
$>$ Median	38/46 (82,6%)	0,39 [0,36; 0,82]	34/47 (72,3%)	0,39 [0,36; 0,89]	4,53 [0,74; 27,73] p=0,1019	1,22 [1,00; 1,48] p=0,0491	15,90% [-1,20%; 32,90%] p=0,0678	1,15 [0,72; 1,83] p=0,5498
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8663								
AD Mono	48/61 (78,7%)	0,36 [0,33; 0,39]	49/65 (75,4%)	0,39 [0,36; 0,82]	0,97 [0,42; 2,25] p=0,9451	0,99 [0,81; 1,21] p=0,9427	-0,60% [-16,00%; 14,90%] p=0,9429	1,31 [0,88; 1,95] p=0,1856
antidepressant plus augmentation therapy	40/53 (75,5%)	0,39 [0,33; 0,79]	32/47 (68,1%)	0,49 [0,33; 1,48]	1,60 [0,53; 4,80] p=0,4167	1,10 [0,88; 1,37] p=0,4023	6,80% [-9,20%; 22,80%] p=0,4077	1,19 [0,74; 1,91] p=0,4715
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5066								
ja	53/67 (79,1%)	0,33 [0,33; 0,39]	47/68 (69,1%)	0,49 [0,36; 1,41]	2,14 [0,84; 5,44] p=0,1340	1,19 [0,97; 1,45] p=0,0946	12,50% [-2,50%; 27,40%] p=0,1026	1,29 [0,87; 1,92] p=0,1983
nein	34/45 (75,6%)	0,39 [0,36; 0,79]	34/44 (77,3%)	0,39 [0,33; 0,85]	0,64 [0,19; 2,22] p=0,4785	0,91 [0,71; 1,17] p=0,4696	-7,30% [-27,10%; 12,40%] p=0,4672	1,02 [0,63; 1,64] p=0,9436
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6184								
ja	25/32 (78,1%)	0,33 [0,07; 0,79]	22/31 (71,0%)	0,82 [0,36; 1,48]	1,50 [0,33; 6,84] p=0,6115	1,09 [0,78; 1,53] p=0,5980	7,10% [-19,70%; 33,90%] p=0,6048	1,39 [0,78; 2,48] p=0,2599

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	63/82 (76,8%)	0,39 [0,36; 0,43]	59/81 (72,8%)	0,39 [0,36; 0,79]	0,90 [0,37; 2,22] p=0,8293	0,98 [0,82; 1,17] p=0,8241	-1,50% [-14,40%; 11,50%] p=0,8248	1,12 [0,79; 1,60] p=0,5220

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-314: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 8 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	0/114 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/112 (1,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,1573	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-4,60%; 0,70%] p=0,1565	NA [NA; NA] p=0,9964

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-315: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 8 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der QLDS um ≥ 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	1/114 (0,9%)	NA [NA; NA]	3/112 (2,7%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,06; 4,52] p=0,4927	0,50 [0,07; 3,77] p=0,5013	-1,30% [-5,10%; 2,50%] p=0,5056	0,33 [0,03; 3,12] p=0,3303

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-316: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	100/113 (88,5%)	83/112 (74,1%)	2,69 [1,31; 5,50] p=0,0088	1,19 [1,05; 1,36] p=0,0066	14,40% [4,40%; 24,40%] p=0,0049
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9700					
männlich	42/47 (89,4%)	29/39 (74,4%)	2,90 [0,90; 9,36] p=0,1237	1,20 [0,98; 1,48] p=0,0848	15,00% [-1,30%; 31,30%] p=0,0711
weiblich	58/66 (87,9%)	54/73 (74,0%)	2,55 [1,03; 6,31] p=0,0615	1,19 [1,01; 1,40] p=0,0382	13,90% [1,10%; 26,70%] p=0,0329
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9595					
18-34 Jahre	40/44 (90,9%)	34/47 (72,3%)	3,82 [1,14; 12,83] p=0,0425	1,26 [1,03; 1,53] p=0,0251	18,60% [3,20%; 33,90%] p=0,0178
35-54 Jahre	40/45 (88,9%)	40/53 (75,5%)	2,60 [0,85; 7,97] p=0,1450	1,18 [0,98; 1,42] p=0,0830	13,40% [-1,40%; 28,20%] p=0,0752
55+ Jahre	20/24 (83,3%)	9/12 (75,0%)	1,67 [0,31; 9,04] p=0,8580	1,11 [0,77; 1,61] p=0,5793	8,30% [-20,30%; 37,00%] p=0,5690
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6408					
Nordamerika	23/29 (79,3%)	22/28 (78,6%)	1,05 [0,29; 3,74] p=1,0000	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9455	0,70% [-20,40%; 21,90%] p=0,9455
Europa	51/58 (87,9%)	43/57 (75,4%)	2,37 [0,88; 6,41] p=0,1345	1,17 [0,98; 1,39] p=0,0882	12,50% [-1,50%; 26,50%] p=0,0797

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	26/26 (100,0%)	18/27 (66,7%)	NA [NA; NA] NA	1,50 [1,15; 1,96] p=0,0029	33,30% [15,60%; 51,10%] p=0,0002
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6768					
≤ Median	57/66 (86,4%)	44/65 (67,7%)	3,02 [1,26; 7,25] p=0,0187	1,28 [1,05; 1,55] p=0,0136	18,70% [4,60%; 32,70%] p=0,0093
> Median	43/46 (93,5%)	39/47 (83,0%)	2,94 [0,73; 11,87] p=0,2113	1,13 [0,97; 1,31] p=0,1203	10,50% [-2,40%; 23,40%] p=0,1106
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8008					
AD Mono	56/60 (93,3%)	49/65 (75,4%)	4,57 [1,43; 14,59] p=0,0109	1,24 [1,06; 1,44] p=0,0067	17,90% [5,70%; 30,20%] p=0,0040
AD plus Augmentationstherapie	44/53 (83,0%)	34/47 (72,3%)	1,87 [0,72; 4,88] p=0,2962	1,15 [0,93; 1,42] p=0,2087	10,70% [-5,60%; 27,00%] p=0,1992
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5662					
ja	57/67 (85,1%)	52/68 (76,5%)	1,75 [0,73; 4,21] p=0,2940	1,11 [0,94; 1,31] p=0,2071	8,60% [-4,60%; 21,80%] p=0,2017
nein	42/45 (93,3%)	31/44 (70,5%)	5,87 [1,54; 22,39] p=0,0098	1,32 [1,08; 1,63] p=0,0077	22,90% [7,60%; 38,20%] p=0,0034
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5741					
ja	27/32 (84,4%)	25/31 (80,6%)	1,30 [0,35; 4,78] p=0,9531	1,05 [0,83; 1,31] p=0,6975	3,70% [-15,00%; 22,50%] p=0,6967
nein	73/81 (90,1%)	58/81 (71,6%)	3,62 [1,51; 8,68] p=0,0046	1,26 [1,08; 1,47] p=0,0036	18,50% [6,70%; 30,30%] p=0,0021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-317: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/113 (3,5%)	6/112 (5,4%)	0,65 [0,18; 2,36] p=0,7371	0,66 [0,19; 2,28] p=0,5118	-1,80% [-7,20%; 3,60%] p=0,5083
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-318: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/113 (4,4%)	5/112 (4,5%)	0,99 [0,28; 3,52] p=1,0000	0,99 [0,30; 3,33] p=0,9885	0,00% [-5,40%; 5,30%] p=0,9885
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-319: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (bis zu Tag 90) (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	105/113 (92,9%)	87/112 (77,7%)	3,77 [1,62; 8,78] p=0,0020	1,20 [1,07; 1,34] p=0,0016	15,20% [6,20%; 24,30%] p=0,0010
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9564					
männlich	45/47 (95,7%)	31/39 (79,5%)	5,81 [1,15; 29,21] p=0,0435	1,20 [1,02; 1,43] p=0,0324	16,30% [2,30%; 30,20%] p=0,0221
weiblich	60/66 (90,9%)	56/73 (76,7%)	3,04 [1,12; 8,25] p=0,0408	1,19 [1,02; 1,37] p=0,0242	14,20% [2,30%; 26,10%] p=0,0196
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9441					
18-34 Jahre	43/44 (97,7%)	36/47 (76,6%)	13,14 [1,62; 106,70] p=0,0052	1,28 [1,08; 1,50] p=0,0037	21,10% [8,30%; 34,00%] p=0,0013
35-54 Jahre	42/45 (93,3%)	42/53 (79,2%)	3,67 [0,95; 14,09] p=0,0850	1,18 [1,01; 1,38] p=0,0429	14,10% [1,00%; 27,20%] p=0,0354
55+ Jahre	20/24 (83,3%)	9/12 (75,0%)	1,67 [0,31; 9,04] p=0,8580	1,11 [0,77; 1,61] p=0,5793	8,30% [-20,30%; 37,00%] p=0,5690
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7139					
Nordamerika	24/29 (82,8%)	23/28 (82,1%)	1,04 [0,27; 4,09] p=1,0000	1,01 [0,79; 1,28] p=0,9513	0,60% [-19,10%; 20,40%] p=0,9513
Europa	55/58 (94,8%)	45/57 (78,9%)	4,89 [1,30; 18,39] p=0,0220	1,20 [1,04; 1,39] p=0,0145	15,90% [3,90%; 27,90%] p=0,0096

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	26/26 (100,0%)	19/27 (70,4%)	NA [NA; NA] NA	1,42 [1,11; 1,82] p=0,0049	29,60% [12,40%; 46,90%] p=0,0007
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6597					
≤ Median	61/66 (92,4%)	47/65 (72,3%)	4,67 [1,62; 13,50] p=0,0044	1,28 [1,08; 1,51] p=0,0037	20,10% [7,50%; 32,70%] p=0,0018
> Median	44/46 (95,7%)	40/47 (85,1%)	3,85 [0,76; 19,63] p=0,1683	1,12 [0,98; 1,29] p=0,0888	10,50% [-1,20%; 22,30%] p=0,0788
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9604					
AD Mono	58/60 (96,7%)	52/65 (80,0%)	7,25 [1,56; 33,65] p=0,0073	1,21 [1,06; 1,38] p=0,0044	16,70% [5,90%; 27,40%] p=0,0023
AD plus Augmentationstherapie	47/53 (88,7%)	35/47 (74,5%)	2,69 [0,92; 7,86] p=0,1124	1,19 [0,98; 1,44] p=0,0762	14,20% [-0,90%; 29,30%] p=0,0652
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7444					
ja	60/67 (89,6%)	53/68 (77,9%)	2,43 [0,92; 6,40] p=0,1095	1,15 [0,99; 1,34] p=0,0707	11,60% [-0,70%; 23,90%] p=0,0638
nein	44/45 (97,8%)	34/44 (77,3%)	12,94 [1,58; 106,08] p=0,0065	1,27 [1,07; 1,49] p=0,0055	20,50% [7,40%; 33,60%] p=0,0022
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7874					
ja	29/32 (90,6%)	25/31 (80,6%)	2,32 [0,53; 10,25] p=0,4419	1,12 [0,92; 1,38] p=0,2654	10,00% [-7,20%; 27,20%] p=0,2551
nein	76/81 (93,8%)	62/81 (76,5%)	4,66 [1,65; 13,19] p=0,0033	1,23 [1,07; 1,40] p=0,0027	17,30% [6,70%; 27,90%] p=0,0014

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-320: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (bis zu Tag 90) (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/113 (15,0%)	15/112 (13,4%)	1,15 [0,54; 2,42] p=0,8704	1,12 [0,59; 2,14] p=0,7231	1,70% [-7,50%; 10,80%] p=0,7228
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5049					
männlich	6/47 (12,8%)	6/39 (15,4%)	0,80 [0,24; 2,73] p=0,9654	0,83 [0,29; 2,37] p=0,7274	-2,60% [-17,40%; 12,20%] p=0,7289
weiblich	11/66 (16,7%)	9/73 (12,3%)	1,42 [0,55; 3,68] p=0,6265	1,35 [0,60; 3,06] p=0,4688	4,30% [-7,40%; 16,10%] p=0,4688
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9361					
18-34 Jahre	9/44 (20,5%)	8/47 (17,0%)	1,25 [0,44; 3,60] p=0,8791	1,20 [0,51; 2,84] p=0,6751	3,40% [-12,60%; 19,50%] p=0,6750
35-54 Jahre	5/45 (11,1%)	6/53 (11,3%)	0,98 [0,28; 3,45] p=1,0000	0,98 [0,32; 3,00] p=0,9739	-0,20% [-12,70%; 12,30%] p=0,9738
55+ Jahre	3/24 (12,5%)	1/12 (8,3%)	1,57 [0,15; 16,94] p=1,0000	1,50 [0,17; 12,94] p=0,7122	4,20% [-16,30%; 24,70%] p=0,6901
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7826					
Nordamerika	5/29 (17,2%)	6/28 (21,4%)	0,76 [0,20; 2,86] p=0,9477	0,80 [0,28; 2,34] p=0,6897	-4,20% [-24,70%; 16,30%] p=0,6888
Europa	9/58 (15,5%)	7/57 (12,3%)	1,31 [0,45; 3,80] p=0,8177	1,26 [0,50; 3,16] p=0,6173	3,20% [-9,40%; 15,90%] p=0,6154

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	3/26 (11,5%)	2/27 (7,4%)	1,63 [0,25; 10,65] p=0,9632	1,56 [0,28; 8,58] p=0,6107	4,10% [-11,60%; 19,90%] p=0,6074
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7623					
≤ Median	9/66 (13,6%)	7/65 (10,8%)	1,31 [0,46; 3,75] p=0,8160	1,27 [0,50; 3,20] p=0,6175	2,90% [-8,30%; 14,10%] p=0,6157
> Median	8/46 (17,4%)	8/47 (17,0%)	1,03 [0,35; 3,01] p=1,0000	1,02 [0,42; 2,49] p=0,9623	0,40% [-15,00%; 15,70%] p=0,9623
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5838					
AD Mono	11/60 (18,3%)	9/65 (13,8%)	1,40 [0,53; 3,65] p=0,6598	1,32 [0,59; 2,97] p=0,4959	4,50% [-8,40%; 17,40%] p=0,4953
AD plus Augmentationstherapie	6/53 (11,3%)	6/47 (12,8%)	0,87 [0,26; 2,92] p=1,0000	0,89 [0,31; 2,56] p=0,8244	-1,40% [-14,20%; 11,40%] p=0,8248
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2433					
ja	11/67 (16,4%)	13/68 (19,1%)	0,83 [0,34; 2,01] p=0,8538	0,86 [0,41; 1,78] p=0,6822	-2,70% [-15,60%; 10,20%] p=0,6813
nein	5/45 (11,1%)	2/44 (4,5%)	2,63 [0,48; 14,31] p=0,4527	2,44 [0,50; 11,94] p=0,2694	6,60% [-4,50%; 17,60%] p=0,2444
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9467					
ja	9/32 (28,1%)	8/31 (25,8%)	1,13 [0,37; 3,43] p=1,0000	1,09 [0,48; 2,46] p=0,8359	2,30% [-19,60%; 24,20%] p=0,8357
nein	8/81 (9,9%)	7/81 (8,6%)	1,16 [0,40; 3,36] p=1,0000	1,14 [0,43; 3,00] p=0,7865	1,20% [-7,70%; 10,20%] p=0,7863

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-321: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (bis zu Tag 90) (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/113 (4,4%)	5/112 (4,5%)	0,99 [0,28; 3,52] p=1,0000	0,99 [0,30; 3,33] p=0,9885	0,00% [-5,40%; 5,30%] p=0,9885
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-322: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	49/101 (48,5%)	39/91 (42,9%)	1,26 [0,71; 2,22] p=0,5220	1,13 [0,83; 1,54] p=0,4344	5,70% [-8,40%; 19,70%] p=0,4311
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4366					
männlich	22/44 (50,0%)	10/29 (34,5%)	1,90 [0,72; 5,00] p=0,2861	1,45 [0,81; 2,60] p=0,2110	15,50% [-7,20%; 38,30%] p=0,1813
weiblich	27/57 (47,4%)	29/62 (46,8%)	1,02 [0,50; 2,11] p=1,0000	1,01 [0,69; 1,48] p=0,9483	0,60% [-17,40%; 18,50%] p=0,9483
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9509					
18-34 Jahre	24/40 (60,0%)	20/40 (50,0%)	1,50 [0,62; 3,64] p=0,5005	1,20 [0,80; 1,79] p=0,3717	10,00% [-11,70%; 31,70%] p=0,3662
35-54 Jahre	18/39 (46,2%)	16/42 (38,1%)	1,39 [0,57; 3,38] p=0,6109	1,21 [0,73; 2,02] p=0,4638	8,10% [-13,40%; 29,50%] p=0,4617
55+ Jahre	7/22 (31,8%)	3/9 (33,3%)	0,93 [0,18; 4,86] p=1,0000	0,95 [0,32; 2,89] p=0,9344	-1,50% [-37,90%; 34,90%] p=0,9350
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8457					
Nordamerika	13/27 (48,1%)	10/19 (52,6%)	0,84 [0,26; 2,71] p=1,0000	0,91 [0,51; 1,63] p=0,7631	-4,50% [-33,80%; 24,80%] p=0,7643
Europa	24/51 (47,1%)	18/47 (38,3%)	1,43 [0,64; 3,20] p=0,5025	1,23 [0,77; 1,96] p=0,3854	8,80% [-10,80%; 28,30%] p=0,3789

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	12/23 (52,2%)	11/25 (44,0%)	1,39 [0,45; 4,33] p=0,7820	1,19 [0,66; 2,14] p=0,5717	8,20% [-20,00%; 36,40%] p=0,5700
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1977					
≤ Median	31/58 (53,4%)	19/52 (36,5%)	1,99 [0,93; 4,28] p=0,1121	1,46 [0,95; 2,25] p=0,0839	16,90% [-1,40%; 35,20%] p=0,0706
> Median	18/42 (42,9%)	20/39 (51,3%)	0,71 [0,30; 1,71] p=0,5919	0,84 [0,53; 1,33] p=0,4486	-8,40% [-30,10%; 13,30%] p=0,4463
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9639					
AD Mono	27/54 (50,0%)	24/55 (43,6%)	1,29 [0,61; 2,75] p=0,6359	1,15 [0,77; 1,71] p=0,5065	6,40% [-12,30%; 25,10%] p=0,5047
AD plus Augmentationstherapie	22/47 (46,8%)	15/36 (41,7%)	1,23 [0,51; 2,96] p=0,8080	1,12 [0,69; 1,84] p=0,6431	5,10% [-16,40%; 26,70%] p=0,6395
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5167					
ja	30/60 (50,0%)	21/53 (39,6%)	1,52 [0,72; 3,22] p=0,3593	1,26 [0,83; 1,92] p=0,2750	10,40% [-7,90%; 28,60%] p=0,2653
nein	18/40 (45,0%)	18/38 (47,4%)	0,91 [0,37; 2,22] p=1,0000	0,95 [0,59; 1,53] p=0,8339	-2,40% [-24,50%; 19,80%] p=0,8338
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0763					
ja	19/30 (63,3%)	6/21 (28,6%)	4,32 [1,30; 14,38] p=0,0296	2,22 [1,07; 4,60] p=0,0323	34,80% [8,90%; 60,70%] p=0,0085
nein	30/71 (42,3%)	33/70 (47,1%)	0,82 [0,42; 1,59] p=0,6787	0,90 [0,62; 1,30] p=0,5598	-4,90% [-21,30%; 11,50%] p=0,5589

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-323: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/101 (12,9%)	10/91 (11,0%)	1,20 [0,50; 2,88] p=0,8610	1,17 [0,54; 2,54] p=0,6890	1,90% [-7,30%; 11,00%] p=0,6872
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5130					
männlich	5/44 (11,4%)	4/29 (13,8%)	0,80 [0,20; 3,27] p=1,0000	0,82 [0,24; 2,81] p=0,7572	-2,40% [-18,10%; 13,20%] p=0,7612
weiblich	8/57 (14,0%)	6/62 (9,7%)	1,52 [0,49; 4,70] p=0,6506	1,45 [0,54; 3,92] p=0,4642	4,40% [-7,30%; 16,00%] p=0,4631
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7153					
18-34 Jahre	5/40 (12,5%)	6/40 (15,0%)	0,81 [0,23; 2,90] p=1,0000	0,83 [0,28; 2,51] p=0,7459	-2,50% [-17,60%; 12,60%] p=0,7453
35-54 Jahre	5/39 (12,8%)	3/42 (7,1%)	1,91 [0,43; 8,60] p=0,6297	1,79 [0,46; 7,02] p=0,4004	5,70% [-7,40%; 18,70%] p=0,3944
55+ Jahre	3/22 (13,6%)	1/9 (11,1%)	1,26 [0,11; 14,05] p=1,0000	1,23 [0,15; 10,29] p=0,8503	2,50% [-22,50%; 27,60%] p=0,8433
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2178					
Nordamerika	2/27 (7,4%)	4/19 (21,1%)	0,30 [0,05; 1,84] p=0,3633	0,35 [0,07; 1,73] p=0,1986	-13,60% [-34,50%; 7,20%] p=0,1990
Europa	9/51 (17,6%)	4/47 (8,5%)	2,30 [0,66; 8,06] p=0,3012	2,07 [0,68; 6,29] p=0,1975	9,10% [-4,00%; 22,30%] p=0,1735

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	2/23 (8,7%)	2/25 (8,0%)	1,10 [0,14; 8,48] p=1,0000	1,09 [0,17; 7,10] p=0,9306	0,70% [-15,00%; 16,40%] p=0,9307
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7994					
≤ Median	6/58 (10,3%)	4/52 (7,7%)	1,38 [0,37; 5,21] p=0,8849	1,34 [0,40; 4,50] p=0,6309	2,70% [-8,00%; 13,30%] p=0,6261
> Median	7/42 (16,7%)	6/39 (15,4%)	1,10 [0,33; 3,61] p=1,0000	1,08 [0,40; 2,94] p=0,8753	1,30% [-14,70%; 17,30%] p=0,8750
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4338					
AD Mono	9/54 (16,7%)	6/55 (10,9%)	1,63 [0,54; 4,95] p=0,5532	1,53 [0,58; 4,00] p=0,3880	5,80% [-7,20%; 18,70%] p=0,3821
AD plus Augmentationstherapie	4/47 (8,5%)	4/36 (11,1%)	0,74 [0,17; 3,20] p=0,9709	0,77 [0,21; 2,86] p=0,6913	-2,60% [-15,60%; 10,40%] p=0,6950
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2956					
ja	8/60 (13,3%)	8/53 (15,1%)	0,87 [0,30; 2,49] p=0,9986	0,88 [0,36; 2,19] p=0,7888	-1,80% [-14,70%; 11,20%] p=0,7893
nein	5/40 (12,5%)	2/38 (5,3%)	2,57 [0,47; 14,14] p=0,4747	2,38 [0,49; 11,51] p=0,2828	7,20% [-5,20%; 19,70%] p=0,2553
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7984					
ja	7/30 (23,3%)	4/21 (19,0%)	1,29 [0,33; 5,14] p=0,9935	1,22 [0,41; 3,66] p=0,7163	4,30% [-18,30%; 26,90%] p=0,7102
nein	6/71 (8,5%)	6/70 (8,6%)	0,98 [0,30; 3,21] p=1,0000	0,99 [0,33; 2,91] p=0,9795	-0,10% [-9,30%; 9,10%] p=0,9795

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-324: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	77/113 (68,1%)	47/112 (42,0%)	2,96 [1,71; 5,10] p<0,0001	1,62 [1,26; 2,09] p=0,0002	26,20% [13,60%; 38,70%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4635					
männlich	33/47 (70,2%)	20/39 (51,3%)	2,24 [0,92; 5,43] p=0,0740	1,37 [0,96; 1,96] p=0,0855	18,90% [-1,50%; 39,40%] p=0,0692
weiblich	44/66 (66,7%)	27/73 (37,0%)	3,41 [1,69; 6,85] p=0,0005	1,80 [1,28; 2,54] p=0,0008	29,70% [13,80%; 45,60%] p=0,0002
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7093					
18-34 Jahre	29/44 (65,9%)	17/47 (36,2%)	3,41 [1,44; 8,08] p=0,0048	1,82 [1,18; 2,82] p=0,0069	29,70% [10,10%; 49,40%] p=0,0030
35-54 Jahre	31/45 (68,9%)	26/53 (49,1%)	2,30 [1,00; 5,27] p=0,0485	1,40 [1,00; 1,97] p=0,0486	19,80% [0,80%; 38,90%] p=0,0416
55+ Jahre	17/24 (70,8%)	4/12 (33,3%)	4,86 [1,10; 21,52] p=0,0339	2,13 [0,92; 4,92] p=0,0787	37,50% [5,20%; 69,80%] p=0,0228
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4136					
Nordamerika	13/29 (44,8%)	9/28 (32,1%)	1,72 [0,58; 5,05] p=0,3297	1,39 [0,71; 2,73] p=0,3325	12,70% [-12,40%; 37,70%] p=0,3207

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	42/58 (72,4%)	29/57 (50,9%)	2,53 [1,17; 5,50] p=0,0180	1,42 [1,05; 1,92] p=0,0213	21,50% [4,20%; 38,90%] p=0,0149
Asien	22/26 (84,6%)	9/27 (33,3%)	11,00 [2,90; 41,69] p=0,0002	2,54 [1,45; 4,44] p=0,0011	51,30% [28,70%; 73,80%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1805					
≤ Median	43/66 (65,2%)	20/65 (30,8%)	4,21 [2,03; 8,73] p<0,0001	2,12 [1,41; 3,17] p=0,0003	34,40% [18,30%; 50,40%] p<0,0001
> Median	34/46 (73,9%)	27/47 (57,4%)	2,10 [0,87; 5,04] p=0,0965	1,29 [0,95; 1,74] p=0,0997	16,50% [-2,50%; 35,50%] p=0,0893
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8656					
AD Mono	45/60 (75,0%)	29/65 (44,6%)	3,72 [1,74; 7,98] p=0,0006	1,68 [1,24; 2,29] p=0,0009	30,40% [14,10%; 46,70%] p=0,0003
AD plus Augmentationstherapie	32/53 (60,4%)	18/47 (38,3%)	2,46 [1,10; 5,49] p=0,0283	1,58 [1,03; 2,41] p=0,0351	22,10% [2,90%; 41,20%] p=0,0238
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1433					
ja	41/67 (61,2%)	32/68 (47,1%)	1,77 [0,89; 3,52] p=0,1007	1,30 [0,95; 1,78] p=0,1034	14,10% [-2,50%; 30,80%] p=0,0959
nein	35/45 (77,8%)	15/44 (34,1%)	6,77 [2,64; 17,31] p<0,0001	2,28 [1,47; 3,54] p=0,0002	43,70% [25,10%; 62,20%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2641					
ja	21/32 (65,6%)	17/31 (54,8%)	1,57 [0,57; 4,34] p=0,3855	1,20 [0,80; 1,80] p=0,3862	10,80% [-13,20%; 34,80%] p=0,3791

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	56/81 (69,1%)	30/81 (37,0%)	3,81 [1,98; 7,31] p<0,0001	1,87 [1,36; 2,57] p=0,0001	32,10% [17,50%; 46,70%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-325: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Schwindelgefühl

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Schwindelgefühl	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	40/113 (35,4%)	10/112 (8,9%)	5,59 [2,63; 11,89] p<0,0001	3,96 [2,09; 7,53] p<0,0001	26,50% [16,20%; 36,70%] p<0,0001	NA
	Geschlecht	männlich	15/47 (31,9%)	4/39 (10,3%)	4,10 [1,23; 13,65] p=0,0166	3,11 [1,12; 8,61] p=0,0288	21,70% [5,30%; 38,00%] p=0,0095	0,5906
		weiblich	25/66 (37,9%)	6/73 (8,2%)	6,81 [2,58; 18,00] p<0,0001	4,61 [2,02; 10,53] p=0,0003	29,70% [16,40%; 43,00%] p<0,0001	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	27/77 (35,1%)	4/74 (5,4%)	9,45 [3,11; 28,70] p<0,0001	6,49 [2,39; 17,64] p=0,0002	29,70% [17,80%; 41,50%] p<0,0001	0,1783
		schwarz	0/5 (0,0%)	1/7 (14,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,30% [-40,20%; 11,60%] p=0,2801	NA
		Asien	12/28 (42,9%)	5/28 (17,9%)	3,45 [1,02; 11,72] p=0,0438	2,40 [0,97; 5,92] p=0,0572	25,00% [1,80%; 48,20%] p=0,0345	NA
		andere	1/3 (33,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	Wert	
	Alter	18-34 Jahre	13/44 (29,5%)	6/47 (12,8%)	2,87 [0,98; 8,39] p=0,0503	2,31 [0,96; 5,56] p=0,0603	16,80% [0,30%; 33,30%] p=0,0464	0,3806
		35-54 Jahre	17/45 (37,8%)	3/53 (5,7%)	10,12 [2,73; 37,57] p<0,0001	6,67 [2,09; 21,32] p=0,0014	32,10% [16,60%; 47,60%] p<0,0001	NA
		55+ Jahre	10/24 (41,7%)	1/12 (8,3%)	7,86 [0,87; 71,06] p=0,0436	5,00 [0,72; 34,63] p=0,1031	33,30% [8,20%; 58,50%] p=0,0094	NA
	Geographische Region	Nordamerika	7/29 (24,1%)	2/28 (7,1%)	4,14 [0,78; 21,99] p=0,0812	3,38 [0,77; 14,89] p=0,1076	17,00% [-1,30%; 35,30%] p=0,0682	0,4359
		Europa	21/58 (36,2%)	3/57 (5,3%)	10,22 [2,84; 36,74] p<0,0001	6,88 [2,17; 21,80] p=0,0010	30,90% [17,30%; 44,60%] p<0,0001	NA
		Asien	12/26 (46,2%)	5/27 (18,5%)	3,77 [1,09; 13,03] p=0,0328	2,49 [1,02; 6,09] p=0,0452	27,60% [3,50%; 51,80%] p=0,0247	NA
	MADRS	≤ Median	17/66 (25,8%)	4/65 (6,2%)	5,29 [1,67; 16,75] p=0,0023	4,19 [1,49; 11,77] p=0,0066	19,60% [7,50%; 31,70%] p=0,0014	0,9265
		> Median	23/46 (50,0%)	6/47 (12,8%)	6,83 [2,43; 19,21] p=0,0001	3,92 [1,76; 8,73] p=0,0008	37,20% [19,90%; 54,50%] p<0,0001	NA
	AD Behandlung	AD Mono	23/60 (38,3%)	7/65 (10,8%)	5,15 [2,01; 13,20] p=0,0003	3,56 [1,65; 7,69] p=0,0012	27,60% [13,10%; 42,00%] p=0,0002	0,6457

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)				
		AD plus Augmentationstherapie	17/53 (32,1%)	3/47 (6,4%)	6,93 [1,88; 25,52] p=0,0014	5,03 [1,57; 16,08] p=0,0065	25,70% [11,30%; 40,10%] p=0,0005	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	22/67 (32,8%)	7/68 (10,3%)	4,26 [1,67; 10,84] p=0,0015	3,19 [1,46; 6,96] p=0,0036	22,50% [9,20%; 35,90%] p=0,0009	0,4117
		nein	18/45 (40,0%)	3/44 (6,8%)	9,11 [2,45; 33,94] p=0,0002	5,87 [1,86; 18,52] p=0,0026	33,20% [17,00%; 49,30%] p<0,0001	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	11/32 (34,4%)	4/31 (12,9%)	3,54 [0,98; 12,70] p=0,0472	2,66 [0,95; 7,48] p=0,0628	21,50% [1,20%; 41,70%] p=0,0377	0,4245
		nein	29/81 (35,8%)	6/81 (7,4%)	6,97 [2,70; 17,98] p<0,0001	4,83 [2,12; 11,01] p=0,0002	28,40% [16,50%; 40,30%] p<0,0001	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-326: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Psychiatrische Erkrankungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	51/113 (45,1%)	29/112 (25,9%)	2,35 [1,34; 4,13] p=0,0026	1,74 [1,20; 2,53] p=0,0035	19,20% [7,00%; 31,50%] p=0,0021
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7323					
männlich	19/47 (40,4%)	10/39 (25,6%)	1,97 [0,78; 4,96] p=0,1512	1,58 [0,83; 2,98] p=0,1614	14,80% [-4,80%; 34,40%] p=0,1395
weiblich	32/66 (48,5%)	19/73 (26,0%)	2,67 [1,31; 5,45] p=0,0063	1,86 [1,18; 2,95] p=0,0080	22,50% [6,80%; 38,20%] p=0,0051
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7595					
18-34 Jahre	24/44 (54,5%)	12/47 (25,5%)	3,50 [1,45; 8,47] p=0,0049	2,14 [1,22; 3,73] p=0,0076	29,00% [9,70%; 48,30%] p=0,0032
35-54 Jahre	19/45 (42,2%)	15/53 (28,3%)	1,85 [0,80; 4,29] p=0,1512	1,49 [0,86; 2,58] p=0,1526	13,90% [-4,90%; 32,80%] p=0,1478
55+ Jahre	8/24 (33,3%)	2/12 (16,7%)	2,50 [0,44; 14,23] p=0,2994	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	16,70% [-11,60%; 45,00%] p=0,2482
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6719					
Nordamerika	9/29 (31,0%)	7/28 (25,0%)	1,35 [0,42; 4,32] p=0,6154	1,24 [0,54; 2,88] p=0,6140	6,00% [-17,20%; 29,30%] p=0,6110
Europa	26/58 (44,8%)	12/57 (21,1%)	3,05 [1,34; 6,92] p=0,0070	2,13 [1,19; 3,80] p=0,0104	23,80% [7,20%; 40,40%] p=0,0050

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	16/26 (61,5%)	10/27 (37,0%)	2,72 [0,90; 8,26] p=0,0773	1,66 [0,93; 2,96] p=0,0852	24,50% [-1,60%; 50,60%] p=0,0658
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2163					
≤ Median	34/66 (51,5%)	15/65 (23,1%)	3,54 [1,67; 7,51] p=0,0008	2,23 [1,35; 3,69] p=0,0017	28,40% [12,60%; 44,30%] p=0,0004
> Median	17/46 (37,0%)	14/47 (29,8%)	1,38 [0,58; 3,28] p=0,4658	1,24 [0,70; 2,21] p=0,4653	7,20% [-11,90%; 26,30%] p=0,4623
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8434					
AD Mono	25/60 (41,7%)	15/65 (23,1%)	2,38 [1,10; 5,15] p=0,0266	1,81 [1,06; 3,08] p=0,0305	18,60% [2,40%; 34,70%] p=0,0240
AD plus Augmentationstherapie	26/53 (49,1%)	14/47 (29,8%)	2,27 [0,99; 5,18] p=0,0508	1,65 [0,98; 2,76] p=0,0589	19,30% [0,50%; 38,00%] p=0,0441
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9173					
ja	30/67 (44,8%)	18/68 (26,5%)	2,25 [1,09; 4,64] p=0,0269	1,69 [1,05; 2,73] p=0,0308	18,30% [2,40%; 34,20%] p=0,0237
nein	20/45 (44,4%)	11/44 (25,0%)	2,40 [0,98; 5,91] p=0,0556	1,78 [0,97; 3,26] p=0,0633	19,40% [0,10%; 38,80%] p=0,0489
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2514					
ja	15/32 (46,9%)	12/31 (38,7%)	1,40 [0,51; 3,81] p=0,5160	1,21 [0,68; 2,16] p=0,5152	8,20% [-16,20%; 32,50%] p=0,5110
nein	36/81 (44,4%)	17/81 (21,0%)	3,01 [1,51; 6,01] p=0,0015	2,12 [1,30; 3,45] p=0,0026	23,50% [9,50%; 37,40%] p=0,0010

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-327: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Psychiatrische Erkrankungen PT: Dissoziation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Dissoziation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	33/113 (29,2%)	4/112 (3,6%)	11,14 [3,79; 32,70] p<0,0001	8,18 [3,00; 22,32] p<0,0001	25,60% [16,60%; 34,70%] p<0,0001	NA
	Geschlecht	männlich	12/47 (25,5%)	3/39 (7,7%)	4,11 [1,07; 15,84] p=0,0309	3,32 [1,01; 10,93] p=0,0485	17,80% [2,80%; 32,90%] p=0,0198	0,0801
		weiblich	21/66 (31,8%)	1/73 (1,4%)	33,60 [4,37; 258,50] p<0,0001	23,23 [3,21; 167,94] p=0,0018	30,40% [18,90%; 42,00%] p<0,0001	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	19/77 (24,7%)	3/74 (4,1%)	7,75 [2,19; 27,50] p=0,0003	6,09 [1,88; 19,71] p=0,0026	20,60% [10,00%; 31,20%] p=0,0001	NA
		schwarz	0/5 (0,0%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Asien	13/28 (46,4%)	1/28 (3,6%)	23,40 [2,78; 196,84] p=0,0002	13,00 [1,82; 92,79] p=0,0105	42,90% [23,10%; 62,60%] p<0,0001	NA
		andere	1/3 (33,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB		p-Wert	p-Wert	
	Alter	18-34 Jahre	15/44 (34,1%)	1/47 (2,1%)	23,79 [2,98; 189,86] p<0,0001	16,02 [2,21; 116,29] p=0,0061	32,00% [17,40%; 46,60%] p<0,0001	0,4504
		35-54 Jahre	13/45 (28,9%)	3/53 (5,7%)	6,77 [1,79; 25,64] p=0,0020	5,10 [1,55; 16,79] p=0,0073	23,20% [8,60%; 37,90%] p=0,0019	NA
		55+ Jahre	5/24 (20,8%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,80% [4,60%; 37,10%] p=0,0120	NA
	Geographische Region	Nordamerika	3/29 (10,3%)	2/28 (7,1%)	1,50 [0,23; 9,73] p=0,6720	1,45 [0,26; 8,02] p=0,6716	3,20% [-11,40%; 17,80%] p=0,6678	0,1473
		Europa	18/58 (31,0%)	1/57 (1,8%)	25,20 [3,23; 196,56] p<0,0001	17,69 [2,44; 128,15] p=0,0045	29,30% [16,90%; 41,70%] p<0,0001	NA
		Asien	12/26 (46,2%)	1/27 (3,7%)	22,29 [2,62; 189,60] p=0,0004	12,46 [1,74; 89,15] p=0,0120	42,50% [22,00%; 62,90%] p<0,0001	NA
	MADRS	≤ Median	20/66 (30,3%)	1/65 (1,5%)	27,83 [3,60; 214,81] p<0,0001	19,70 [2,72; 142,51] p=0,0032	28,80% [17,30%; 40,20%] p<0,0001	0,1830
		> Median	13/46 (28,3%)	3/47 (6,4%)	5,78 [1,52; 21,93] p=0,0054	4,43 [1,35; 14,52] p=0,0141	21,90% [7,10%; 36,60%] p=0,0037	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB		p-Wert	p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)				
	AD Behandlung	AD Mono	13/60 (21,7%)	1/65 (1,5%)	17,70 [2,24; 140,08] p=0,0004	14,08 [1,90; 104,42] p=0,0097	20,10% [9,30%; 31,00%] p=0,0003	0,4499
		AD plus Augmentationstherapie	20/53 (37,7%)	3/47 (6,4%)	8,89 [2,44; 32,44] p=0,0002	5,91 [1,88; 18,64] p=0,0024	31,40% [16,50%; 46,20%] p<0,0001	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	19/67 (28,4%)	2/68 (2,9%)	13,06 [2,90; 58,76] p<0,0001	9,64 [2,34; 39,79] p=0,0017	25,40% [13,90%; 36,90%] p<0,0001	0,7469
		nein	14/45 (31,1%)	2/44 (4,5%)	9,48 [2,01; 44,80] p=0,0012	6,84 [1,65; 28,38] p=0,0080	26,60% [11,70%; 41,40%] p=0,0005	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	10/32 (31,3%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,30% [15,20%; 47,30%] p=0,0001	0,1050
		nein	23/81 (28,4%)	4/81 (4,9%)	7,63 [2,50; 23,28] p<0,0001	5,75 [2,08; 15,88] p=0,0007	23,50% [12,60%; 34,40%] p<0,0001	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-328: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Obstipation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Obstipation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	15/113 (13,3%)	5/112 (4,5%)	3,28 [1,15; 9,35] p=0,0205	2,97 [1,12; 7,91] p=0,0289	8,80% [1,50%; 16,10%] p=0,0185	NA
	Geschlecht	männlich	4/47 (8,5%)	1/39 (2,6%)	3,53 [0,38; 33,02] p=0,2435	3,32 [0,39; 28,49] p=0,2740	5,90% [-3,40%; 15,30%] p=0,2147	0,9445
		weiblich	11/66 (16,7%)	4/73 (5,5%)	3,45 [1,04; 11,43] p=0,0344	3,04 [1,02; 9,09] p=0,0464	11,20% [0,80%; 21,60%] p=0,0349	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	4/77 (5,2%)	3/74 (4,1%)	1,30 [0,28; 6,00] p=0,7398	1,28 [0,30; 5,53] p=0,7397	1,10% [-5,50%; 7,80%] p=0,7382	0,3524
		schwarz	1/5 (20,0%)	1/7 (14,3%)	1,50 [0,07; 31,57] p=0,8020	1,40 [0,11; 17,45] p=0,7938	5,70% [-37,90%; 49,30%] p=0,7973	NA
		Asien	10/28 (35,7%)	1/28 (3,6%)	15,00 [1,76; 127,54] p=0,0027	10,00 [1,37; 72,99] p=0,0232	32,10% [13,10%; 51,20%] p=0,0009	NA
		andere	0/3 (0,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
	Geographische Region	Nordamerika	4/29 (13,8%)	2/28 (7,1%)	2,08 [0,35; 12,38] p=0,4175	1,93 [0,38; 9,72] p=0,4248	6,70% [-9,10%; 22,40%] p=0,4083	0,2236
		Europa	2/58 (3,4%)	2/57 (3,5%)	0,98 [0,13; 7,22] p=0,9859	0,98 [0,14; 6,74] p=0,9859	-0,10% [-6,80%; 6,60%] p=0,9859	NA
		Asien	9/26 (34,6%)	1/27 (3,7%)	13,76 [1,60; 118,70] p=0,0044	9,35 [1,27; 68,68] p=0,0281	30,90% [11,30%; 50,50%] p=0,0020	NA
	MADRS	≤ Median	12/66 (18,2%)	3/65 (4,6%)	4,59 [1,23; 17,14] p=0,0151	3,94 [1,17; 13,32] p=0,0274	13,60% [3,00%; 24,20%] p=0,0122	0,4038
		> Median	3/46 (6,5%)	2/47 (4,3%)	1,57 [0,25; 9,86] p=0,6299	1,53 [0,27; 8,75] p=0,6310	2,30% [-6,90%; 11,40%] p=0,6283	NA
	AD Behandlung	AD Mono	7/60 (11,7%)	3/65 (4,6%)	2,73 [0,67; 11,08] p=0,1482	2,53 [0,68; 9,33] p=0,1641	7,10% [-2,50%; 16,60%] p=0,1496	0,7454
		AD plus Augmentationstherapie	8/53 (15,1%)	2/47 (4,3%)	4,00 [0,80; 19,88] p=0,0728	3,55 [0,79; 15,88] p=0,0978	10,80% [-0,40%; 22,10%] p=0,0586	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	10/67 (14,9%)	3/68 (4,4%)	3,80 [1,00; 14,49] p=0,0391	3,38 [0,97; 11,75] p=0,0551	10,50% [0,70%; 20,30%] p=0,0361	0,7615

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		nein	5/45 (11,1%)	2/44 (4,5%)	2,63 [0,48; 14,31] p=0,2527	2,44 [0,50; 11,94] p=0,2694	6,60% [-4,50%; 17,60%] p=0,2444	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	4/32 (12,5%)	2/31 (6,5%)	2,07 [0,35; 12,22] p=0,4173	1,94 [0,38; 9,83] p=0,4247	6,00% [-8,30%; 20,40%] p=0,4089	0,5601
		nein	11/81 (13,6%)	3/81 (3,7%)	4,09 [1,09; 15,24] p=0,0257	3,67 [1,06; 12,66] p=0,0398	9,90% [1,40%; 18,40%] p=0,0231	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-329: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Untersuchungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/113 (24,8%)	11/112 (9,8%)	3,02 [1,42; 6,43] p=0,0031	2,52 [1,32; 4,82] p=0,0050	15,00% [5,30%; 24,60%] p=0,0025
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6450					
männlich	17/47 (36,2%)	5/39 (12,8%)	3,85 [1,27; 11,71] p=0,0140	2,82 [1,14; 6,95] p=0,0242	23,30% [6,10%; 40,60%] p=0,0081
weiblich	11/66 (16,7%)	6/73 (8,2%)	2,23 [0,78; 6,43] p=0,1304	2,03 [0,79; 5,18] p=0,1394	8,40% [-2,50%; 19,40%] p=0,1315
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0436					
18-34 Jahre	5/44 (11,4%)	6/47 (12,8%)	0,88 [0,25; 3,10] p=0,8384	0,89 [0,29; 2,71] p=0,8377	-1,40% [-14,80%; 12,00%] p=0,8372
35-54 Jahre	15/45 (33,3%)	5/53 (9,4%)	4,80 [1,58; 14,57] p=0,0036	3,53 [1,39; 8,96] p=0,0079	23,90% [8,00%; 39,80%] p=0,0031
55+ Jahre	8/24 (33,3%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [14,50%; 52,20%] p=0,0005
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6013					
Nordamerika	6/29 (20,7%)	1/28 (3,6%)	7,04 [0,79; 62,86] p=0,0510	5,79 [0,74; 45,11] p=0,0934	17,10% [0,90%; 33,40%] p=0,0392

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	19/58 (32,8%)	8/57 (14,0%)	2,98 [1,18; 7,54] p=0,0184	2,33 [1,11; 4,90] p=0,0249	18,70% [3,70%; 33,80%] p=0,0149
Asien	3/26 (11,5%)	2/27 (7,4%)	1,63 [0,25; 10,65] p=0,6104	1,56 [0,28; 8,58] p=0,6107	4,10% [-11,60%; 19,90%] p=0,6074
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2879					
≤ Median	13/66 (19,7%)	3/65 (4,6%)	5,07 [1,37; 18,75] p=0,0086	4,27 [1,28; 14,28] p=0,0185	15,10% [4,20%; 25,90%] p=0,0065
> Median	15/46 (32,6%)	8/47 (17,0%)	2,36 [0,89; 6,28] p=0,0832	1,92 [0,90; 4,08] p=0,0918	15,60% [-1,70%; 32,90%] p=0,0772
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3000					
AD Mono	14/60 (23,3%)	8/65 (12,3%)	2,17 [0,84; 5,62] p=0,1072	1,90 [0,86; 4,20] p=0,1146	11,00% [-2,30%; 24,40%] p=0,1056
AD plus Augmentationstherapie	14/53 (26,4%)	3/47 (6,4%)	5,26 [1,41; 19,70] p=0,0081	4,14 [1,27; 13,51] p=0,0187	20,00% [6,30%; 33,80%] p=0,0044
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0157					
ja	11/67 (16,4%)	9/68 (13,2%)	1,29 [0,50; 3,34] p=0,6041	1,24 [0,55; 2,80] p=0,6038	3,20% [-8,80%; 15,20%] p=0,6026
nein	17/45 (37,8%)	2/44 (4,5%)	12,75 [2,73; 59,55] p=0,0001	8,31 [2,04; 33,87] p=0,0031	33,20% [17,80%; 48,70%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Untersuchungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1321					
ja	6/32 (18,8%)	5/31 (16,1%)	1,20 [0,33; 4,43] p=0,7858	1,16 [0,40; 3,42] p=0,7845	2,60% [-16,10%; 21,30%] p=0,7838

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	22/81 (27,2%)	6/81 (7,4%)	4,66 [1,78; 12,23] p=0,0009	3,67 [1,57; 8,57] p=0,0027	19,80% [8,50%; 31,00%] p=0,0006

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-330: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Untersuchungen PT: Blutdruck erhöht

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Blutdruck erhöht	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	19/113 (16,8%)	6/112 (5,4%)	3,57 [1,37; 9,32] p=0,0064	3,14 [1,30; 7,57] p=0,0108	11,50% [3,40%; 19,50%] p=0,0053	NA
	Geschlecht	männlich	12/47 (25,5%)	3/39 (7,7%)	4,11 [1,07; 15,84] p=0,0309	3,32 [1,01; 10,93] p=0,0485	17,80% [2,80%; 32,90%] p=0,0198	0,7900
		weiblich	7/66 (10,6%)	3/73 (4,1%)	2,77 [0,69; 11,18] p=0,1402	2,58 [0,70; 9,57] p=0,1563	6,50% [-2,20%; 15,20%] p=0,1439	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	17/77 (22,1%)	5/74 (6,8%)	3,91 [1,36; 11,23] p=0,0078	3,27 [1,27; 8,40] p=0,0140	15,30% [4,40%; 26,20%] p=0,0058	NA
		schwarz	0/5 (0,0%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Asien	2/28 (7,1%)	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-2,40%; 16,70%] p=0,1422	NA
		andere	0/3 (0,0%)	1/3 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
	Alter	18-34 Jahre	3/44 (6,8%)	3/47 (6,4%)	1,07 [0,20; 5,62] p=0,9337	1,07 [0,23; 5,02] p=0,9334	0,40% [-9,80%; 10,60%] p=0,9334	0,2053
		35-54 Jahre	13/45 (28,9%)	3/53 (5,7%)	6,77 [1,79; 25,64] p=0,0020	5,10 [1,55; 16,79] p=0,0073	23,20% [8,60%; 37,90%] p=0,0019	NA
		55+ Jahre	3/24 (12,5%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-0,70%; 25,70%] p=0,0641	NA
	Geographische Region	Nordamerika	5/29 (17,2%)	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,20% [3,50%; 31,00%] p=0,0140	0,0977
		Europa	12/58 (20,7%)	6/57 (10,5%)	2,22 [0,77; 6,39] p=0,1354	1,97 [0,79; 4,88] p=0,1452	10,20% [-3,00%; 23,30%] p=0,1290	NA
		Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410	NA
	MADRS	≤ Median	8/66 (12,1%)	1/65 (1,5%)	8,83 [1,07; 72,74] p=0,0171	7,88 [1,01; 61,23] p=0,0485	10,60% [2,20%; 19,00%] p=0,0138	0,2512
		> Median	11/46 (23,9%)	5/47 (10,6%)	2,64 [0,84; 8,32] p=0,0917	2,25 [0,85; 5,96] p=0,1038	13,30% [-1,90%; 28,40%] p=0,0860	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB		p-Wert	p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)				
	AD Behandlung	AD Mono	11/60 (18,3%)	4/65 (6,2%)	3,42 [1,03; 11,42] p=0,0371	2,98 [1,00; 8,85] p=0,0495	12,20% [0,80%; 23,60%] p=0,0363	0,8583
		AD plus Augmentationstherapie	8/53 (15,1%)	2/47 (4,3%)	4,00 [0,80; 19,88] p=0,0728	3,55 [0,79; 15,88] p=0,0978	10,80% [-0,40%; 22,10%] p=0,0586	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	9/67 (13,4%)	5/68 (7,4%)	1,96 [0,62; 6,17] p=0,2484	1,83 [0,65; 5,17] p=0,2560	6,10% [-4,20%; 16,30%] p=0,2452	0,1152
		nein	10/45 (22,2%)	1/44 (2,3%)	12,29 [1,50; 100,68] p=0,0045	9,78 [1,31; 73,21] p=0,0264	19,90% [7,00%; 32,90%] p=0,0025	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	4/32 (12,5%)	1/31 (3,2%)	4,29 [0,45; 40,70] p=0,1768	3,88 [0,46; 32,77] p=0,2137	9,30% [-3,80%; 22,30%] p=0,1633	0,8327
		nein	15/81 (18,5%)	5/81 (6,2%)	3,45 [1,19; 10,02] p=0,0173	3,00 [1,14; 7,87] p=0,0255	12,30% [2,40%; 22,30%] p=0,0150	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-331: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Nervensystems

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	79/113 (69,9%)	51/112 (45,5%)	2,78 [1,61; 4,81] p=0,0002	1,54 [1,21; 1,94] p=0,0004	24,40% [11,90%; 36,90%] p=0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5630					
männlich	34/47 (72,3%)	21/39 (53,8%)	2,24 [0,91; 5,50] p=0,0771	1,34 [0,96; 1,89] p=0,0889	18,50% [-1,70%; 38,70%] p=0,0728
weiblich	45/66 (68,2%)	30/73 (41,1%)	3,07 [1,53; 6,17] p=0,0014	1,66 [1,20; 2,29] p=0,0019	27,10% [11,20%; 43,00%] p=0,0009
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9466					
18-34 Jahre	30/44 (68,2%)	20/47 (42,6%)	2,89 [1,23; 6,83] p=0,0146	1,60 [1,09; 2,36] p=0,0174	25,60% [5,90%; 45,40%] p=0,0109
35-54 Jahre	32/45 (71,1%)	26/53 (49,1%)	2,56 [1,10; 5,92] p=0,0276	1,45 [1,04; 2,02] p=0,0282	22,10% [3,20%; 40,90%] p=0,0221
55+ Jahre	17/24 (70,8%)	5/12 (41,7%)	3,40 [0,80; 14,44] p=0,0952	1,70 [0,83; 3,48] p=0,1469	29,20% [-4,10%; 62,50%] p=0,0860
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4567					
Nordamerika	14/29 (48,3%)	11/28 (39,3%)	1,44 [0,50; 4,13] p=0,4979	1,23 [0,68; 2,23] p=0,4972	9,00% [-16,70%; 34,60%] p=0,4921

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	43/58 (74,1%)	30/57 (52,6%)	2,58 [1,18; 5,65] p=0,0171	1,41 [1,05; 1,88] p=0,0203	21,50% [4,30%; 38,70%] p=0,0141
Asien	22/26 (84,6%)	10/27 (37,0%)	9,35 [2,50; 35,04] p=0,0005	2,28 [1,36; 3,84] p=0,0018	47,60% [24,70%; 70,50%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1943					
≤ Median	44/66 (66,7%)	22/65 (33,8%)	3,91 [1,89; 8,07] p=0,0002	1,97 [1,35; 2,88] p=0,0005	32,80% [16,60%; 49,00%] p<0,0001
> Median	35/46 (76,1%)	29/47 (61,7%)	1,97 [0,81; 4,84] p=0,1364	1,23 [0,93; 1,63] p=0,1388	14,40% [-4,20%; 33,00%] p=0,1291
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9538					
AD Mono	47/60 (78,3%)	33/65 (50,8%)	3,51 [1,60; 7,67] p=0,0014	1,54 [1,17; 2,03] p=0,0019	27,60% [11,60%; 43,60%] p=0,0007
AD plus Augmentationstherapie	32/53 (60,4%)	18/47 (38,3%)	2,46 [1,10; 5,49] p=0,0283	1,58 [1,03; 2,41] p=0,0351	22,10% [2,90%; 41,20%] p=0,0238
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2257					
ja	43/67 (64,2%)	34/68 (50,0%)	1,79 [0,90; 3,57] p=0,0974	1,28 [0,95; 1,73] p=0,1000	14,20% [-2,30%; 30,70%] p=0,0926
nein	35/45 (77,8%)	17/44 (38,6%)	5,56 [2,20; 14,07] p=0,0002	2,01 [1,34; 3,01] p=0,0007	39,10% [20,30%; 58,00%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3288					
ja	22/32 (68,8%)	18/31 (58,1%)	1,59 [0,57; 4,47] p=0,3823	1,18 [0,81; 1,73] p=0,3830	10,70% [-13,00%; 34,30%] p=0,3760

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	57/81 (70,4%)	33/81 (40,7%)	3,45 [1,80; 6,62] p=0,0002	1,73 [1,28; 2,33] p=0,0003	29,60% [15,00%; 44,20%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-332: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Schwindelgefühl

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Schwindelgefühl	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	41/113 (36,3%)	10/112 (8,9%)	5,81 [2,73; 12,35] p<0,0001	4,06 [2,14; 7,71] p<0,0001	27,40% [17,00%; 37,70%] p<0,0001	NA
	Geschlecht	männlich	16/47 (34,0%)	4/39 (10,3%)	4,52 [1,36; 14,96] p=0,0098	3,32 [1,21; 9,11] p=0,0199	23,80% [7,20%; 40,30%] p=0,0049	0,6513
		weiblich	25/66 (37,9%)	6/73 (8,2%)	6,81 [2,58; 18,00] p<0,0001	4,61 [2,02; 10,53] p=0,0003	29,70% [16,40%; 43,00%] p<0,0001	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	28/77 (36,4%)	4/74 (5,4%)	10,00 [3,30; 30,33] p<0,0001	6,73 [2,48; 18,25] p=0,0002	31,00% [19,00%; 42,90%] p<0,0001	0,1665
		schwarz	0/5 (0,0%)	1/7 (14,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,30% [-40,20%; 11,60%] p=0,2801	NA
		Asien	12/28 (42,9%)	5/28 (17,9%)	3,45 [1,02; 11,72] p=0,0438	2,40 [0,97; 5,92] p=0,0572	25,00% [1,80%; 48,20%] p=0,0345	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		andere	1/3 (33,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	NA
	Alter	18-34 Jahre	14/44 (31,8%)	6/47 (12,8%)	3,19 [1,10; 9,26] p=0,0292	2,49 [1,05; 5,91] p=0,0382	19,10% [2,30%; 35,80%] p=0,0258	0,4326
		35-54 Jahre	17/45 (37,8%)	3/53 (5,7%)	10,12 [2,73; 37,57] p<0,0001	6,67 [2,09; 21,32] p=0,0014	32,10% [16,60%; 47,60%] p<0,0001	NA
		55+ Jahre	10/24 (41,7%)	1/12 (8,3%)	7,86 [0,87; 71,06] p=0,0436	5,00 [0,72; 34,63] p=0,1031	33,30% [8,20%; 58,50%] p=0,0094	NA
	Geographische Region	Nordamerika	8/29 (27,6%)	2/28 (7,1%)	4,95 [0,95; 25,86] p=0,0443	3,86 [0,90; 16,63] p=0,0697	20,40% [1,60%; 39,30%] p=0,0336	0,4458
		Europa	21/58 (36,2%)	3/57 (5,3%)	10,22 [2,84; 36,74] p<0,0001	6,88 [2,17; 21,80] p=0,0010	30,90% [17,30%; 44,60%] p<0,0001	NA
		Asien	12/26 (46,2%)	5/27 (18,5%)	3,77 [1,09; 13,03] p=0,0328	2,49 [1,02; 6,09] p=0,0452	27,60% [3,50%; 51,80%] p=0,0247	NA
	MADRS	≤ Median	18/66 (27,3%)	4/65 (6,2%)	5,72 [1,82; 18,02] p=0,0013	4,43 [1,59; 12,39] p=0,0045	21,10% [8,90%; 33,30%] p=0,0007	0,8631

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		> Median	23/46 (50,0%)	6/47 (12,8%)	6,83 [2,43; 19,21] p=0,0001	3,92 [1,76; 8,73] p=0,0008	37,20% [19,90%; 54,50%] p<0,0001	NA
	AD Behandlung	AD Mono	24/60 (40,0%)	7/65 (10,8%)	5,52 [2,16; 14,13] p=0,0002	3,71 [1,73; 7,98] p=0,0008	29,20% [14,70%; 43,70%] p<0,0001	0,6869
		AD plus Augmentationstherapie	17/53 (32,1%)	3/47 (6,4%)	6,93 [1,88; 25,52] p=0,0014	5,03 [1,57; 16,08] p=0,0065	25,70% [11,30%; 40,10%] p=0,0005	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	23/67 (34,3%)	7/68 (10,3%)	4,56 [1,80; 11,55] p=0,0008	3,33 [1,53; 7,24] p=0,0023	24,00% [10,60%; 37,50%] p=0,0005	0,4464
		nein	18/45 (40,0%)	3/44 (6,8%)	9,11 [2,45; 33,94] p=0,0002	5,87 [1,86; 18,52] p=0,0026	33,20% [17,00%; 49,30%] p<0,0001	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	11/32 (34,4%)	4/31 (12,9%)	3,54 [0,98; 12,70] p=0,0472	2,66 [0,95; 7,48] p=0,0628	21,50% [1,20%; 41,70%] p=0,0377	0,3986
		nein	30/81 (37,0%)	6/81 (7,4%)	7,35 [2,86; 18,94] p<0,0001	5,00 [2,20; 11,36] p=0,0001	29,60% [17,70%; 41,60%] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.								
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-333: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Somnolenz

	TMA + ESK	TMA + PCB						
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Somnolenz	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	22/113 (19,5%)	11/112 (9,8%)	2,22 [1,02; 4,83] p=0,0413	1,98 [1,01; 3,89] p=0,0469	9,60% [0,50%; 18,80%] p=0,0387	NA
	Geschlecht	männlich	9/47 (19,1%)	6/39 (15,4%)	1,30 [0,42; 4,05] p=0,6489	1,24 [0,49; 3,19] p=0,6487	3,80% [-12,20%; 19,70%] p=0,6439	0,2591
		weiblich	13/66 (19,7%)	5/73 (6,8%)	3,34 [1,12; 9,94] p=0,0248	2,88 [1,08; 7,63] p=0,0339	12,80% [1,60%; 24,10%] p=0,0247	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	16/77 (20,8%)	10/74 (13,5%)	1,68 [0,71; 3,98] p=0,2387	1,54 [0,75; 3,17] p=0,2433	7,30% [-4,70%; 19,20%] p=0,2334	NA
		schwarz	0/5 (0,0%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Asien	5/28 (17,9%)	1/28 (3,6%)	5,87 [0,64; 53,93] p=0,0868	5,00 [0,62; 40,11] p=0,1298	14,30% [-1,50%; 30,00%] p=0,0757	NA
		andere	1/3 (33,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Alter	18-34 Jahre	9/44 (20,5%)	3/47 (6,4%)	3,77 [0,95; 14,99] p=0,0486	3,20 [0,93; 11,08] p=0,0657	14,10% [0,30%; 27,90%] p=0,0459	0,6583
	35-54 Jahre	9/45 (20,0%)	7/53 (13,2%)	1,64 [0,56; 4,84] p=0,3671	1,51 [0,61; 3,74] p=0,3685	6,80% [-8,00%; 21,60%] p=0,3691	NA
	55+ Jahre	4/24 (16,7%)	1/12 (8,3%)	2,20 [0,22; 22,20] p=0,5016	2,00 [0,25; 15,99] p=0,5134	8,30% [-13,30%; 29,90%] p=0,4497	NA
Geographische Region	Nordamerika	1/29 (3,4%)	2/28 (7,1%)	0,46 [0,04; 5,43] p=0,5359	0,48 [0,05; 5,03] p=0,5425	-3,70% [-15,30%; 7,90%] p=0,5333	0,3041
	Europa	16/58 (27,6%)	8/57 (14,0%)	2,33 [0,91; 5,99] p=0,0751	1,97 [0,91; 4,23] p=0,0838	13,60% [-1,10%; 28,20%] p=0,0692	NA
	Asien	5/26 (19,2%)	1/27 (3,7%)	6,19 [0,67; 57,15] p=0,0773	5,19 [0,65; 41,50] p=0,1203	15,50% [-1,20%; 32,30%] p=0,0691	NA
MADRS	≤ Median	14/66 (21,2%)	7/65 (10,8%)	2,23 [0,84; 5,95] p=0,1047	1,97 [0,85; 4,56] p=0,1138	10,40% [-2,00%; 22,90%] p=0,0991	0,9618
	> Median	8/46 (17,4%)	4/47 (8,5%)	2,26 [0,63; 8,12] p=0,2039	2,04 [0,66; 6,32] p=0,2148	8,90% [-4,70%; 22,40%] p=0,1990	NA
AD Behandlung	AD Mono	9/60 (15,0%)	7/65 (10,8%)	1,46 [0,51; 4,21] p=0,4811	1,39 [0,55; 3,51] p=0,4818	4,20% [-7,50%; 16,00%] p=0,4809	0,3334

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	AD plus Augmentationstherapie	13/53 (24,5%)	4/47 (8,5%)	3,49 [1,05; 11,61] p=0,0342	2,88 [1,01; 8,23] p=0,0481	16,00% [2,00%; 30,10%] p=0,0256	NA
Vorausgegangener Suizidversuch	ja	11/67 (16,4%)	5/68 (7,4%)	2,48 [0,81; 7,56] p=0,1045	2,23 [0,82; 6,08] p=0,1161	9,10% [-1,80%; 19,90%] p=0,1007	0,7666
	nein	11/45 (24,4%)	6/44 (13,6%)	2,05 [0,68; 6,14] p=0,1972	1,79 [0,73; 4,43] p=0,2056	10,80% [-5,30%; 26,90%] p=0,1893	NA
Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/32 (21,9%)	3/31 (9,7%)	2,61 [0,61; 11,21] p=0,1889	2,26 [0,64; 7,96] p=0,2042	12,20% [-5,50%; 29,90%] p=0,1769	0,8181
	nein	15/81 (18,5%)	8/81 (9,9%)	2,07 [0,83; 5,21] p=0,1162	1,88 [0,84; 4,18] p=0,1240	8,60% [-2,00%; 19,30%] p=0,1123	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-334: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Psychiatrische Erkrankungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	64/113 (56,6%)	40/112 (35,7%)	2,35 [1,37; 4,02] p=0,0017	1,59 [1,18; 2,13] p=0,0023	20,90% [8,20%; 33,70%] p=0,0013
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7877					
männlich	25/47 (53,2%)	14/39 (35,9%)	2,03 [0,85; 4,84] p=0,1108	1,48 [0,90; 2,44] p=0,1216	17,30% [-3,40%; 38,00%] p=0,1022
weiblich	39/66 (59,1%)	26/73 (35,6%)	2,61 [1,32; 5,18] p=0,0058	1,66 [1,15; 2,40] p=0,0070	23,50% [7,30%; 39,60%] p=0,0044
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6291					
18-34 Jahre	30/44 (68,2%)	16/47 (34,0%)	4,15 [1,73; 9,96] p=0,0012	2,00 [1,28; 3,13] p=0,0023	34,10% [14,80%; 53,50%] p=0,0005
35-54 Jahre	25/45 (55,6%)	20/53 (37,7%)	2,06 [0,92; 4,63] p=0,0793	1,47 [0,95; 2,27] p=0,0803	17,80% [-1,70%; 37,30%] p=0,0736
55+ Jahre	9/24 (37,5%)	4/12 (33,3%)	1,20 [0,28; 5,15] p=0,8088	1,13 [0,43; 2,92] p=0,8085	4,20% [-28,80%; 37,10%] p=0,8043
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7791					
Nordamerika	13/29 (44,8%)	10/28 (35,7%)	1,46 [0,50; 4,24] p=0,4871	1,26 [0,66; 2,38] p=0,4866	9,10% [-16,20%; 34,50%] p=0,4810

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	33/58 (56,9%)	18/57 (31,6%)	2,86 [1,33; 6,13] p=0,0065	1,80 [1,16; 2,81] p=0,0092	25,30% [7,80%; 42,90%] p=0,0047
Asien	18/26 (69,2%)	12/27 (44,4%)	2,81 [0,91; 8,68] p=0,0714	1,56 [0,95; 2,55] p=0,0783	24,80% [-1,00%; 50,60%] p=0,0598
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1162					
≤ Median	41/66 (62,1%)	19/65 (29,2%)	3,97 [1,91; 8,24] p=0,0002	2,13 [1,39; 3,24] p=0,0005	32,90% [16,80%; 49,00%] p<0,0001
> Median	23/46 (50,0%)	21/47 (44,7%)	1,24 [0,55; 2,80] p=0,6094	1,12 [0,73; 1,72] p=0,6080	5,30% [-14,90%; 25,60%] p=0,6070
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3363					
AD Mono	35/60 (58,3%)	20/65 (30,8%)	3,15 [1,51; 6,57] p=0,0020	1,90 [1,24; 2,89] p=0,0030	27,60% [10,80%; 44,30%] p=0,0013
AD plus Augmentationstherapie	29/53 (54,7%)	20/47 (42,6%)	1,63 [0,74; 3,60] p=0,2269	1,29 [0,85; 1,94] p=0,2325	12,20% [-7,30%; 31,60%] p=0,2210
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8488					
ja	40/67 (59,7%)	25/68 (36,8%)	2,55 [1,27; 5,10] p=0,0079	1,62 [1,12; 2,35] p=0,0099	22,90% [6,50%; 39,30%] p=0,0062
nein	23/45 (51,1%)	15/44 (34,1%)	2,02 [0,86; 4,75] p=0,1066	1,50 [0,91; 2,47] p=0,1127	17,00% [-3,20%; 37,30%] p=0,0992
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Psychiatrische Erkrankungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8364					
ja	20/32 (62,5%)	13/31 (41,9%)	2,31 [0,84; 6,34] p=0,1050	1,49 [0,91; 2,44] p=0,1131	20,60% [-3,60%; 44,70%] p=0,0951

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	44/81 (54,3%)	27/81 (33,3%)	2,38 [1,26; 4,49] p=0,0073	1,63 [1,13; 2,35] p=0,0091	21,00% [6,10%; 35,90%] p=0,0059

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-335: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Psychiatrische Erkrankungen PT: Dissoziation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB				p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Dissoziation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	33/113 (29,2%)	4/112 (3,6%)	11,14 [3,79; 32,70] p<0,0001	8,18 [3,00; 22,32] p<0,0001	25,60% [16,60%; 34,70%] p<0,0001	NA
	Geschlecht	männlich	12/47 (25,5%)	3/39 (7,7%)	4,11 [1,07; 15,84] p=0,0309	3,32 [1,01; 10,93] p=0,0485	17,80% [2,80%; 32,90%] p=0,0198	0,0801
		weiblich	21/66 (31,8%)	1/73 (1,4%)	33,60 [4,37; 258,50] p<0,0001	23,23 [3,21; 167,94] p=0,0018	30,40% [18,90%; 42,00%] p<0,0001	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	19/77 (24,7%)	3/74 (4,1%)	7,75 [2,19; 27,50] p=0,0003	6,09 [1,88; 19,71] p=0,0026	20,60% [10,00%; 31,20%] p=0,0001	NA
		schwarz	0/5 (0,0%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Asien	13/28 (46,4%)	1/28 (3,6%)	23,40 [2,78; 196,84] p=0,0002	13,00 [1,82; 92,79] p=0,0105	42,90% [23,10%; 62,60%] p<0,0001	NA
		andere	1/3 (33,3%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-20,00%; 86,70%] p=0,2207	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
	Alter	18-34 Jahre	15/44 (34,1%)	1/47 (2,1%)	23,79 [2,98; 189,86] p<0,0001	16,02 [2,21; 116,29] p=0,0061	32,00% [17,40%; 46,60%] p<0,0001	0,4504
		35-54 Jahre	13/45 (28,9%)	3/53 (5,7%)	6,77 [1,79; 25,64] p=0,0020	5,10 [1,55; 16,79] p=0,0073	23,20% [8,60%; 37,90%] p=0,0019	NA
		55+ Jahre	5/24 (20,8%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,80% [4,60%; 37,10%] p=0,0120	NA
	Geographische Region	Nordamerika	3/29 (10,3%)	2/28 (7,1%)	1,50 [0,23; 9,73] p=0,6720	1,45 [0,26; 8,02] p=0,6716	3,20% [-11,40%; 17,80%] p=0,6678	0,1473
		Europa	18/58 (31,0%)	1/57 (1,8%)	25,20 [3,23; 196,56] p<0,0001	17,69 [2,44; 128,15] p=0,0045	29,30% [16,90%; 41,70%] p<0,0001	NA
		Asien	12/26 (46,2%)	1/27 (3,7%)	22,29 [2,62; 189,60] p=0,0004	12,46 [1,74; 89,15] p=0,0120	42,50% [22,00%; 62,90%] p<0,0001	NA
	MADRS	≤ Median	20/66 (30,3%)	1/65 (1,5%)	27,83 [3,60; 214,81] p<0,0001	19,70 [2,72; 142,51] p=0,0032	28,80% [17,30%; 40,20%] p<0,0001	0,1830
		> Median	13/46 (28,3%)	3/47 (6,4%)	5,78 [1,52; 21,93] p=0,0054	4,43 [1,35; 14,52] p=0,0141	21,90% [7,10%; 36,60%] p=0,0037	NA
	AD Behandlung	AD Mono	13/60 (21,7%)	1/65 (1,5%)	17,70 [2,24; 140,08] p=0,0004	14,08 [1,90; 104,42] p=0,0097	20,10% [9,30%; 31,00%] p=0,0003	0,4499

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI] p-	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	Wert	
		AD plus Augmentationstherapie	20/53 (37,7%)	3/47 (6,4%)	8,89 [2,44; 32,44] p=0,0002	5,91 [1,88; 18,64] p=0,0024	31,40% [16,50%; 46,20%] p<0,0001	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	19/67 (28,4%)	2/68 (2,9%)	13,06 [2,90; 58,76] p<0,0001	9,64 [2,34; 39,79] p=0,0017	25,40% [13,90%; 36,90%] p<0,0001	0,7469
		nein	14/45 (31,1%)	2/44 (4,5%)	9,48 [2,01; 44,80] p=0,0012	6,84 [1,65; 28,38] p=0,0080	26,60% [11,70%; 41,40%] p=0,0005	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	10/32 (31,3%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,30% [15,20%; 47,30%] p=0,0001	0,1050
		nein	23/81 (28,4%)	4/81 (4,9%)	7,63 [2,50; 23,28] p<0,0001	5,75 [2,08; 15,88] p=0,0007	23,50% [12,60%; 34,40%] p<0,0001	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-336: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Untersuchungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	29/113 (25,7%)	13/112 (11,6%)	2,63 [1,29; 5,38] p=0,0069	2,21 [1,21; 4,03] p=0,0095	14,10% [4,10%; 24,10%] p=0,0059
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5937					
männlich	18/47 (38,3%)	6/39 (15,4%)	3,41 [1,19; 9,76] p=0,0190	2,49 [1,10; 5,66] p=0,0294	22,90% [5,00%; 40,80%] p=0,0122
weiblich	11/66 (16,7%)	7/73 (9,6%)	1,89 [0,68; 5,19] p=0,2162	1,74 [0,72; 4,22] p=0,2220	7,10% [-4,20%; 18,30%] p=0,2174
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0470					
18-34 Jahre	6/44 (13,6%)	7/47 (14,9%)	0,90 [0,28; 2,93] p=0,8647	0,92 [0,33; 2,51] p=0,8641	-1,30% [-15,60%; 13,10%] p=0,8638
35-54 Jahre	15/45 (33,3%)	6/53 (11,3%)	3,92 [1,37; 11,21] p=0,0085	2,94 [1,25; 6,95] p=0,0138	22,00% [5,80%; 38,20%] p=0,0077
55+ Jahre	8/24 (33,3%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [14,50%; 52,20%] p=0,0005
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5024					
Nordamerika	6/29 (20,7%)	1/28 (3,6%)	7,04 [0,79; 62,86] p=0,0510	5,79 [0,74; 45,11] p=0,0934	17,10% [0,90%; 33,40%] p=0,0392
Europa	19/58 (32,8%)	9/57 (15,8%)	2,60 [1,06; 6,38] p=0,0348	2,07 [1,03; 4,19] p=0,0421	17,00% [1,60%; 32,30%] p=0,0302

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	4/26 (15,4%)	3/27 (11,1%)	1,45 [0,29; 7,24] p=0,6491	1,38 [0,34; 5,60] p=0,6479	4,30% [-14,00%; 22,50%] p=0,6462
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5904					
≤ Median	14/66 (21,2%)	5/65 (7,7%)	3,23 [1,09; 9,58] p=0,0286	2,76 [1,05; 7,22] p=0,0388	13,50% [1,70%; 25,30%] p=0,0247
> Median	15/46 (32,6%)	8/47 (17,0%)	2,36 [0,89; 6,28] p=0,0832	1,92 [0,90; 4,08] p=0,0918	15,60% [-1,70%; 32,90%] p=0,0772
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1372					
AD Mono	14/60 (23,3%)	10/65 (15,4%)	1,67 [0,68; 4,12] p=0,2616	1,52 [0,73; 3,15] p=0,2646	7,90% [-5,90%; 21,80%] p=0,2602
AD plus Augmentationstherapie	15/53 (28,3%)	3/47 (6,4%)	5,79 [1,56; 21,53] p=0,0046	4,43 [1,37; 14,37] p=0,0130	21,90% [7,90%; 35,90%] p=0,0021
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0661					
ja	11/67 (16,4%)	9/68 (13,2%)	1,29 [0,50; 3,34] p=0,6041	1,24 [0,55; 2,80] p=0,6038	3,20% [-8,80%; 15,20%] p=0,6026
nein	18/45 (40,0%)	4/44 (9,1%)	6,67 [2,03; 21,88] p=0,0008	4,40 [1,62; 11,97] p=0,0037	30,90% [14,30%; 47,60%] p=0,0003
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) - Untersuchungen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2186					
ja	6/32 (18,8%)	5/31 (16,1%)	1,20 [0,33; 4,43] p=0,7858	1,16 [0,40; 3,42] p=0,7845	2,60% [-16,10%; 21,30%] p=0,7838
nein	23/81 (28,4%)	8/81 (9,9%)	3,62 [1,51; 8,68] p=0,0028	2,88 [1,37; 6,05] p=0,0054	18,50% [6,70%; 30,30%] p=0,0021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-337: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Untersuchungen PT: Blutdruck erhöht

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Blutdruck erhöht	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	19/113 (16,8%)	6/112 (5,4%)	3,57 [1,37; 9,32] p=0,0064	3,14 [1,30; 7,57] p=0,0108	11,50% [3,40%; 19,50%] p=0,0053	NA
	Geschlecht	männlich	12/47 (25,5%)	3/39 (7,7%)	4,11 [1,07; 15,84] p=0,0309	3,32 [1,01; 10,93] p=0,0485	17,80% [2,80%; 32,90%] p=0,0198	0,7900
		weiblich	7/66 (10,6%)	3/73 (4,1%)	2,77 [0,69; 11,18] p=0,1402	2,58 [0,70; 9,57] p=0,1563	6,50% [-2,20%; 15,20%] p=0,1439	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	17/77 (22,1%)	5/74 (6,8%)	3,91 [1,36; 11,23] p=0,0078	3,27 [1,27; 8,40] p=0,0140	15,30% [4,40%; 26,20%] p=0,0058	NA
		schwarz	0/5 (0,0%)	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Asien	2/28 (7,1%)	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,10% [-2,40%; 16,70%] p=0,1422	NA
		andere	0/3 (0,0%)	1/3 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
	Alter	18-34 Jahre	3/44 (6,8%)	3/47 (6,4%)	1,07 [0,20; 5,62] p=0,9337	1,07 [0,23; 5,02] p=0,9334	0,40% [-9,80%; 10,60%] p=0,9334	0,2053
		35-54 Jahre	13/45 (28,9%)	3/53 (5,7%)	6,77 [1,79; 25,64] p=0,0020	5,10 [1,55; 16,79] p=0,0073	23,20% [8,60%; 37,90%] p=0,0019	NA
		55+ Jahre	3/24 (12,5%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-0,70%; 25,70%] p=0,0641	NA
	Geographische Region	Nordamerika	5/29 (17,2%)	0/28 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,20% [3,50%; 31,00%] p=0,0140	0,0977
		Europa	12/58 (20,7%)	6/57 (10,5%)	2,22 [0,77; 6,39] p=0,1354	1,97 [0,79; 4,88] p=0,1452	10,20% [-3,00%; 23,30%] p=0,1290	NA
		Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410	NA
	MADRS	≤ Median	8/66 (12,1%)	1/65 (1,5%)	8,83 [1,07; 72,74] p=0,0171	7,88 [1,01; 61,23] p=0,0485	10,60% [2,20%; 19,00%] p=0,0138	0,2512
		> Median	11/46 (23,9%)	5/47 (10,6%)	2,64 [0,84; 8,32] p=0,0917	2,25 [0,85; 5,96] p=0,1038	13,30% [-1,90%; 28,40%] p=0,0860	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
	AD Behandlung	AD Mono	11/60 (18,3%)	4/65 (6,2%)	3,42 [1,03; 11,42] p=0,0371	2,98 [1,00; 8,85] p=0,0495	12,20% [0,80%; 23,60%] p=0,0363	0,8583
		AD plus Augmentationstherapie	8/53 (15,1%)	2/47 (4,3%)	4,00 [0,80; 19,88] p=0,0728	3,55 [0,79; 15,88] p=0,0978	10,80% [-0,40%; 22,10%] p=0,0586	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	9/67 (13,4%)	5/68 (7,4%)	1,96 [0,62; 6,17] p=0,2484	1,83 [0,65; 5,17] p=0,2560	6,10% [-4,20%; 16,30%] p=0,2452	0,1152
		nein	10/45 (22,2%)	1/44 (2,3%)	12,29 [1,50; 100,68] p=0,0045	9,78 [1,31; 73,21] p=0,0264	19,90% [7,00%; 32,90%] p=0,0025	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	4/32 (12,5%)	1/31 (3,2%)	4,29 [0,45; 40,70] p=0,1768	3,88 [0,46; 32,77] p=0,2137	9,30% [-3,80%; 22,30%] p=0,1633	0,8327
		nein	15/81 (18,5%)	5/81 (6,2%)	3,45 [1,19; 10,02] p=0,0173	3,00 [1,14; 7,87] p=0,0255	12,30% [2,40%; 22,30%] p=0,0150	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-338: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3001, Safety-Population, Behandlungsphase (DB+FU, Tag 26 bis Tag 90), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Obstipation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Obstipation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	16/113 (14,2%)	5/112 (4,5%)	3,53 [1,25; 10,00] p=0,0126	3,17 [1,20; 8,36] p=0,0196	9,70% [2,20%; 17,20%] p=0,0111	NA
	Geschlecht	männlich	4/47 (8,5%)	1/39 (2,6%)	3,53 [0,38; 33,02] p=0,2435	3,32 [0,39; 28,49] p=0,2740	5,90% [-3,40%; 15,30%] p=0,2147	0,9998
		weiblich	12/66 (18,2%)	4/73 (5,5%)	3,83 [1,17; 12,55] p=0,0196	3,32 [1,13; 9,79] p=0,0297	12,70% [2,00%; 23,40%] p=0,0196	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	5/77 (6,5%)	3/74 (4,1%)	1,64 [0,38; 7,14] p=0,5049	1,60 [0,40; 6,47] p=0,5081	2,40% [-4,70%; 9,50%] p=0,5010	0,4281
		schwarz	1/5 (20,0%)	1/7 (14,3%)	1,50 [0,07; 31,57] p=0,8020	1,40 [0,11; 17,45] p=0,7938	5,70% [-37,90%; 49,30%] p=0,7973	NA
		Asien	10/28 (35,7%)	1/28 (3,6%)	15,00 [1,76; 127,54] p=0,0027	10,00 [1,37; 72,99] p=0,0232	32,10% [13,10%; 51,20%] p=0,0009	NA
		andere	0/3 (0,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
	Geographische Region	Nordamerika	4/29 (13,8%)	2/28 (7,1%)	2,08 [0,35; 12,38] p=0,4175	1,93 [0,38; 9,72] p=0,4248	6,70% [-9,10%; 22,40%] p=0,4083	0,3074
		Europa	3/58 (5,2%)	2/57 (3,5%)	1,50 [0,24; 9,33] p=0,6632	1,47 [0,26; 8,50] p=0,6641	1,70% [-5,80%; 9,10%] p=0,6610	NA
		Asien	9/26 (34,6%)	1/27 (3,7%)	13,76 [1,60; 118,70] p=0,0044	9,35 [1,27; 68,68] p=0,0281	30,90% [11,30%; 50,50%] p=0,0020	NA
	MADRS	≤ Median	12/66 (18,2%)	3/65 (4,6%)	4,59 [1,23; 17,14] p=0,0151	3,94 [1,17; 13,32] p=0,0274	13,60% [3,00%; 24,20%] p=0,0122	0,5477
		> Median	4/46 (8,7%)	2/47 (4,3%)	2,14 [0,37; 12,32] p=0,3861	2,04 [0,39; 10,62] p=0,3953	4,40% [-5,50%; 14,40%] p=0,3832	NA
	AD Behandlung	AD Mono	8/60 (13,3%)	3/65 (4,6%)	3,18 [0,80; 12,60] p=0,0869	2,89 [0,80; 10,39] p=0,1042	8,70% [-1,30%; 18,70%] p=0,0875	0,8431
		AD plus Augmentationstherapie	8/53 (15,1%)	2/47 (4,3%)	4,00 [0,80; 19,88] p=0,0728	3,55 [0,79; 15,88] p=0,0978	10,80% [-0,40%; 22,10%] p=0,0586	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	11/67 (16,4%)	3/68 (4,4%)	4,26 [1,13; 16,02] p=0,0227	3,72 [1,09; 12,75] p=0,0364	12,00% [1,90%; 22,10%] p=0,0201	0,6940

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
	Suizidversuch im letzten Monat	nein	5/45 (11,1%)	2/44 (4,5%)	2,63 [0,48; 14,31] p=0,2527	2,44 [0,50; 11,94] p=0,2694	6,60% [-4,50%; 17,60%] p=0,2444	NA
		ja	4/32 (12,5%)	2/31 (6,5%)	2,07 [0,35; 12,22] p=0,4173	1,94 [0,38; 9,83] p=0,4247	6,00% [-8,30%; 20,40%] p=0,4089	0,5073
		nein	12/81 (14,8%)	3/81 (3,7%)	4,52 [1,22; 16,69] p=0,0150	4,00 [1,17; 13,65] p=0,0268	11,10% [2,30%; 19,90%] p=0,0129	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-339: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	70/113 (61,9%)	25/112 (22,3%)	5,67 [3,16; 10,17] p<0,0001	2,78 [1,91; 4,04] p<0,0001	39,60% [27,80%; 51,40%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3403					
männlich	28/47 (59,6%)	11/39 (28,2%)	3,75 [1,51; 9,31] p=0,0038	2,11 [1,21; 3,67] p=0,0081	31,40% [11,50%; 51,30%] p=0,0020
weiblich	42/66 (63,6%)	14/73 (19,2%)	7,38 [3,42; 15,91] p<0,0001	3,32 [2,00; 5,50] p<0,0001	44,50% [29,80%; 59,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6994					
18-34 Jahre	27/44 (61,4%)	8/47 (17,0%)	7,74 [2,93; 20,49] p<0,0001	3,61 [1,84; 7,07] p=0,0002	44,30% [26,40%; 62,30%] p<0,0001
35-54 Jahre	28/45 (62,2%)	14/53 (26,4%)	4,59 [1,95; 10,82] p=0,0004	2,36 [1,42; 3,90] p=0,0009	35,80% [17,30%; 54,30%] p=0,0001
55+ Jahre	15/24 (62,5%)	3/12 (25,0%)	5,00 [1,07; 23,46] p=0,0365	2,50 [0,89; 6,99] p=0,0806	37,50% [6,30%; 68,70%] p=0,0186

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6775					
Nordamerika	12/29 (41,4%)	4/28 (14,3%)	4,24 [1,16; 15,40] p=0,0241	2,90 [1,06; 7,92] p=0,0381	27,10% [5,00%; 49,20%] p=0,0164
Europa	36/58 (62,1%)	15/57 (26,3%)	4,58 [2,07; 10,13] p=0,0001	2,36 [1,46; 3,81] p=0,0004	35,80% [18,80%; 52,70%] p<0,0001
Asien	22/26 (84,6%)	6/27 (22,2%)	19,25 [4,75; 78,01] p<0,0001	3,81 [1,85; 7,86] p=0,0003	62,40% [41,50%; 83,30%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9959					
≤ Median	37/66 (56,1%)	13/65 (20,0%)	5,10 [2,34; 11,11] p<0,0001	2,80 [1,65; 4,77] p=0,0001	36,10% [20,60%; 51,50%] p<0,0001
> Median	33/46 (71,7%)	12/47 (25,5%)	7,40 [2,96; 18,53] p<0,0001	2,81 [1,67; 4,73] p=0,0001	46,20% [28,20%; 64,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8623					
AD Mono	40/60 (66,7%)	15/65 (23,1%)	6,67 [3,03; 14,66] p<0,0001	2,89 [1,79; 4,66] p<0,0001	43,60% [27,90%; 59,30%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD plus Augmentationstherapie	30/53 (56,6%)	10/47 (21,3%)	4,83 [1,99; 11,69] p=0,0003	2,66 [1,46; 4,84] p=0,0013	35,30% [17,60%; 53,10%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9632					
ja	41/67 (61,2%)	15/68 (22,1%)	5,57 [2,62; 11,85] p<0,0001	2,77 [1,71; 4,51] p<0,0001	39,10% [23,90%; 54,40%] p<0,0001
nein	29/45 (64,4%)	10/44 (22,7%)	6,16 [2,43; 15,66] p<0,0001	2,84 [1,58; 5,10] p=0,0005	41,70% [23,00%; 60,40%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4538					
ja	20/32 (62,5%)	9/31 (29,0%)	4,07 [1,42; 11,70] p=0,0082	2,15 [1,17; 3,97] p=0,0141	33,50% [10,30%; 56,60%] p=0,0046
nein	50/81 (61,7%)	16/81 (19,8%)	6,55 [3,23; 13,29] p<0,0001	3,13 [1,95; 5,01] p<0,0001	42,00% [28,30%; 55,70%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-340: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Schwerwiegende UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,3152	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-341: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/113 (4,4%)	1/112 (0,9%)	5,14 [0,59; 44,71] p=0,1009	4,96 [0,59; 41,75] p=0,1410	3,50% [-0,60%; 7,70%] p=0,0971
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-342: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	70/113 (61,9%)	25/112 (22,3%)	5,67 [3,16; 10,17] p<0,0001	2,78 [1,91; 4,04] p<0,0001	39,60% [27,80%; 51,40%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3403					
männlich	28/47 (59,6%)	11/39 (28,2%)	3,75 [1,51; 9,31] p=0,0067	2,11 [1,21; 3,67] p=0,0081	31,40% [11,50%; 51,30%] p=0,0020
weiblich	42/66 (63,6%)	14/73 (19,2%)	7,38 [3,42; 15,91] p<0,0001	3,32 [2,00; 5,50] p<0,0001	44,50% [29,80%; 59,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6994					
18-34 Jahre	27/44 (61,4%)	8/47 (17,0%)	7,74 [2,93; 20,49] p<0,0001	3,61 [1,84; 7,07] p=0,0002	44,30% [26,40%; 62,30%] p<0,0001
35-54 Jahre	28/45 (62,2%)	14/53 (26,4%)	4,59 [1,95; 10,82] p=0,0007	2,36 [1,42; 3,90] p=0,0009	35,80% [17,30%; 54,30%] p=0,0001
55+ Jahre	15/24 (62,5%)	3/12 (25,0%)	5,00 [1,07; 23,46] p=0,0750	2,50 [0,89; 6,99] p=0,0806	37,50% [6,30%; 68,70%] p=0,0186

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6775					
Nordamerika	12/29 (41,4%)	4/28 (14,3%)	4,24 [1,16; 15,40] p=0,0455	2,90 [1,06; 7,92] p=0,0381	27,10% [5,00%; 49,20%] p=0,0164
Europa	36/58 (62,1%)	15/57 (26,3%)	4,58 [2,07; 10,13] p=0,0002	2,36 [1,46; 3,81] p=0,0004	35,80% [18,80%; 52,70%] p<0,0001
Asien	22/26 (84,6%)	6/27 (22,2%)	19,25 [4,75; 78,01] p<0,0001	3,81 [1,85; 7,86] p=0,0003	62,40% [41,50%; 83,30%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9959					
≤ Median	37/66 (56,1%)	13/65 (20,0%)	5,10 [2,34; 11,11] p<0,0001	2,80 [1,65; 4,77] p=0,0001	36,10% [20,60%; 51,50%] p<0,0001
> Median	33/46 (71,7%)	12/47 (25,5%)	7,40 [2,96; 18,53] p<0,0001	2,81 [1,67; 4,73] p=0,0001	46,20% [28,20%; 64,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8623					
AD Mono	40/60 (66,7%)	15/65 (23,1%)	6,67 [3,03; 14,66] p<0,0001	2,89 [1,79; 4,66] p<0,0001	43,60% [27,90%; 59,30%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD plus Augmentationstherapie	30/53 (56,6%)	10/47 (21,3%)	4,83 [1,99; 11,69] p=0,0006	2,66 [1,46; 4,84] p=0,0013	35,30% [17,60%; 53,10%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9632					
ja	41/67 (61,2%)	15/68 (22,1%)	5,57 [2,62; 11,85] p<0,0001	2,77 [1,71; 4,51] p<0,0001	39,10% [23,90%; 54,40%] p<0,0001
nein	29/45 (64,4%)	10/44 (22,7%)	6,16 [2,43; 15,66] p=0,0001	2,84 [1,58; 5,10] p=0,0005	41,70% [23,00%; 60,40%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4538					
ja	20/32 (62,5%)	9/31 (29,0%)	4,07 [1,42; 11,70] p=0,0152	2,15 [1,17; 3,97] p=0,0141	33,50% [10,30%; 56,60%] p=0,0046
nein	50/81 (61,7%)	16/81 (19,8%)	6,55 [3,23; 13,29] p<0,0001	3,13 [1,95; 5,01] p<0,0001	42,00% [28,30%; 55,70%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-343: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Schwerwiegende UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,9956	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-344: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/113 (4,4%)	1/112 (0,9%)	5,14 [0,59; 44,71] p=0,2166	4,96 [0,59; 41,75] p=0,1410	3,50% [-0,60%; 7,70%] p=0,0971
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-345: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/101 (3,0%)	4/91 (4,4%)	0,67 [0,14; 3,06] p=0,8846	0,68 [0,16; 2,94] p=0,6012	-1,40% [-6,80%; 3,90%] p=0,6021

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-346: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	25/113 (22,1%)	10/112 (8,9%)	2,90 [1,32; 6,36] p=0,0064	2,48 [1,25; 4,92] p=0,0094	13,20% [3,90%; 22,50%] p=0,0054
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3616					
männlich	16/47 (34,0%)	4/39 (10,3%)	4,52 [1,36; 14,96] p=0,0098	3,32 [1,21; 9,11] p=0,0199	23,80% [7,20%; 40,30%] p=0,0049
weiblich	9/66 (13,6%)	6/73 (8,2%)	1,76 [0,59; 5,25] p=0,3057	1,66 [0,62; 4,41] p=0,3102	5,40% [-5,00%; 15,80%] p=0,3075
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4143					
18-34 Jahre	4/44 (9,1%)	4/47 (8,5%)	1,08 [0,25; 4,59] p=0,9226	1,07 [0,28; 4,01] p=0,9222	0,60% [-11,10%; 12,20%] p=0,9223
35-54 Jahre	13/45 (28,9%)	5/53 (9,4%)	3,90 [1,27; 12,00] p=0,0137	3,06 [1,18; 7,93] p=0,0212	19,50% [4,10%; 34,90%] p=0,0133
55+ Jahre	8/24 (33,3%)	1/12 (8,3%)	5,50 [0,60; 50,44] p=0,1074	4,00 [0,56; 28,40] p=0,1656	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4660					
Nordamerika	6/29 (20,7%)	3/28 (10,7%)	2,17 [0,49; 9,71] p=0,3061	1,93 [0,53; 6,98] p=0,3155	10,00% [-8,70%; 28,60%] p=0,2950

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	17/58 (29,3%)	7/57 (12,3%)	2,96 [1,12; 7,83] p=0,0253	2,39 [1,07; 5,32] p=0,0332	17,00% [2,50%; 31,50%] p=0,0212
Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2650					
≤ Median	10/66 (15,2%)	2/65 (3,1%)	5,63 [1,18; 26,78] p=0,0170	4,92 [1,12; 21,61] p=0,0346	12,10% [2,50%; 21,70%] p=0,0138
> Median	15/46 (32,6%)	8/47 (17,0%)	2,36 [0,89; 6,28] p=0,0832	1,92 [0,90; 4,08] p=0,0918	15,60% [-1,70%; 32,90%] p=0,0772
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8688					
AD Mono	13/60 (21,7%)	6/65 (9,2%)	2,72 [0,96; 7,70] p=0,0540	2,35 [0,95; 5,78] p=0,0636	12,40% [-0,10%; 25,00%] p=0,0526
AD plus Augmentationstherapie	12/53 (22,6%)	4/47 (8,5%)	3,15 [0,94; 10,55] p=0,0556	2,66 [0,92; 7,69] p=0,0707	14,10% [0,30%; 27,90%] p=0,0448
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0316					
ja	10/67 (14,9%)	8/68 (11,8%)	1,32 [0,49; 3,57] p=0,5905	1,27 [0,53; 3,02] p=0,5903	3,20% [-8,30%; 14,60%] p=0,5890
nein	15/45 (33,3%)	2/44 (4,5%)	10,50 [2,23; 49,37] p=0,0006	7,33 [1,78; 30,21] p=0,0058	28,80% [13,70%; 43,90%] p=0,0002
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5084					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	5/32 (15,6%)	3/31 (9,7%)	1,73 [0,38; 7,95] p=0,4819	1,61 [0,42; 6,19] p=0,4846	5,90% [-10,40%; 22,30%] p=0,4752
nein	20/81 (24,7%)	7/81 (8,6%)	3,47 [1,37; 8,74] p=0,0063	2,86 [1,28; 6,38] p=0,0105	16,00% [4,80%; 27,30%] p=0,0050

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-347: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/113 (0,9%)	1/112 (0,9%)	0,99 [0,06; 16,04] p=0,9950	0,99 [0,06; 15,65] p=0,9950	0,00% [-2,50%; 2,40%] p=0,9950
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-348: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	25/113 (22,1%)	11/112 (9,8%)	2,61 [1,21; 5,60] p=0,0186	2,25 [1,17; 4,35] p=0,0158	12,30% [2,90%; 21,70%] p=0,0106
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5206					
männlich	16/47 (34,0%)	5/39 (12,8%)	3,51 [1,15; 10,71] p=0,0396	2,66 [1,07; 6,60] p=0,0354	21,20% [4,10%; 38,40%] p=0,0152
weiblich	9/66 (13,6%)	6/73 (8,2%)	1,76 [0,59; 5,25] p=0,4508	1,66 [0,62; 4,41] p=0,3102	5,40% [-5,00%; 15,80%] p=0,3075
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2509					
18-34 Jahre	4/44 (9,1%)	5/47 (10,6%)	0,84 [0,21; 3,35] p=1,0000	0,85 [0,25; 2,98] p=0,8051	-1,50% [-13,80%; 10,70%] p=0,8043
35-54 Jahre	13/45 (28,9%)	5/53 (9,4%)	3,90 [1,27; 12,00] p=0,0260	3,06 [1,18; 7,93] p=0,0212	19,50% [4,10%; 34,90%] p=0,0133
55+ Jahre	8/24 (33,3%)	1/12 (8,3%)	5,50 [0,60; 50,44] p=0,2153	4,00 [0,56; 28,40] p=0,1656	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4508					
Nordamerika	6/29 (20,7%)	3/28 (10,7%)	2,17 [0,49; 9,71] p=0,5061	1,93 [0,53; 6,98] p=0,3155	10,00% [-8,70%; 28,60%] p=0,2950

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	17/58 (29,3%)	8/57 (14,0%)	2,54 [0,99; 6,48] p=0,0771	2,09 [0,98; 4,45] p=0,0565	15,30% [0,50%; 30,10%] p=0,0428
Asien	2/26 (7,7%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70% [-2,60%; 17,90%] p=0,1410
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4878					
≤ Median	10/66 (15,2%)	3/65 (4,6%)	3,69 [0,97; 14,09] p=0,0812	3,28 [0,95; 11,39] p=0,0611	10,50% [0,50%; 20,60%] p=0,0397
> Median	15/46 (32,6%)	8/47 (17,0%)	2,36 [0,89; 6,28] p=0,1324	1,92 [0,90; 4,08] p=0,0918	15,60% [-1,70%; 32,90%] p=0,0772
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7056					
AD Mono	13/60 (21,7%)	7/65 (10,8%)	2,29 [0,85; 6,21] p=0,1562	2,01 [0,86; 4,70] p=0,1066	10,90% [-2,00%; 23,80%] p=0,0968
AD plus Augmentationstherapie	12/53 (22,6%)	4/47 (8,5%)	3,15 [0,94; 10,55] p=0,0953	2,66 [0,92; 7,69] p=0,0707	14,10% [0,30%; 27,90%] p=0,0448
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0745					
ja	10/67 (14,9%)	8/68 (11,8%)	1,32 [0,49; 3,57] p=0,7746	1,27 [0,53; 3,02] p=0,5903	3,20% [-8,30%; 14,60%] p=0,5890
nein	15/45 (33,3%)	3/44 (6,8%)	6,83 [1,81; 25,73] p=0,0034	4,89 [1,52; 15,72] p=0,0077	26,50% [10,90%; 42,20%] p=0,0009
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6071					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	5/32 (15,6%)	3/31 (9,7%)	1,73 [0,38; 7,95] p=0,7444	1,61 [0,42; 6,19] p=0,4846	5,90% [-10,40%; 22,30%] p=0,4752
nein	20/81 (24,7%)	8/81 (9,9%)	2,99 [1,23; 7,27] p=0,0211	2,50 [1,17; 5,35] p=0,0181	14,80% [3,40%; 26,20%] p=0,0110

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-349: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/113 (0,9%)	1/112 (0,9%)	0,99 [0,06; 16,04] p=1,0000	0,99 [0,06; 15,65] p=0,9950	0,00% [-2,50%; 2,40%] p=0,9950
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-350: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/101 (0,0%)	3/91 (3,3%)	NA [NA; NA] p=0,2092	NA [NA; NA] NA	-3,30% [-7,00%; 0,40%] p=0,0782
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-351: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhte Herzfrequenz - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/113 (4,4%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [0,60%; 8,20%] p=0,0222
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-352: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhte Herzfrequenz - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/113 (4,4%)	1/112 (0,9%)	5,14 [0,59; 44,71] p=0,2166	4,96 [0,59; 41,75] p=0,1410	3,50% [-0,60%; 7,70%] p=0,0971
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-353: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhte Herzfrequenz - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/101 (0,0%)	1/91 (1,1%)	NA [NA; NA] p=0,9479	NA [NA; NA] NA	-1,10% [-3,20%; 1,00%] p=0,3146

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-354: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - kardiovaskuläre Sicherheit - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/113 (1,8%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-355: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90)
Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - kardiovaskuläre Sicherheit - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/113 (2,7%)	1/112 (0,9%)	3,03 [0,31; 29,55] p=0,6283	2,97 [0,31; 28,16] p=0,3421	1,80% [-1,70%; 5,20%] p=0,3151
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-356: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - kardiovaskuläre Sicherheit - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/101 (1,0%)	1/91 (1,1%)	0,90 [0,06; 14,60] p=1,0000	0,90 [0,06; 14,20] p=0,9409	-0,10% [-3,00%; 2,80%] p=0,9411

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-357: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	52/113 (46,0%)	13/112 (11,6%)	6,49 [3,27; 12,90] p<0,0001	3,96 [2,29; 6,86] p<0,0001	34,40% [23,50%; 45,30%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4053					
männlich	21/47 (44,7%)	6/39 (15,4%)	4,44 [1,57; 12,60] p=0,0038	2,90 [1,30; 6,48] p=0,0092	29,30% [11,10%; 47,50%] p=0,0016
weiblich	31/66 (47,0%)	7/73 (9,6%)	8,35 [3,34; 20,89] p<0,0001	4,90 [2,31; 10,37] p<0,0001	37,40% [23,60%; 51,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3767					
18-34 Jahre	18/44 (40,9%)	7/47 (14,9%)	3,96 [1,45; 10,79] p=0,0057	2,75 [1,27; 5,93] p=0,0101	26,00% [8,30%; 43,80%] p=0,0040
35-54 Jahre	23/45 (51,1%)	4/53 (7,5%)	12,81 [3,96; 41,47] p<0,0001	6,77 [2,53; 18,13] p=0,0001	43,60% [27,30%; 59,80%] p<0,0001
55+ Jahre	11/24 (45,8%)	2/12 (16,7%)	4,23 [0,76; 23,57] p=0,0904	2,75 [0,72; 10,48] p=0,1383	29,20% [0,10%; 58,20%] p=0,0488

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5110					
Nordamerika	7/29 (24,1%)	3/28 (10,7%)	2,65 [0,61; 11,52] p=0,1867	2,25 [0,65; 7,85] p=0,2024	13,40% [-5,90%; 32,80%] p=0,1736
Europa	29/58 (50,0%)	5/57 (8,8%)	10,40 [3,63; 29,78] p<0,0001	5,70 [2,37; 13,69] p<0,0001	41,20% [26,40%; 56,00%] p<0,0001
Asien	16/26 (61,5%)	5/27 (18,5%)	7,04 [2,01; 24,62] p=0,0015	3,32 [1,42; 7,76] p=0,0055	43,00% [19,30%; 66,80%] p=0,0004
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2293					
≤ Median	26/66 (39,4%)	4/65 (6,2%)	9,91 [3,22; 30,55] p<0,0001	6,40 [2,37; 17,32] p=0,0003	33,20% [20,10%; 46,40%] p<0,0001
> Median	26/46 (56,5%)	9/47 (19,1%)	5,49 [2,16; 13,93] p=0,0002	2,95 [1,56; 5,60] p=0,0009	37,40% [19,20%; 55,60%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5188					
AD Mono	33/60 (55,0%)	10/65 (15,4%)	6,72 [2,89; 15,64] p<0,0001	3,58 [1,93; 6,61] p<0,0001	39,60% [24,30%; 55,00%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD plus Augmentationstherapie	19/53 (35,8%)	3/47 (6,4%)	8,20 [2,24; 29,99] p=0,0004	5,62 [1,77; 17,78] p=0,0033	29,50% [14,80%; 44,10%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5719					
ja	27/67 (40,3%)	8/68 (11,8%)	5,06 [2,09; 12,26] p=0,0002	3,43 [1,68; 6,99] p=0,0007	28,50% [14,50%; 42,60%] p<0,0001
nein	25/45 (55,6%)	5/44 (11,4%)	9,75 [3,24; 29,32] p<0,0001	4,89 [2,06; 11,62] p=0,0003	44,20% [26,90%; 61,50%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7481					
ja	14/32 (43,8%)	4/31 (12,9%)	5,25 [1,49; 18,53] p=0,0072	3,39 [1,25; 9,17] p=0,0162	30,80% [10,00%; 51,70%] p=0,0037
nein	38/81 (46,9%)	9/81 (11,1%)	7,07 [3,12; 16,03] p<0,0001	4,22 [2,19; 8,15] p<0,0001	35,80% [23,00%; 48,60%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-358: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-359: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	53/113 (46,9%)	14/112 (12,5%)	6,18 [3,16; 12,09] p<0,0001	3,75 [2,21; 6,36] p<0,0001	34,40% [23,30%; 45,50%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5751					
männlich	22/47 (46,8%)	6/39 (15,4%)	4,84 [1,71; 13,72] p=0,0035	3,04 [1,37; 6,75] p=0,0062	31,40% [13,20%; 49,60%] p=0,0007
weiblich	31/66 (47,0%)	8/73 (11,0%)	7,20 [2,99; 17,34] p<0,0001	4,29 [2,12; 8,65] p<0,0001	36,00% [22,00%; 50,00%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5837					
18-34 Jahre	19/44 (43,2%)	7/47 (14,9%)	4,34 [1,60; 11,81] p=0,0055	2,90 [1,35; 6,22] p=0,0062	28,30% [10,50%; 46,10%] p=0,0019
35-54 Jahre	23/45 (51,1%)	5/53 (9,4%)	10,04 [3,37; 29,88] p<0,0001	5,42 [2,24; 13,08] p=0,0002	41,70% [25,10%; 58,30%] p<0,0001
55+ Jahre	11/24 (45,8%)	2/12 (16,7%)	4,23 [0,76; 23,57] p=0,1728	2,75 [0,72; 10,48] p=0,1383	29,20% [0,10%; 58,20%] p=0,0488

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4734					
Nordamerika	8/29 (27,6%)	3/28 (10,7%)	3,17 [0,75; 13,51] p=0,1999	2,57 [0,76; 8,73] p=0,1290	16,90% [-3,00%; 36,80%] p=0,0965
Europa	29/58 (50,0%)	5/57 (8,8%)	10,40 [3,63; 29,78] p<0,0001	5,70 [2,37; 13,69] p<0,0001	41,20% [26,40%; 56,00%] p<0,0001
Asien	16/26 (61,5%)	6/27 (22,2%)	5,60 [1,68; 18,65] p=0,0080	2,77 [1,28; 5,97] p=0,0094	39,30% [14,90%; 63,70%] p=0,0016
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3367					
≤ Median	27/66 (40,9%)	5/65 (7,7%)	8,31 [2,95; 23,41] p<0,0001	5,32 [2,18; 12,96] p=0,0002	33,20% [19,70%; 46,70%] p<0,0001
> Median	26/46 (56,5%)	9/47 (19,1%)	5,49 [2,16; 13,93] p=0,0004	2,95 [1,56; 5,60] p=0,0009	37,40% [19,20%; 55,60%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4533					
AD Mono	34/60 (56,7%)	11/65 (16,9%)	6,42 [2,81; 14,65] p<0,0001	3,35 [1,87; 5,99] p<0,0001	39,70% [24,20%; 55,20%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD plus Augmentationstherapie	19/53 (35,8%)	3/47 (6,4%)	8,20 [2,24; 29,99] p=0,0006	5,62 [1,77; 17,78] p=0,0033	29,50% [14,80%; 44,10%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8208					
ja	28/67 (41,8%)	8/68 (11,8%)	5,38 [2,23; 13,02] p=0,0001	3,55 [1,75; 7,22] p=0,0005	30,00% [16,00%; 44,10%] p<0,0001
nein	25/45 (55,6%)	6/44 (13,6%)	7,92 [2,79; 22,46] p<0,0001	4,07 [1,85; 8,96] p=0,0005	41,90% [24,20%; 59,60%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8351					
ja	14/32 (43,8%)	4/31 (12,9%)	5,25 [1,49; 18,53] p=0,0137	3,39 [1,25; 9,17] p=0,0162	30,80% [10,00%; 51,70%] p=0,0037
nein	39/81 (48,1%)	10/81 (12,3%)	6,59 [2,98; 14,56] p<0,0001	3,90 [2,09; 7,27] p<0,0001	35,80% [22,80%; 48,80%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-360: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/113 (0,9%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-361: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/101 (1,0%)	4/91 (4,4%)	0,22 [0,02; 1,98] p=0,3068	0,23 [0,03; 1,98] p=0,1788	-3,40% [-8,00%; 1,20%] p=0,1497
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-362: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/113 (1,8%)	1/112 (0,9%)	2,00 [0,18; 22,38] p=0,5672	1,98 [0,18; 21,55] p=0,5741	0,90% [-2,10%; 3,90%] p=0,5655
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-363: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/113 (1,8%)	1/112 (0,9%)	2,00 [0,18; 22,38] p=1,0000	1,98 [0,18; 21,55] p=0,5741	0,90% [-2,10%; 3,90%] p=0,5655
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-364: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	8/113 (7,1%)	12/112 (10,7%)	0,63 [0,25; 1,62] p=0,3392	0,66 [0,28; 1,55] p=0,3425	-3,60% [-11,10%; 3,80%] p=0,3375
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2835					
männlich	2/47 (4,3%)	5/39 (12,8%)	0,30 [0,06; 1,65] p=0,1505	0,33 [0,07; 1,62] p=0,1723	-8,60% [-20,50%; 3,40%] p=0,1609
weiblich	6/66 (9,1%)	7/73 (9,6%)	0,94 [0,30; 2,96] p=0,9201	0,95 [0,34; 2,68] p=0,9198	-0,50% [-10,20%; 9,20%] p=0,9197
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3785					
18-34 Jahre	4/44 (9,1%)	6/47 (12,8%)	0,68 [0,18; 2,60] p=0,5775	0,71 [0,22; 2,36] p=0,5781	-3,70% [-16,40%; 9,10%] p=0,5728
35-54 Jahre	4/45 (8,9%)	5/53 (9,4%)	0,94 [0,24; 3,72] p=0,9262	0,94 [0,27; 3,30] p=0,9258	-0,50% [-12,00%; 10,90%] p=0,9256
55+ Jahre	0/24 (0,0%)	1/12 (8,3%)	NA [NA; NA] p=0,1573	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-24,00%; 7,30%] p=0,2963
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2731					
≤ Median	6/66 (9,1%)	6/65 (9,2%)	0,98 [0,30; 3,22] p=0,9779	0,98 [0,33; 2,90] p=0,9779	-0,10% [-10,00%; 9,70%] p=0,9779
> Median	2/46 (4,3%)	6/47 (12,8%)	0,31 [0,06; 1,63] p=0,1499	0,34 [0,07; 1,60] p=0,1726	-8,40% [-19,60%; 2,80%] p=0,1412
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,2563					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	5/60 (8,3%)	5/65 (7,7%)	1,09 [0,30; 3,97] p=0,8954	1,08 [0,33; 3,56] p=0,8950	0,60% [-8,90%; 10,20%] p=0,8951
AD plus Augmentationstherapie	3/53 (5,7%)	7/47 (14,9%)	0,34 [0,08; 1,41] p=0,1264	0,38 [0,10; 1,39] p=0,1429	-9,20% [-21,20%; 2,70%] p=0,1293
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5533					
ja	5/67 (7,5%)	6/68 (8,8%)	0,83 [0,24; 2,87] p=0,7734	0,85 [0,27; 2,64] p=0,7729	-1,40% [-10,60%; 7,90%] p=0,7724
nein	3/45 (6,7%)	6/44 (13,6%)	0,45 [0,11; 1,94] p=0,2783	0,49 [0,13; 1,83] p=0,2888	-7,00% [-19,50%; 5,50%] p=0,2740
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2093					
ja	5/32 (15,6%)	4/31 (12,9%)	1,25 [0,30; 5,17] p=0,7595	1,21 [0,36; 4,10] p=0,7582	2,70% [-14,50%; 20,00%] p=0,7571
nein	3/81 (3,7%)	8/81 (9,9%)	0,35 [0,09; 1,37] p=0,1195	0,38 [0,10; 1,36] p=0,1364	-6,20% [-13,90%; 1,50%] p=0,1156
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-365: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	10/113 (8,8%)	19/112 (17,0%)	0,48 [0,21; 1,07] p=0,1047	0,52 [0,25; 1,07] p=0,0764	-8,10% [-16,80%; 0,60%] p=0,0676
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3172					
männlich	2/47 (4,3%)	6/39 (15,4%)	0,24 [0,05; 1,29] p=0,1625	0,28 [0,06; 1,29] p=0,1026	-11,10% [-23,80%; 1,60%] p=0,0861
weiblich	8/66 (12,1%)	13/73 (17,8%)	0,64 [0,25; 1,65] p=0,4870	0,68 [0,30; 1,54] p=0,3551	-5,70% [-17,50%; 6,10%] p=0,3445
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4622					
18-34 Jahre	5/44 (11,4%)	7/47 (14,9%)	0,73 [0,21; 2,51] p=0,8542	0,76 [0,26; 2,23] p=0,6207	-3,50% [-17,40%; 10,30%] p=0,6171
35-54 Jahre	4/45 (8,9%)	9/53 (17,0%)	0,48 [0,14; 1,67] p=0,3816	0,52 [0,17; 1,59] p=0,2525	-8,10% [-21,20%; 5,00%] p=0,2256
55+ Jahre	1/24 (4,2%)	3/12 (25,0%)	0,13 [0,01; 1,42] p=0,1961	0,17 [0,02; 1,44] p=0,1031	-20,80% [-46,60%; 4,90%] p=0,1131
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7847					
Nordamerika	3/29 (10,3%)	5/28 (17,9%)	0,53 [0,11; 2,47] p=0,6651	0,58 [0,15; 2,20] p=0,4224	-7,50% [-25,50%; 10,50%] p=0,4134
Europa	3/58 (5,2%)	8/57 (14,0%)	0,33 [0,08; 1,33] p=0,1927	0,37 [0,10; 1,32] p=0,1251	-8,90% [-19,50%; 1,80%] p=0,1034

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Asien	4/26 (15,4%)	6/27 (22,2%)	0,64 [0,16; 2,58] p=0,7781	0,69 [0,22; 2,18] p=0,5290	-6,80% [-27,80%; 14,10%] p=0,5221
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2578					
≤ Median	7/66 (10,6%)	9/65 (13,8%)	0,74 [0,26; 2,12] p=0,7652	0,77 [0,30; 1,93] p=0,5728	-3,20% [-14,50%; 8,00%] p=0,5711
> Median	3/46 (6,5%)	10/47 (21,3%)	0,26 [0,07; 1,01] p=0,0764	0,31 [0,09; 1,04] p=0,0584	-14,80% [-28,50%; -1,10%] p=0,0348
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1477					
AD Mono	6/60 (10,0%)	7/65 (10,8%)	0,92 [0,29; 2,91] p=1,0000	0,93 [0,33; 2,61] p=0,8881	-0,80% [-11,50%; 9,90%] p=0,8879
AD plus Augmentationstherapie	4/53 (7,5%)	12/47 (25,5%)	0,24 [0,07; 0,80] p=0,0284	0,30 [0,10; 0,85] p=0,0244	-18,00% [-32,30%; -3,60%] p=0,0140
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4862					
ja	6/67 (9,0%)	9/68 (13,2%)	0,64 [0,22; 1,92] p=0,6066	0,68 [0,25; 1,80] p=0,4329	-4,30% [-14,80%; 6,30%] p=0,4272
nein	4/45 (8,9%)	10/44 (22,7%)	0,33 [0,10; 1,15] p=0,1315	0,39 [0,13; 1,15] p=0,0892	-13,80% [-28,80%; 1,10%] p=0,0690
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0408					
ja	6/32 (18,8%)	4/31 (12,9%)	1,56 [0,39; 6,16] p=0,7741	1,45 [0,45; 4,66] p=0,5294	5,80% [-12,10%; 23,80%] p=0,5232
nein	4/81 (4,9%)	15/81 (18,5%)	0,23 [0,07; 0,72] p=0,0129	0,27 [0,09; 0,77] p=0,0144	-13,60% [-23,30%; -3,90%] p=0,0060

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-366: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/101 (3,0%)	9/91 (9,9%)	0,28 [0,07; 1,06] p=0,0912	0,30 [0,08; 1,08] p=0,0646	-6,90% [-13,90%; 0,10%] p=0,0517
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3424					
männlich	0/44 (0,0%)	1/29 (3,4%)	NA [NA; NA] p=0,7945	NA [NA; NA] NA	-3,40% [-10,10%; 3,20%] p=0,3088
weiblich	3/57 (5,3%)	8/62 (12,9%)	0,38 [0,09; 1,49] p=0,2617	0,41 [0,11; 1,46] p=0,1688	-7,60% [-17,80%; 2,50%] p=0,1405

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-367: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	78/113 (69,0%)	42/112 (37,5%)	3,71 [2,14; 6,45] p<0,0001	1,84 [1,41; 2,41] p<0,0001	31,50% [19,20%; 43,90%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1865					
männlich	31/47 (66,0%)	19/39 (48,7%)	2,04 [0,85; 4,87] p=0,1087	1,35 [0,92; 1,98] p=0,1200	17,20% [-3,50%; 38,00%] p=0,1031
weiblich	47/66 (71,2%)	23/73 (31,5%)	5,38 [2,60; 11,12] p<0,0001	2,26 [1,56; 3,28] p<0,0001	39,70% [24,40%; 55,00%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9615					
18-34 Jahre	31/44 (70,5%)	19/47 (40,4%)	3,51 [1,47; 8,40] p=0,0042	1,74 [1,17; 2,59] p=0,0060	30,00% [10,60%; 49,50%] p=0,0025
35-54 Jahre	31/45 (68,9%)	19/53 (35,8%)	3,96 [1,70; 9,22] p=0,0012	1,92 [1,28; 2,90] p=0,0018	33,00% [14,30%; 51,70%] p=0,0005
55+ Jahre	16/24 (66,7%)	4/12 (33,3%)	4,00 [0,92; 17,40] p=0,0614	2,00 [0,86; 4,67] p=0,1094	33,30% [0,70%; 66,00%] p=0,0455

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2800					
Nordamerika	13/29 (44,8%)	12/28 (42,9%)	1,08 [0,38; 3,09] p=0,8819	1,05 [0,58; 1,88] p=0,8809	2,00% [-23,80%; 27,70%] p=0,8808
Europa	43/58 (74,1%)	20/57 (35,1%)	5,30 [2,38; 11,81] p<0,0001	2,11 [1,44; 3,10] p=0,0001	39,10% [22,30%; 55,80%] p<0,0001
Asien	22/26 (84,6%)	10/27 (37,0%)	9,35 [2,50; 35,04] p=0,0005	2,28 [1,36; 3,84] p=0,0018	47,60% [24,70%; 70,50%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5788					
≤ Median	42/66 (63,6%)	20/65 (30,8%)	3,94 [1,90; 8,15] p=0,0002	2,07 [1,38; 3,11] p=0,0005	32,90% [16,70%; 49,00%] p<0,0001
> Median	36/46 (78,3%)	22/47 (46,8%)	4,09 [1,65; 10,11] p=0,0018	1,67 [1,19; 2,35] p=0,0031	31,50% [12,90%; 50,00%] p=0,0009
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6599					
AD Mono	44/60 (73,3%)	24/65 (36,9%)	4,70 [2,19; 10,07] p<0,0001	1,99 [1,40; 2,83] p=0,0001	36,40% [20,20%; 52,60%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD plus Augmentationstherapie	34/53 (64,2%)	18/47 (38,3%)	2,88 [1,28; 6,50] p=0,0102	1,68 [1,11; 2,54] p=0,0148	25,90% [6,90%; 44,80%] p=0,0076
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8762					
ja	44/67 (65,7%)	25/68 (36,8%)	3,29 [1,63; 6,66] p=0,0008	1,79 [1,25; 2,55] p=0,0014	28,90% [12,80%; 45,00%] p=0,0004
nein	33/45 (73,3%)	17/44 (38,6%)	4,37 [1,78; 10,71] p=0,0010	1,90 [1,26; 2,87] p=0,0023	34,70% [15,40%; 54,00%] p=0,0004
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8081					
ja	23/32 (71,9%)	13/31 (41,9%)	3,54 [1,24; 10,11] p=0,0172	1,71 [1,07; 2,74] p=0,0239	29,90% [6,60%; 53,30%] p=0,0119
nein	55/81 (67,9%)	29/81 (35,8%)	3,79 [1,98; 7,27] p<0,0001	1,90 [1,37; 2,63] p=0,0001	32,10% [17,50%; 46,70%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-368: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/113 (2,7%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [-0,30%; 5,60%] p=0,0792
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-369: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	78/113 (69,0%)	49/112 (43,8%)	2,87 [1,66; 4,95] p=0,0002	1,58 [1,24; 2,01] p=0,0002	25,30% [12,70%; 37,80%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3729					
männlich	31/47 (66,0%)	20/39 (51,3%)	1,84 [0,77; 4,40] p=0,2466	1,29 [0,89; 1,86] p=0,1806	14,70% [-6,10%; 35,40%] p=0,1652
weiblich	47/66 (71,2%)	29/73 (39,7%)	3,75 [1,85; 7,63] p=0,0003	1,79 [1,30; 2,47] p=0,0004	31,50% [15,80%; 47,10%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9281					
18-34 Jahre	31/44 (70,5%)	20/47 (42,6%)	3,22 [1,35; 7,67] p=0,0130	1,66 [1,13; 2,43] p=0,0099	27,90% [8,40%; 47,40%] p=0,0051
35-54 Jahre	31/45 (68,9%)	23/53 (43,4%)	2,89 [1,26; 6,64] p=0,0195	1,59 [1,10; 2,29] p=0,0130	25,50% [6,50%; 44,50%] p=0,0085
55+ Jahre	16/24 (66,7%)	6/12 (50,0%)	2,00 [0,49; 8,23] p=0,5428	1,33 [0,71; 2,51] p=0,3727	16,70% [-17,30%; 50,70%] p=0,3367
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2502					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nordamerika	13/29 (44,8%)	14/28 (50,0%)	0,81 [0,29; 2,30] p=0,9001	0,90 [0,52; 1,55] p=0,6961	-5,20% [-31,10%; 20,70%] p=0,6954
Europa	43/58 (74,1%)	23/57 (40,4%)	4,24 [1,92; 9,35] p=0,0005	1,84 [1,29; 2,61] p=0,0007	33,80% [16,80%; 50,80%] p<0,0001
Asien	22/26 (84,6%)	12/27 (44,4%)	6,88 [1,86; 25,43] p=0,0050	1,90 [1,21; 2,99] p=0,0053	40,20% [16,90%; 63,50%] p=0,0007
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5109					
≤ Median	42/66 (63,6%)	23/65 (35,4%)	3,20 [1,56; 6,53] p=0,0021	1,80 [1,24; 2,62] p=0,0022	28,30% [11,80%; 44,70%] p=0,0007
> Median	36/46 (78,3%)	26/47 (55,3%)	2,91 [1,17; 7,20] p=0,0325	1,41 [1,05; 1,91] p=0,0228	22,90% [4,40%; 41,50%] p=0,0153
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4906					
AD Mono	44/60 (73,3%)	27/65 (41,5%)	3,87 [1,82; 8,24] p=0,0006	1,77 [1,27; 2,45] p=0,0006	31,80% [15,40%; 48,20%] p=0,0001
AD plus Augmentationstherapie	34/53 (64,2%)	22/47 (46,8%)	2,03 [0,91; 4,54] p=0,1228	1,37 [0,95; 1,97] p=0,0908	17,30% [-1,90%; 36,60%] p=0,0773
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7442					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	44/67 (65,7%)	27/68 (39,7%)	2,90 [1,44; 5,85] p=0,0042	1,65 [1,18; 2,32] p=0,0037	26,00% [9,70%; 42,20%] p=0,0018
nein	33/45 (73,3%)	22/44 (50,0%)	2,75 [1,13; 6,67] p=0,0400	1,47 [1,04; 2,07] p=0,0291	23,30% [3,70%; 43,00%] p=0,0198
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7775					
ja	23/32 (71,9%)	13/31 (41,9%)	3,54 [1,24; 10,11] p=0,0311	1,71 [1,07; 2,74] p=0,0239	29,90% [6,60%; 53,30%] p=0,0119
nein	55/81 (67,9%)	36/81 (44,4%)	2,64 [1,39; 5,01] p=0,0042	1,53 [1,15; 2,03] p=0,0037	23,50% [8,60%; 38,30%] p=0,0020
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Anhang 4-J Tabelle 4-370: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Gesamtpopulation	3/113 (2,7%)	0/112 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70% [-0,30%; 5,60%] p=0,0792

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-371: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/101 (6,9%)	12/91 (13,2%)	0,49 [0,18; 1,30] p=0,2272	0,53 [0,22; 1,28] p=0,1557	-6,30% [-14,80%; 2,30%] p=0,1508
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4507					
männlich	2/44 (4,5%)	1/29 (3,4%)	1,33 [0,12; 15,41] p=1,0000	1,32 [0,13; 13,88] p=0,8181	1,10% [-8,00%; 10,20%] p=0,8123
weiblich	5/57 (8,8%)	11/62 (17,7%)	0,45 [0,14; 1,37] p=0,2436	0,49 [0,18; 1,34] p=0,1649	-9,00% [-21,00%; 3,00%] p=0,1434
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5410					
≤ Median	2/58 (3,4%)	5/52 (9,6%)	0,34 [0,06; 1,81] p=0,3526	0,36 [0,07; 1,77] p=0,2080	-6,20% [-15,50%; 3,10%] p=0,1931
> Median	5/42 (11,9%)	7/39 (17,9%)	0,62 [0,18; 2,14] p=0,6511	0,66 [0,23; 1,92] p=0,4484	-6,00% [-21,60%; 9,50%] p=0,4454
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3415					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	4/54 (7,4%)	5/55 (9,1%)	0,80 [0,20; 3,15] p=1,0000	0,81 [0,23; 2,87] p=0,7501	-1,70% [-12,00%; 8,60%] p=0,7492
AD plus Augmentationstherapie	3/47 (6,4%)	7/36 (19,4%)	0,28 [0,07; 1,18] p=0,1420	0,33 [0,09; 1,18] p=0,0883	-13,10% [-27,80%; 1,60%] p=0,0815
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8996					
ja	4/60 (6,7%)	7/53 (13,2%)	0,47 [0,13; 1,70] p=0,3942	0,50 [0,16; 1,63] p=0,2527	-6,50% [-17,60%; 4,50%] p=0,2476
nein	3/40 (7,5%)	5/38 (13,2%)	0,54 [0,12; 2,41] p=0,6539	0,57 [0,15; 2,22] p=0,4181	-5,70% [-19,20%; 7,80%] p=0,4113
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3797					
ja	2/30 (6,7%)	1/21 (4,8%)	1,43 [0,12; 16,86] p=1,0000	1,40 [0,14; 14,46] p=0,7776	1,90% [-10,80%; 14,70%] p=0,7697
nein	5/71 (7,0%)	11/70 (15,7%)	0,41 [0,13; 1,24] p=0,1733	0,45 [0,16; 1,22] p=0,1172	-8,70% [-19,10%; 1,70%] p=0,1021

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-372: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/113 (6,2%)	7/112 (6,3%)	0,99 [0,34; 2,92] p=0,9863	0,99 [0,36; 2,73] p=0,9863	-0,10% [-6,40%; 6,30%] p=0,9863
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3812					
männlich	1/47 (2,1%)	2/39 (5,1%)	0,40 [0,04; 4,61] p=0,4529	0,41 [0,04; 4,41] p=0,4655	-3,00% [-11,10%; 5,10%] p=0,4655
weiblich	6/66 (9,1%)	5/73 (6,8%)	1,36 [0,39; 4,68] p=0,6262	1,33 [0,42; 4,15] p=0,6262	2,20% [-6,80%; 11,30%] p=0,6269
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7656					
18-34 Jahre	5/44 (11,4%)	6/47 (12,8%)	0,88 [0,25; 3,10] p=0,8384	0,89 [0,29; 2,71] p=0,8377	-1,40% [-14,80%; 12,00%] p=0,8372
35-54 Jahre	2/45 (4,4%)	1/53 (1,9%)	2,42 [0,21; 27,59] p=0,4662	2,36 [0,22; 25,13] p=0,4781	2,60% [-4,50%; 9,60%] p=0,4769
55+ Jahre	0/24 (0,0%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=1,0000					
ja	6/67 (9,0%)	7/68 (10,3%)	0,86 [0,27; 2,70] p=0,7928	0,87 [0,31; 2,45] p=0,7923	-1,30% [-11,30%; 8,60%] p=0,7919
nein	0/45 (0,0%)	0/44 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-373: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Schwerwiegende UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/113 (2,7%)	4/112 (3,6%)	0,74 [0,16; 3,37] p=0,6928	0,74 [0,17; 3,25] p=0,6933	-0,90% [-5,50%; 3,60%] p=0,6922
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-374: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,3152	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-375: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	18/113 (15,9%)	15/112 (13,4%)	1,23 [0,58; 2,57] p=0,7275	1,19 [0,63; 2,24] p=0,5915	2,50% [-6,70%; 11,80%] p=0,5904
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1377					
männlich	4/47 (8,5%)	6/39 (15,4%)	0,51 [0,13; 1,96] p=0,5131	0,55 [0,17; 1,82] p=0,3302	-6,90% [-20,70%; 7,00%] p=0,3307
weiblich	14/66 (21,2%)	9/73 (12,3%)	1,91 [0,77; 4,77] p=0,2385	1,72 [0,80; 3,71] p=0,1663	8,90% [-3,50%; 21,30%] p=0,1608
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5449					
18-34 Jahre	10/44 (22,7%)	11/47 (23,4%)	0,96 [0,36; 2,56] p=1,0000	0,97 [0,46; 2,06] p=0,9390	-0,70% [-18,00%; 16,60%] p=0,9389
35-54 Jahre	6/45 (13,3%)	3/53 (5,7%)	2,56 [0,60; 10,91] p=0,3376	2,36 [0,62; 8,89] p=0,2060	7,70% [-4,00%; 19,40%] p=0,1994

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
55+ Jahre	2/24 (8,3%)	1/12 (8,3%)	1,00 [0,08; 12,27] p=1,0000	1,00 [0,10; 9,96] p=1,0000	0,00% [-19,20%; 19,20%] p=1,0000
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5572					
Nordamerika	5/29 (17,2%)	6/28 (21,4%)	0,76 [0,20; 2,86] p=0,9477	0,80 [0,28; 2,34] p=0,6897	-4,20% [-24,70%; 16,30%] p=0,6888
Europa	8/58 (13,8%)	4/57 (7,0%)	2,12 [0,60; 7,48] p=0,3781	1,97 [0,63; 6,17] p=0,2466	6,80% [-4,30%; 17,90%] p=0,2306
Asien	5/26 (19,2%)	5/27 (18,5%)	1,05 [0,26; 4,15] p=1,0000	1,04 [0,34; 3,17] p=0,9472	0,70% [-20,40%; 21,80%] p=0,9472
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2460					
≤ Median	11/66 (16,7%)	6/65 (9,2%)	1,97 [0,68; 5,68] p=0,3144	1,81 [0,71; 4,59] p=0,2149	7,40% [-4,00%; 18,90%] p=0,2018
> Median	7/46 (15,2%)	9/47 (19,1%)	0,76 [0,26; 2,24] p=0,8212	0,79 [0,32; 1,96] p=0,6168	-3,90% [-19,20%; 11,40%] p=0,6147
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9553					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	11/60 (18,3%)	10/65 (15,4%)	1,23 [0,48; 3,16] p=0,8394	1,19 [0,55; 2,60] p=0,6600	2,90% [-10,20%; 16,10%] p=0,6602
AD plus Augmentationstherapie	7/53 (13,2%)	5/47 (10,6%)	1,28 [0,38; 4,34] p=0,9355	1,24 [0,42; 3,65] p=0,6942	2,60% [-10,10%; 15,20%] p=0,6913
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7653					
ja	14/67 (20,9%)	13/68 (19,1%)	1,12 [0,48; 2,60] p=0,9655	1,09 [0,56; 2,15] p=0,7963	1,80% [-11,70%; 15,30%] p=0,7962
nein	3/45 (6,7%)	2/44 (4,5%)	1,50 [0,24; 9,44] p=1,0000	1,47 [0,26; 8,36] p=0,6662	2,10% [-7,40%; 11,70%] p=0,6630
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9343					
ja	10/32 (31,3%)	8/31 (25,8%)	1,31 [0,44; 3,92] p=0,8430	1,21 [0,55; 2,66] p=0,6339	5,40% [-16,80%; 27,70%] p=0,6316
nein	8/81 (9,9%)	7/81 (8,6%)	1,16 [0,40; 3,36] p=1,0000	1,14 [0,43; 3,00] p=0,7865	1,20% [-7,70%; 10,20%] p=0,7863

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-376: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Schwerwiegende UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/113 (11,5%)	11/112 (9,8%)	1,19 [0,51; 2,79] p=0,8476	1,17 [0,55; 2,50] p=0,6830	1,70% [-6,40%; 9,70%] p=0,6824
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2801					
männlich	4/47 (8,5%)	5/39 (12,8%)	0,63 [0,16; 2,54] p=0,7625	0,66 [0,19; 2,30] p=0,5187	-4,30% [-17,50%; 8,90%] p=0,5216
weiblich	9/66 (13,6%)	6/73 (8,2%)	1,76 [0,59; 5,25] p=0,4508	1,66 [0,62; 4,41] p=0,3102	5,40% [-5,00%; 15,80%] p=0,3075
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9890					
18-34 Jahre	8/44 (18,2%)	7/47 (14,9%)	1,27 [0,42; 3,85] p=0,8876	1,22 [0,48; 3,09] p=0,6733	3,30% [-12,00%; 18,60%] p=0,6732
35-54 Jahre	3/45 (6,7%)	3/53 (5,7%)	1,19 [0,23; 6,21] p=1,0000	1,18 [0,25; 5,55] p=0,8361	1,00% [-8,60%; 10,60%] p=0,8369

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
55+ Jahre	2/24 (8,3%)	1/12 (8,3%)	1,00 [0,08; 12,27] p=1,0000	1,00 [0,10; 9,96] p=1,0000	0,00% [-19,20%; 19,20%] p=1,0000
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4003					
Nordamerika	4/29 (13,8%)	6/28 (21,4%)	0,59 [0,15; 2,35] p=0,6831	0,64 [0,20; 2,04] p=0,4542	-7,60% [-27,30%; 12,10%] p=0,4477
Europa	6/58 (10,3%)	4/57 (7,0%)	1,53 [0,41; 5,73] p=0,7648	1,47 [0,44; 4,95] p=0,5300	3,30% [-6,90%; 13,60%] p=0,5253
Asien	3/26 (11,5%)	1/27 (3,7%)	3,39 [0,33; 34,91] p=0,5816	3,12 [0,35; 28,06] p=0,3109	7,80% [-6,40%; 22,00%] p=0,2794
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4151					
≤ Median	7/66 (10,6%)	4/65 (6,2%)	1,81 [0,50; 6,50] p=0,5484	1,72 [0,53; 5,61] p=0,3658	4,50% [-5,00%; 13,90%] p=0,3558
> Median	6/46 (13,0%)	7/47 (14,9%)	0,86 [0,26; 2,78] p=1,0000	0,88 [0,32; 2,41] p=0,7972	-1,90% [-15,90%; 12,20%] p=0,7968
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7242					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	8/60 (13,3%)	8/65 (12,3%)	1,10 [0,38; 3,13] p=1,0000	1,08 [0,43; 2,70] p=0,8639	1,00% [-10,70%; 12,80%] p=0,8640
AD plus Augmentationstherapie	5/53 (9,4%)	3/47 (6,4%)	1,53 [0,34; 6,77] p=0,8542	1,48 [0,37; 5,85] p=0,5780	3,10% [-7,50%; 13,60%] p=0,5699
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7184					
ja	9/67 (13,4%)	9/68 (13,2%)	1,02 [0,38; 2,74] p=1,0000	1,01 [0,43; 2,40] p=0,9731	0,20% [-11,30%; 11,70%] p=0,9731
nein	3/45 (6,7%)	2/44 (4,5%)	1,50 [0,24; 9,44] p=1,0000	1,47 [0,26; 8,36] p=0,6662	2,10% [-7,40%; 11,70%] p=0,6630
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7581					
ja	8/32 (25,0%)	6/31 (19,4%)	1,39 [0,42; 4,60] p=0,8151	1,29 [0,51; 3,29] p=0,5921	5,60% [-14,80%; 26,10%] p=0,5886
nein	5/81 (6,2%)	5/81 (6,2%)	1,00 [0,28; 3,60] p=1,0000	1,00 [0,30; 3,32] p=1,0000	0,00% [-7,40%; 7,40%] p=1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-377: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/113 (0,0%)	1/112 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,9956	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3151
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-378: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/101 (11,9%)	10/91 (11,0%)	1,09 [0,45; 2,66] p=1,0000	1,08 [0,49; 2,38] p=0,8464	0,90% [-8,10%; 9,90%] p=0,8460
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1950					
männlich	3/44 (6,8%)	4/29 (13,8%)	0,46 [0,09; 2,21] p=0,5516	0,49 [0,12; 2,05] p=0,3314	-7,00% [-21,60%; 7,60%] p=0,3489
weiblich	9/57 (15,8%)	6/62 (9,7%)	1,75 [0,58; 5,27] p=0,4674	1,63 [0,62; 4,30] p=0,3218	6,10% [-5,90%; 18,10%] p=0,3177
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6389					
18-34 Jahre	6/40 (15,0%)	7/40 (17,5%)	0,83 [0,25; 2,74] p=1,0000	0,86 [0,32; 2,33] p=0,7622	-2,50% [-18,70%; 13,70%] p=0,7617
35-54 Jahre	4/39 (10,3%)	2/42 (4,8%)	2,29 [0,39; 13,25] p=0,6055	2,15 [0,42; 11,11] p=0,3593	5,50% [-6,00%; 17,00%] p=0,3488

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
55+ Jahre	2/22 (9,1%)	1/9 (11,1%)	0,80 [0,06; 10,11] p=1,0000	0,82 [0,08; 7,93] p=0,8625	-2,00% [-25,80%; 21,80%] p=0,8678
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2365					
Nordamerika	2/27 (7,4%)	4/19 (21,1%)	0,30 [0,05; 1,84] p=0,3633	0,35 [0,07; 1,73] p=0,1986	-13,60% [-34,50%; 7,20%] p=0,1990
Europa	7/51 (13,7%)	3/47 (6,4%)	2,33 [0,57; 9,61] p=0,3886	2,15 [0,59; 7,84] p=0,2459	7,30% [-4,40%; 19,10%] p=0,2206
Asien	3/23 (13,0%)	3/25 (12,0%)	1,10 [0,20; 6,09] p=1,0000	1,09 [0,24; 4,86] p=0,9131	1,00% [-17,70%; 19,80%] p=0,9132
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4134					
≤ Median	7/58 (12,1%)	4/52 (7,7%)	1,65 [0,45; 5,98] p=0,6606	1,57 [0,49; 5,06] p=0,4505	4,40% [-6,70%; 15,50%] p=0,4388
> Median	5/42 (11,9%)	6/39 (15,4%)	0,74 [0,21; 2,66] p=0,8931	0,77 [0,26; 2,33] p=0,6489	-3,50% [-18,50%; 11,50%] p=0,6487
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,2883					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	9/54 (16,7%)	6/55 (10,9%)	1,63 [0,54; 4,95] p=0,5532	1,53 [0,58; 4,00] p=0,3880	5,80% [-7,20%; 18,70%] p=0,3821
AD plus Augmentationstherapie	3/47 (6,4%)	4/36 (11,1%)	0,55 [0,11; 2,61] p=0,7045	0,57 [0,14; 2,41] p=0,4482	-4,70% [-17,10%; 7,70%] p=0,4555
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7259					
ja	9/60 (15,0%)	8/53 (15,1%)	0,99 [0,35; 2,79] p=1,0000	0,99 [0,41; 2,39] p=0,9888	-0,10% [-13,30%; 13,10%] p=0,9888
nein	3/40 (7,5%)	2/38 (5,3%)	1,46 [0,23; 9,25] p=1,0000	1,43 [0,25; 8,06] p=0,6888	2,20% [-8,60%; 13,10%] p=0,6853
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6449					
ja	7/30 (23,3%)	4/21 (19,0%)	1,29 [0,33; 5,14] p=0,9935	1,22 [0,41; 3,66] p=0,7163	4,30% [-18,30%; 26,90%] p=0,7102
nein	5/71 (7,0%)	6/70 (8,6%)	0,81 [0,23; 2,78] p=0,9801	0,82 [0,26; 2,57] p=0,7355	-1,50% [-10,40%; 7,30%] p=0,7350

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-379: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Schwerwiegende UE (SUI3001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	10/101 (9,9%)	8/91 (8,8%)	1,14 [0,43; 3,03] p=0,9905	1,13 [0,46; 2,73] p=0,7924	1,10% [-7,10%; 9,30%] p=0,7916
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4056					
männlich	3/44 (6,8%)	3/29 (10,3%)	0,63 [0,12; 3,38] p=0,8995	0,66 [0,14; 3,04] p=0,5933	-3,50% [-16,90%; 9,80%] p=0,6047
weiblich	7/57 (12,3%)	5/62 (8,1%)	1,60 [0,48; 5,35] p=0,6464	1,52 [0,51; 4,53] p=0,4494	4,20% [-6,70%; 15,10%] p=0,4478
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8784					
18-34 Jahre	5/40 (12,5%)	5/40 (12,5%)	1,00 [0,27; 3,76] p=1,0000	1,00 [0,31; 3,19] p=1,0000	0,00% [-14,50%; 14,50%] p=1,0000
35-54 Jahre	3/39 (7,7%)	2/42 (4,8%)	1,67 [0,26; 10,55] p=0,9288	1,62 [0,28; 9,16] p=0,5880	2,90% [-7,60%; 13,50%] p=0,5864

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
55+ Jahre	2/22 (9,1%)	1/9 (11,1%)	0,80 [0,06; 10,11] p=1,0000	0,82 [0,08; 7,93] p=0,8625	-2,00% [-25,80%; 21,80%] p=0,8678
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6206					
≤ Median	5/58 (8,6%)	3/52 (5,8%)	1,54 [0,35; 6,79] p=0,8420	1,49 [0,38; 5,95] p=0,5688	2,90% [-6,80%; 12,50%] p=0,5608
> Median	5/42 (11,9%)	5/39 (12,8%)	0,92 [0,24; 3,45] p=1,0000	0,93 [0,29; 2,96] p=0,9004	-0,90% [-15,30%; 13,40%] p=0,9005
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5365					
AD Mono	7/54 (13,0%)	5/55 (9,1%)	1,49 [0,44; 5,02] p=0,7350	1,43 [0,48; 4,22] p=0,5213	3,90% [-7,90%; 15,60%] p=0,5182
AD plus Augmentationstherapie	3/47 (6,4%)	3/36 (8,3%)	0,75 [0,14; 3,96] p=1,0000	0,77 [0,16; 3,57] p=0,7344	-2,00% [-13,40%; 9,50%] p=0,7378
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7607					
ja	7/60 (11,7%)	6/53 (11,3%)	1,03 [0,32; 3,30] p=1,0000	1,03 [0,37; 2,87] p=0,9541	0,30% [-11,40%; 12,10%] p=0,9541

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	3/40 (7,5%)	2/38 (5,3%)	1,46 [0,23; 9,25] p=1,0000	1,43 [0,25; 8,06] p=0,6888	2,20% [-8,60%; 13,10%] p=0,6853

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Studie SUI3002

Anhang 4-J Tabelle 4-380: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	49/115 (42,6%)	31/115 (27,0%)	1,93 [1,07; 3,48] p=0,0210	1,56 [1,05; 2,30] p=0,0267	15,00% [2,10%; 28,00%] p=0,0227
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1594					
männlich	19/45 (42,2%)	17/47 (36,2%)	0,73 [0,25; 2,18] p=0,5735	0,82 [0,40; 1,68] p=0,5928	-7,10% [-32,10%; 17,80%] p=0,5750
weiblich	30/70 (42,9%)	14/68 (20,6%)	3,34 [1,32; 8,45] p=0,0053	2,33 [1,22; 4,45] p=0,0103	26,20% [8,30%; 44,00%] p=0,0040
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3080					
18-34 Jahre	14/37 (37,8%)	9/41 (22,0%)	1,90 [0,56; 6,43] p=0,2907	1,54 [0,67; 3,51] p=0,3056	14,30% [-12,10%; 40,70%] p=0,2884
35-54 Jahre	29/59 (49,2%)	14/52 (26,9%)	2,92 [1,06; 8,02] p=0,0254	1,92 [1,03; 3,56] p=0,0393	24,10% [3,70%; 44,50%] p=0,0206
55+ Jahre	6/19 (31,6%)	8/22 (36,4%)	2,50 [0,39; 16,05] p=0,3173	2,50 [0,34; 18,63] p=0,3712	28,60% [-29,00%; 86,10%] p=0,3304
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2463					
Nordamerika	11/30 (36,7%)	6/37 (16,2%)	3,43 [0,90; 13,03] p=0,0739	2,21 [0,87; 5,65] p=0,0960	19,50% [-1,40%; 40,30%] p=0,0679

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	30/60 (50,0%)	15/50 (30,0%)	2,21 [0,98; 4,95] p=0,0386	1,72 [1,00; 2,94] p=0,0485	20,90% [1,10%; 40,80%] p=0,0390
Südamerika	8/25 (32,0%)	10/28 (35,7%)	0,92 [0,29; 2,98] p=0,8915	0,95 [0,46; 1,98] p=0,8930	-1,80% [-27,90%; 24,40%] p=0,8950
Remission zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2463					
≤ Median	26/63 (41,3%)	13/53 (24,5%)	2,35 [0,94; 5,90] p=0,0559	1,84 [0,95; 3,55] p=0,0704	18,80% [-0,10%; 37,70%] p=0,0509
> Median	23/51 (45,1%)	18/60 (30,0%)	1,78 [0,74; 4,30] p=0,1736	1,47 [0,83; 2,62] p=0,1867	14,30% [-6,80%; 35,40%] p=0,1853
Remission zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4663					
AD Mono	19/45 (42,2%)	14/44 (31,8%)	1,56 [0,64; 3,78] p=0,3006	1,35 [0,75; 2,40] p=0,3144	11,10% [-10,70%; 32,90%] p=0,3179
AD plus Augmentationstherapie	30/70 (42,9%)	17/71 (23,9%)	2,27 [1,03; 5,00] p=0,0323	1,73 [1,02; 2,95] p=0,0418	17,50% [1,60%; 33,50%] p=0,0314
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4663					
ja	32/78 (41,0%)	20/72 (27,8%)	1,92 [0,90; 4,11] p=0,0781	1,57 [0,94; 2,60] p=0,0826	15,30% [-1,90%; 32,60%] p=0,0818
nein	17/36 (47,2%)	11/41 (26,8%)	8,97 [1,76; 45,79] p=0,0063	3,42 [1,35; 8,68] p=0,0096	47,60% [20,50%; 74,70%] p=0,0006
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8314					
ja	15/36 (41,7%)	6/25 (24,0%)	2,14 [0,54; 8,51] p=0,2250	1,70 [0,64; 4,56] p=0,2888	22,50% [-16,00%; 61,00%] p=0,2515

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	34/79 (43,0%)	25/90 (27,8%)	2,25 [1,10; 4,63] p=0,0154	1,75 [1,09; 2,80] p=0,0201	20,10% [3,30%; 36,90%] p=0,0188

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-381: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	54/115 (47,0%)	42/115 (36,5%)	1,58 [0,90; 2,77] p=0,0989	1,31 [0,95; 1,81] p=0,1054	11,10% [-2,20%; 24,50%] p=0,1022
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0992					
männlich	19/45 (42,2%)	21/47 (44,7%)	0,67 [0,23; 1,90] p=0,4531	0,78 [0,40; 1,52] p=0,4676	-10,10% [-36,20%; 15,90%] p=0,4463
weiblich	35/70 (50,0%)	21/68 (30,9%)	2,48 [1,02; 6,04] p=0,0350	1,60 [1,01; 2,54] p=0,0435	19,60% [1,60%; 37,60%] p=0,0333
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1000					
18-34 Jahre	15/37 (40,5%)	15/41 (36,6%)	0,75 [0,25; 2,25] p=0,6012	0,85 [0,44; 1,63] p=0,6161	-7,50% [-35,80%; 20,90%] p=0,6049
35-54 Jahre	31/59 (52,5%)	15/52 (28,8%)	2,88 [1,05; 7,92] p=0,0302	1,82 [1,02; 3,24] p=0,0417	23,60% [3,30%; 44,00%] p=0,0229
55+ Jahre	8/19 (42,1%)	12/22 (54,5%)	4,00 [0,34; 47,50] p=0,2568	1,55 [0,70; 3,39] p=0,2771	28,60% [-16,90%; 74,00%] p=0,2179
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7171					
Nordamerika	14/30 (46,7%)	13/37 (35,1%)	1,67 [0,57; 4,88] p=0,3455	1,34 [0,71; 2,56] p=0,3677	11,90% [-12,90%; 36,70%] p=0,3463
Europa	29/60 (48,3%)	17/50 (34,0%)	1,72 [0,78; 3,77] p=0,1542	1,42 [0,87; 2,34] p=0,1639	14,40% [-5,70%; 34,50%] p=0,1613

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	11/25 (44,0%)	12/28 (42,9%)	1,20 [0,35; 4,08] p=0,7671	1,09 [0,63; 1,89] p=0,7612	3,80% [-21,40%; 29,10%] p=0,7661
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7171					
≤ Median	29/63 (46,0%)	21/53 (39,6%)	1,24 [0,55; 2,80] p=0,5939	1,14 [0,68; 1,92] p=0,6085	5,50% [-15,30%; 26,40%] p=0,6023
> Median	25/51 (49,0%)	21/60 (35,0%)	1,78 [0,75; 4,20] p=0,1678	1,43 [0,85; 2,39] p=0,1782	14,90% [-6,70%; 36,50%] p=0,1766
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1492					
AD Mono	21/45 (46,7%)	21/44 (47,7%)	1,03 [0,42; 2,51] p=0,9506	1,01 [0,66; 1,57] p=0,9508	0,70% [-20,70%; 22,10%] p=0,9516
AD plus Augmentationstherapie	33/70 (47,1%)	21/71 (29,6%)	2,09 [1,00; 4,37] p=0,0408	1,62 [1,00; 2,60] p=0,0478	17,80% [0,90%; 34,60%] p=0,0392
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1492					
ja	36/78 (46,2%)	28/72 (38,9%)	1,45 [0,67; 3,13] p=0,3459	1,21 [0,83; 1,77] p=0,3260	8,20% [-8,70%; 25,20%] p=0,3396
nein	18/36 (50,0%)	14/41 (34,1%)	8,50 [1,64; 43,93] p=0,0099	3,28 [1,27; 8,46] p=0,0141	44,80% [17,40%; 72,30%] p=0,0014
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4883					
ja	18/36 (50,0%)	8/25 (32,0%)	2,78 [0,58; 13,24] p=0,1561	1,66 [0,75; 3,70] p=0,2131	25,70% [-10,00%; 61,30%] p=0,1580
nein	36/79 (45,6%)	34/90 (37,8%)	1,57 [0,82; 3,02] p=0,1564	1,34 [0,89; 2,03] p=0,1652	12,70% [-5,30%; 30,60%] p=0,1665

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-382: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	51/115 (44,3%)	48/115 (41,7%)	1,11 [0,63; 1,96] p=0,7248	1,05 [0,79; 1,41] p=0,7293	2,30% [-10,70%; 15,30%] p=0,7261
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1427					
männlich	15/45 (33,3%)	20/47 (42,6%)	0,60 [0,19; 1,90] p=0,3928	0,78 [0,44; 1,38] p=0,3931	-10,70% [-34,60%; 13,20%] p=0,3795
weiblich	36/70 (51,4%)	28/68 (41,2%)	1,16 [0,52; 2,61] p=0,7078	1,08 [0,71; 1,64] p=0,7233	3,60% [-15,40%; 22,60%] p=0,7121
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2946					
18-34 Jahre	13/37 (35,1%)	16/41 (39,0%)	1,09 [0,35; 3,39] p=0,8851	1,05 [0,52; 2,15] p=0,8877	2,00% [-25,50%; 29,60%] p=0,8847
35-54 Jahre	32/59 (54,2%)	22/52 (42,3%)	1,59 [0,64; 3,93] p=0,3085	1,23 [0,82; 1,85] p=0,3118	11,30% [-10,40%; 33,00%] p=0,3076
55+ Jahre	6/19 (31,6%)	10/22 (45,5%)	NA [NA; NA] p=0,0896	0,50 [0,19; 1,35] p=0,1699	-33,30% [-68,30%; 1,60%] p=0,0614
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5916					
Nordamerika	9/30 (30,0%)	8/37 (21,6%)	1,61 [0,44; 5,89] p=0,4975	1,32 [0,60; 2,93] p=0,4896	7,60% [-13,00%; 28,10%] p=0,4721
Europa	27/60 (45,0%)	25/50 (50,0%)	0,93 [0,42; 2,05] p=0,8550	0,96 [0,64; 1,44] p=0,8605	-1,80% [-21,40%; 17,80%] p=0,8599

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	15/25 (60,0%)	15/28 (53,6%)	1,18 [0,40; 3,45] p=0,7675	1,08 [0,65; 1,78] p=0,7692	4,30% [-24,30%; 33,00%] p=0,7665
Remission zu Tag 90, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5916					
≤ Median	29/63 (46,0%)	20/53 (37,7%)	1,16 [0,51; 2,62] p=0,7294	1,08 [0,69; 1,72] p=0,7297	3,60% [-17,00%; 24,30%] p=0,7292
> Median	22/51 (43,1%)	28/60 (46,7%)	0,76 [0,32; 1,83] p=0,5348	0,88 [0,58; 1,34] p=0,5434	-6,50% [-27,20%; 14,30%] p=0,5430
Remission zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6640					
AD Mono	19/45 (42,2%)	19/44 (43,2%)	0,89 [0,36; 2,22] p=0,8046	0,94 [0,60; 1,49] p=0,7996	-2,70% [-23,60%; 18,30%] p=0,8038
AD plus Augmentationstherapie	32/70 (45,7%)	29/71 (40,8%)	1,27 [0,61; 2,65] p=0,5135	1,13 [0,77; 1,66] p=0,5316	5,50% [-11,10%; 22,00%] p=0,5166
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6640					
ja	34/78 (43,6%)	30/72 (41,7%)	1,03 [0,49; 2,20] p=0,9304	1,02 [0,71; 1,47] p=0,9289	0,80% [-16,40%; 18,00%] p=0,9292
nein	17/36 (47,2%)	18/41 (43,9%)	2,68 [0,65; 11,00] p=0,1769	1,61 [0,82; 3,18] p=0,1687	21,80% [-7,30%; 50,90%] p=0,1427
Remission zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7254					
ja	18/36 (50,0%)	11/25 (44,0%)	1,66 [0,35; 7,93] p=0,5218	1,21 [0,67; 2,18] p=0,5345	11,30% [-22,90%; 45,40%] p=0,5179
nein	33/79 (41,8%)	37/90 (41,1%)	1,07 [0,53; 2,15] p=0,8470	1,04 [0,71; 1,51] p=0,8501	1,60% [-15,00%; 18,20%] p=0,8497

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-383: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1(SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/115 (10,4%)	4/115 (3,5%)	3,09 [0,93; 10,30] p=0,0657	2,87 [0,89; 9,22] p=0,0770	6,60% [-0,20%; 13,50%] p=0,0566
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3693					
männlich	3/45 (6,7%)	2/47 (4,3%)	0,20 [0,01; 5,31] p=0,3805	0,33 [0,03; 3,68] p=0,3697	-4,80% [-14,30%; 4,80%] p=0,3272
weiblich	9/70 (12,9%)	2/68 (2,9%)	4,30 [0,70; 26,36] p=0,0701	3,80 [0,81; 17,87] p=0,0905	10,60% [-0,50%; 21,80%] p=0,0607
Remission zu Tag 1, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9782					
≤ Median	9/63 (14,3%)	3/53 (5,7%)	3,24 [0,70; 15,04] p=0,1304	3,24 [0,65; 16,23] p=0,1530	9,90% [-2,10%; 21,90%] p=0,1073
> Median	3/51 (5,9%)	1/60 (1,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20% [-1,40%; 11,80%] p=0,1233
Remission zu Tag 1, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5205					
AD Mono	4/45 (8,9%)	2/44 (4,5%)	2,20 [0,40; 12,11] p=0,3601	2,10 [0,42; 10,44] p=0,3646	5,50% [-6,30%; 17,20%] p=0,3605
AD plus Augmentationstherapie	8/70 (11,4%)	2/71 (2,8%)	4,20 [0,74; 23,72] p=0,1023	3,78 [0,68; 20,92] p=0,1282	7,40% [-0,90%; 15,70%] p=0,0817
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7020					
ja	3/36 (8,3%)	1/25 (4,0%)	1,67 [0,18; 15,68] p=0,6419	1,67 [0,19; 14,69] p=0,6455	5,40% [-18,10%; 28,90%] p=0,6517

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	9/79 (11,4%)	3/90 (3,3%)	2,89 [0,70; 11,87] p=0,1459	2,61 [0,68; 9,98] p=0,1608	6,80% [-2,20%; 15,70%] p=0,1399

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-384: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	25/115 (21,7%)	12/115 (10,4%)	2,95 [1,32; 6,62] p=0,0051	2,53 [1,26; 5,09] p=0,0094	13,90% [4,10%; 23,80%] p=0,0055
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4413					
männlich	9/45 (20,0%)	3/47 (6,4%)	4,17 [0,58; 29,83] p=0,1500	2,58 [0,66; 10,06] p=0,1712	11,30% [-4,30%; 26,90%] p=0,1562
weiblich	16/70 (22,9%)	9/68 (13,2%)	2,63 [0,99; 6,98] p=0,0364	2,55 [1,00; 6,47] p=0,0493	17,20% [0,80%; 33,60%] p=0,0398
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6403					
18-34 Jahre	8/37 (21,6%)	4/41 (9,8%)	2,40 [0,59; 9,79] p=0,1687	2,09 [0,65; 6,71] p=0,2152	16,30% [-7,90%; 40,50%] p=0,1858
35-54 Jahre	13/59 (22,0%)	7/52 (13,5%)	2,21 [0,69; 7,10] p=0,1863	1,96 [0,68; 5,60] p=0,2099	11,60% [-5,20%; 28,40%] p=0,1746
55+ Jahre	4/19 (21,1%)	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,80%; 71,40%] p=0,0864
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1960					
Nordamerika	12/30 (40,0%)	5/37 (13,5%)	6,04 [1,38; 26,42] p=0,0061	3,80 [1,23; 11,70] p=0,0199	28,80% [7,90%; 49,80%] p=0,0070
Europa	9/60 (15,0%)	2/50 (4,0%)	5,15 [0,93; 28,45] p=0,0524	4,18 [0,87; 20,14] p=0,0750	12,10% [0,90%; 23,30%] p=0,0337

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	4/25 (16,0%)	5/28 (17,9%)	1,01 [0,27; 3,85] p=0,9836	1,01 [0,30; 3,38] p=0,9839	0,20% [-22,80%; 23,20%] p=0,9845
Remission zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1960					
≤ Median	16/63 (25,4%)	9/53 (17,0%)	2,35 [0,80; 6,90] p=0,1214	2,07 [0,79; 5,40] p=0,1364	13,50% [-2,70%; 29,70%] p=0,1018
> Median	9/51 (17,6%)	3/60 (5,0%)	5,35 [0,78; 36,52] p=0,0233	5,35 [0,80; 35,80] p=0,0838	13,70% [0,90%; 26,60%] p=0,0363
Remission zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5266					
AD Mono	11/45 (24,4%)	4/44 (9,1%)	3,70 [0,98; 13,94] p=0,0312	2,80 [1,00; 7,82] p=0,0493	17,90% [1,50%; 34,40%] p=0,0328
AD plus Augmentationstherapie	14/70 (20,0%)	8/71 (11,3%)	2,53 [0,91; 7,08] p=0,0654	2,33 [0,89; 6,07] p=0,0836	11,40% [-0,80%; 23,70%] p=0,0674
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8398					
ja	18/78 (23,1%)	7/72 (9,7%)	4,09 [1,47; 11,33] p=0,0027	3,46 [1,39; 8,63] p=0,0077	21,90% [7,80%; 36,00%] p=0,0023
nein	7/36 (19,4%)	5/41 (12,2%)	1,45 [0,22; 9,77] p=0,7327	1,25 [0,36; 4,27] p=0,7247	4,00% [-17,00%; 25,00%] p=0,7059
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2991					
ja	7/36 (19,4%)	4/25 (16,0%)	1,41 [0,33; 6,01] p=0,6245	1,41 [0,35; 5,68] p=0,6262	8,60% [-27,10%; 44,20%] p=0,6376
nein	18/79 (22,8%)	8/90 (8,9%)	4,45 [1,44; 13,78] p=0,0076	3,13 [1,25; 7,81] p=0,0148	15,50% [4,00%; 27,10%] p=0,0084

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-385: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	26/115 (22,6%)	20/115 (17,4%)	1,39 [0,71; 2,72] p=0,3266	1,32 [0,75; 2,31] p=0,3350	5,50% [-5,60%; 16,60%] p=0,3348
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0870					
männlich	8/45 (17,8%)	11/47 (23,4%)	0,70 [0,16; 3,03] p=0,6146	0,77 [0,27; 2,23] p=0,6323	-4,80% [-24,00%; 14,50%] p=0,6277
weiblich	18/70 (25,7%)	9/68 (13,2%)	2,39 [0,91; 6,29] p=0,0756	2,24 [0,90; 5,61] p=0,0848	15,40% [-1,00%; 31,80%] p=0,0654
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6267					
18-34 Jahre	8/37 (21,6%)	9/41 (22,0%)	1,07 [0,30; 3,82] p=0,9183	1,05 [0,46; 2,38] p=0,9157	1,40% [-23,20%; 26,00%] p=0,9137
35-54 Jahre	14/59 (23,7%)	9/52 (17,3%)	1,18 [0,40; 3,49] p=0,7683	1,15 [0,44; 3,05] p=0,7729	2,70% [-15,10%; 20,50%] p=0,7676
55+ Jahre	4/19 (21,1%)	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-14,40%; 42,90%] p=0,3286
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2644					
Nordamerika	12/30 (40,0%)	7/37 (18,9%)	2,54 [0,79; 8,15] p=0,1173	2,02 [0,82; 5,02] p=0,1280	19,20% [-4,10%; 42,50%] p=0,1063
Europa	10/60 (16,7%)	7/50 (14,0%)	1,11 [0,36; 3,39] p=0,8518	1,09 [0,42; 2,83] p=0,8533	1,30% [-12,60%; 15,30%] p=0,8503

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	4/25 (16,0%)	6/28 (21,4%)	0,88 [0,25; 3,16] p=0,8330	0,89 [0,28; 2,82] p=0,8380	-2,40% [-26,50%; 21,80%] p=0,8473
Remission zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0873					
≤ Median	14/63 (22,2%)	15/53 (28,3%)	0,87 [0,34; 2,23] p=0,7750	0,90 [0,42; 1,93] p=0,7771	-2,60% [-20,80%; 15,60%] p=0,7773
> Median	12/51 (23,5%)	5/60 (8,3%)	3,03 [0,84; 10,89] p=0,0563	2,71 [0,84; 8,75] p=0,0965	14,60% [-1,10%; 30,30%] p=0,0683
Remission zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5793					
AD Mono	10/45 (22,2%)	9/44 (20,5%)	1,49 [0,51; 4,30] p=0,4653	1,37 [0,59; 3,18] p=0,4691	6,80% [-11,30%; 24,90%] p=0,4625
AD plus Augmentationstherapie	16/70 (22,9%)	11/71 (15,5%)	1,33 [0,56; 3,16] p=0,5048	1,28 [0,60; 2,73] p=0,5148	4,60% [-9,40%; 18,70%] p=0,5187
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3811					
ja	20/78 (25,6%)	11/72 (15,3%)	2,20 [0,95; 5,05] p=0,0499	2,05 [0,97; 4,34] p=0,0613	15,80% [-0,20%; 31,80%] p=0,0536
nein	6/36 (16,7%)	9/41 (22,0%)	0,78 [0,16; 3,96] p=0,7700	0,83 [0,22; 3,11] p=0,7859	-3,90% [-29,30%; 21,60%] p=0,7656
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9702					
ja	9/36 (25,0%)	5/25 (20,0%)	1,88 [0,36; 9,71] p=0,4225	1,88 [0,39; 9,00] p=0,4301	13,10% [-19,40%; 45,50%] p=0,4302
nein	17/79 (21,5%)	15/90 (16,7%)	1,82 [0,74; 4,43] p=0,1805	1,64 [0,77; 3,51] p=0,2011	8,70% [-4,40%; 21,80%] p=0,1921

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-386: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/115 (24,3%)	23/115 (20,0%)	1,31 [0,65; 2,62] p=0,4557	1,20 [0,74; 1,95] p=0,4532	4,10% [-6,60%; 14,80%] p=0,4499
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0044					
männlich	4/45 (8,9%)	11/47 (23,4%)	0,38 [0,07; 2,20] p=0,2798	0,53 [0,16; 1,77] p=0,3016	-9,50% [-26,00%; 6,90%] p=0,2570
weiblich	24/70 (34,3%)	12/68 (17,6%)	2,91 [1,08; 7,85] p=0,0335	2,15 [1,03; 4,50] p=0,0421	18,50% [2,20%; 34,80%] p=0,0264
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1604					
18-34 Jahre	11/37 (29,7%)	7/41 (17,1%)	4,08 [0,88; 18,84] p=0,0809	2,00 [0,92; 4,37] p=0,0818	21,80% [-0,30%; 43,90%] p=0,0534
35-54 Jahre	15/59 (25,4%)	10/52 (19,2%)	1,17 [0,37; 3,76] p=0,8007	1,11 [0,52; 2,34] p=0,7911	2,30% [-14,30%; 18,80%] p=0,7892
55+ Jahre	2/19 (10,5%)	6/22 (27,3%)	NA [NA; NA] p=0,3173	NA [NA; NA] NA	-19,00% [-45,80%; 7,70%] p=0,1622
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3875					
Nordamerika	11/30 (36,7%)	7/37 (18,9%)	2,29 [0,59; 8,86] p=0,2313	1,65 [0,70; 3,86] p=0,2511	12,60% [-7,70%; 32,90%] p=0,2250
Europa	12/60 (20,0%)	10/50 (20,0%)	1,13 [0,41; 3,13] p=0,8180	1,09 [0,53; 2,25] p=0,8151	1,80% [-13,40%; 17,00%] p=0,8174

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	5/25 (20,0%)	6/28 (21,4%)	0,93 [0,23; 3,77] p=0,9228	0,95 [0,34; 2,67] p=0,9201	-1,10% [-23,10%; 20,80%] p=0,9198
Remission zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6425					
≤ Median	16/63 (25,4%)	14/53 (26,4%)	0,74 [0,26; 2,12] p=0,5757	0,81 [0,40; 1,65] p=0,5676	-4,70% [-21,00%; 11,60%] p=0,5717
> Median	12/51 (23,5%)	9/60 (15,0%)	2,49 [0,75; 8,23] p=0,1054	2,12 [0,83; 5,42] p=0,1161	13,50% [-3,10%; 30,00%] p=0,1101
Remission zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8442					
AD Mono	13/45 (28,9%)	10/44 (22,7%)	1,81 [0,64; 5,15] p=0,2646	1,50 [0,74; 3,03] p=0,2575	10,90% [-7,80%; 29,70%] p=0,2529
AD plus Augmentationstherapie	15/70 (21,4%)	13/71 (18,3%)	0,99 [0,38; 2,56] p=0,9756	0,99 [0,50; 1,94] p=0,9758	-0,20% [-12,90%; 12,50%] p=0,9753
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1756					
ja	22/78 (28,2%)	12/72 (16,7%)	2,55 [0,93; 6,98] p=0,0639	1,80 [0,97; 3,35] p=0,0645	13,40% [-0,30%; 27,10%] p=0,0555
nein	6/36 (16,7%)	11/41 (26,8%)	0,78 [0,15; 3,91] p=0,7627	0,83 [0,24; 2,84] p=0,7630	-4,00% [-29,50%; 21,40%] p=0,7553
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3431					
ja	12/36 (33,3%)	5/25 (20,0%)	2,50 [0,38; 16,36] p=0,3550	1,57 [0,59; 4,16] p=0,3658	14,90% [-14,30%; 44,00%] p=0,3171
nein	16/79 (20,3%)	18/90 (20,0%)	1,01 [0,40; 2,54] p=0,9845	1,01 [0,51; 1,99] p=0,9846	0,10% [-12,50%; 12,70%] p=0,9846

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-387: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	32/115 (27,8%)	26/115 (22,6%)	1,32 [0,70; 2,49] p=0,3828	1,22 [0,78; 1,91] p=0,3887	5,20% [-6,60%; 16,90%] p=0,3881
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7825					
männlich	12/45 (26,7%)	11/47 (23,4%)	0,75 [0,22; 2,53] p=0,6336	0,80 [0,32; 2,03] p=0,6445	-5,40% [-27,80%; 17,10%] p=0,6406
weiblich	20/70 (28,6%)	15/68 (22,1%)	1,47 [0,60; 3,60] p=0,4083	1,33 [0,67; 2,62] p=0,4167	7,50% [-9,80%; 24,70%] p=0,3958
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4440					
18-34 Jahre	8/37 (21,6%)	10/41 (24,4%)	1,13 [0,29; 4,47] p=0,8690	1,07 [0,49; 2,37] p=0,8644	2,00% [-20,70%; 24,80%] p=0,8604
35-54 Jahre	20/59 (33,9%)	11/52 (21,2%)	1,68 [0,61; 4,59] p=0,3299	1,44 [0,69; 2,99] p=0,3274	10,10% [-9,30%; 29,50%] p=0,3056
55+ Jahre	4/19 (21,1%)	5/22 (22,7%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	19,00% [-12,20%; 50,30%] p=0,2328
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3280					
Nordamerika	9/30 (30,0%)	5/37 (13,5%)	2,16 [0,60; 7,75] p=0,2373	1,79 [0,64; 4,98] p=0,2682	12,60% [-8,50%; 33,60%] p=0,2415
Europa	17/60 (28,3%)	13/50 (26,0%)	1,27 [0,50; 3,26] p=0,6155	1,17 [0,64; 2,13] p=0,6146	4,30% [-12,40%; 20,90%] p=0,6152

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	6/25 (24,0%)	8/28 (28,6%)	0,93 [0,28; 3,03] p=0,8946	0,94 [0,39; 2,29] p=0,8941	-1,70% [-27,60%; 24,20%] p=0,8977
Remission zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9784					
≤ Median	19/63 (30,2%)	14/53 (26,4%)	1,46 [0,55; 3,90] p=0,4506	1,27 [0,69; 2,32] p=0,4464	6,70% [-10,50%; 23,90%] p=0,4451
> Median	13/51 (25,5%)	12/60 (20,0%)	1,27 [0,44; 3,66] p=0,6639	1,18 [0,57; 2,47] p=0,6510	3,90% [-13,40%; 21,10%] p=0,6594
Remission zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7478					
AD Mono	16/45 (35,6%)	12/44 (27,3%)	1,66 [0,64; 4,30] p=0,2703	1,40 [0,75; 2,61] p=0,2886	10,90% [-9,40%; 31,20%] p=0,2906
AD plus Augmentationstherapie	16/70 (22,9%)	14/71 (19,7%)	1,10 [0,46; 2,58] p=0,8377	1,07 [0,56; 2,05] p=0,8367	1,50% [-12,60%; 15,60%] p=0,8349
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6935					
ja	25/78 (32,1%)	17/72 (23,6%)	1,34 [0,64; 2,80] p=0,4240	1,25 [0,72; 2,16] p=0,4240	6,90% [-10,60%; 24,50%] p=0,4384
nein	7/36 (19,4%)	9/41 (22,0%)	1,40 [0,33; 5,89] p=0,6713	1,40 [0,30; 6,61] p=0,6728	6,50% [-21,60%; 34,60%] p=0,6496
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7600					
ja	13/36 (36,1%)	7/25 (28,0%)	2,45 [0,68; 8,83] p=0,1282	2,00 [0,71; 5,64] p=0,1897	30,60% [-9,80%; 71,10%] p=0,1379
nein	19/79 (24,1%)	19/90 (21,1%)	1,27 [0,55; 2,93] p=0,5585	1,19 [0,66; 2,15] p=0,5632	4,00% [-9,90%; 18,00%] p=0,5712

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-388: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zur Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	72/115 (62,6%)	0,49 [0,33; 0,72]	68/115 (59,1%)	0,62 [0,43; 0,79]	1,29 [0,92; 1,79] p=0,1354
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3513					
männlich	25/45 (55,6%)	0,49 [0,33; 0,82]	29/47 (61,7%)	0,62 [0,33; 0,82]	1,04 [0,61; 1,78] p=0,8793
weiblich	47/70 (67,1%)	0,36 [0,26; 0,62]	39/68 (57,4%)	0,72 [0,36; 0,85]	1,46 [0,95; 2,23] p=0,0840
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3568					
18-34 Jahre	22/37 (59,5%)	0,49 [0,26; NA]	25/41 (61,0%)	0,59 [0,33; 0,82]	1,04 [0,58; 1,84] p=0,9047
35-54 Jahre	40/59 (67,8%)	0,46 [0,26; 0,72]	28/52 (53,8%)	0,72 [0,36; 0,89]	1,74 [1,06; 2,84] p=0,0280
55+ Jahre	10/19 (52,6%)	0,46 [0,07; NA]	15/22 (68,2%)	0,62 [0,26; 0,85]	0,97 [0,44; 2,17] p=0,9495
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4363					
Nordamerika	19/30 (63,3%)	0,23 [0,07; NA]	20/37 (54,1%)	0,62 [0,26; NA]	1,55 [0,83; 2,92] p=0,1704
Europa	36/60 (60,0%)	0,53 [0,36; 0,72]	28/50 (56,0%)	0,72 [0,49; NA]	1,44 [0,88; 2,37] p=0,1480

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Südamerika	17/25 (68,0%)	0,49 [0,16; 0,82]	20/28 (71,4%)	0,46 [0,13; 0,76]	0,93 [0,48; 1,80] p=0,8375
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6604					
≤ Median	43/63 (68,3%)	0,46 [0,26; 0,53]	36/53 (67,9%)	0,36 [0,16; 0,72]	1,06 [0,68; 1,66] p=0,7873
> Median	29/51 (56,9%)	0,72 [0,30; 0,82]	32/60 (53,3%)	0,79 [0,59; NA]	1,52 [0,92; 2,52] p=0,1038
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1848					
AD Mono	26/45 (57,8%)	0,36 [0,26; NA]	29/44 (65,9%)	0,49 [0,30; 0,62]	0,98 [0,58; 1,67] p=0,9427
AD plus Augmentationstherapie	46/70 (65,7%)	0,49 [0,30; 0,76]	39/71 (54,9%)	0,76 [0,46; NA]	1,55 [1,01; 2,39] p=0,0436
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6577					
ja	50/78 (64,1%)	0,46 [0,26; 0,72]	42/72 (58,3%)	0,62 [0,36; 0,89]	1,46 [0,96; 2,21] p=0,0729
nein	22/36 (61,1%)	0,53 [0,33; 0,82]	26/41 (63,4%)	0,56 [0,26; 0,79]	1,03 [0,58; 1,81] p=0,9251
Zeit bis zur Remission innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5521					
ja	26/36 (72,2%)	0,36 [0,26; 0,53]	14/25 (56,0%)	0,59 [0,16; NA]	1,46 [0,76; 2,81] p=0,2557
nein	46/79 (58,2%)	0,53 [0,33; 0,79]	54/90 (60,0%)	0,62 [0,46; 0,82]	1,19 [0,80; 1,76] p=0,3959

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-389: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zur Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	84/115 (73,0%)	0,49 [0,33; 0,69]	86/115 (74,8%)	0,59 [0,36; 0,76]	1,23 [0,91; 1,66] p=0,1810
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2990					
männlich	30/45 (66,7%)	0,49 [0,33; 0,89]	34/47 (72,3%)	0,56 [0,30; 0,79]	1,03 [0,63; 1,69] p=0,9037
weiblich	54/70 (77,1%)	0,36 [0,26; 0,62]	52/68 (76,5%)	0,62 [0,33; 0,85]	1,46 [0,99; 2,15] p=0,0571
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2380					
18-34 Jahre	25/37 (67,6%)	0,49 [0,26; 1,02]	29/41 (70,7%)	0,49 [0,33; 0,82]	0,97 [0,57; 1,66] p=0,9209
35-54 Jahre	45/59 (76,3%)	0,46 [0,26; 0,69]	38/52 (73,1%)	0,72 [0,36; 1,02]	1,77 [1,12; 2,79] p=0,0137
55+ Jahre	14/19 (73,7%)	0,46 [0,07; 1,05]	19/22 (86,4%)	0,59 [0,23; 0,72]	0,99 [0,49; 1,97] p=0,9677
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9331					
Nordamerika	20/30 (66,7%)	0,23 [0,07; 0,92]	25/37 (67,6%)	0,59 [0,26; 2,20]	1,33 [0,74; 2,41] p=0,3378
Europa	41/60 (68,3%)	0,53 [0,36; 0,72]	39/50 (78,0%)	0,72 [0,36; 0,92]	1,30 [0,83; 2,03] p=0,2502

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Südamerika	23/25 (92,0%)	0,49 [0,16; 0,82]	22/28 (78,6%)	0,46 [0,13; 0,76]	1,09 [0,61; 1,96] p=0,7700
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8099					
≤ Median	51/63 (81,0%)	0,46 [0,26; 0,53]	41/53 (77,4%)	0,36 [0,16; 0,72]	1,12 [0,74; 1,70] p=0,5806
> Median	33/51 (64,7%)	0,66 [0,30; 0,82]	45/60 (75,0%)	0,72 [0,53; 0,92]	1,28 [0,81; 2,02] p=0,2869
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1372					
AD Mono	31/45 (68,9%)	0,36 [0,26; 0,82]	33/44 (75,0%)	0,43 [0,23; 0,59]	0,94 [0,57; 1,53] p=0,7892
AD plus Augmentationstherapie	53/70 (75,7%)	0,49 [0,30; 0,72]	53/71 (74,6%)	0,76 [0,46; 0,92]	1,49 [1,01; 2,20] p=0,0421
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5929					
ja	58/78 (74,4%)	0,46 [0,26; 0,72]	56/72 (77,8%)	0,59 [0,36; 0,89]	1,33 [0,92; 1,93] p=0,1301
nein	26/36 (72,2%)	0,53 [0,33; 0,79]	30/41 (73,2%)	0,49 [0,26; 0,76]	1,05 [0,62; 1,78] p=0,8548
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9780					
ja	29/36 (80,6%)	0,36 [0,26; 0,53]	20/25 (80,0%)	0,34 [0,16; 1,38]	1,32 [0,73; 2,38] p=0,3570
nein	55/79 (69,6%)	0,53 [0,33; 0,72]	66/90 (73,3%)	0,62 [0,43; 0,79]	1,18 [0,83; 1,69] p=0,3597

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-390: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	67/115 (58,3%)	54/115 (47,0%)	1,52 [0,89; 2,59] p=0,1185	1,23 [0,94; 1,61] p=0,1242	11,00% [-2,90%; 25,00%] p=0,1215
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3899					
männlich	24/45 (53,3%)	23/47 (48,9%)	0,85 [0,34; 2,12] p=0,7198	0,91 [0,52; 1,57] p=0,7228	-5,40% [-35,40%; 24,70%] p=0,7264
weiblich	43/70 (61,4%)	31/68 (45,6%)	1,85 [0,83; 4,15] p=0,1216	1,31 [0,91; 1,90] p=0,1450	15,10% [-4,20%; 34,40%] p=0,1243
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2546					
18-34 Jahre	19/37 (51,4%)	16/41 (39,0%)	1,12 [0,40; 3,09] p=0,8215	1,08 [0,54; 2,15] p=0,8341	3,40% [-27,50%; 34,30%] p=0,8293
35-54 Jahre	39/59 (66,1%)	25/52 (48,1%)	2,56 [0,96; 6,84] p=0,0471	1,49 [0,98; 2,27] p=0,0633	21,60% [0,80%; 42,40%] p=0,0416
55+ Jahre	9/19 (47,4%)	13/22 (59,1%)	3,00 [0,40; 22,55] p=0,2170	1,89 [0,64; 5,53] p=0,2461	38,10% [-19,50%; 95,70%] p=0,1949
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8004					
Nordamerika	17/30 (56,7%)	15/37 (40,5%)	2,03 [0,70; 5,88] p=0,1800	1,41 [0,83; 2,41] p=0,2049	16,90% [-8,00%; 41,90%] p=0,1838
Europa	35/60 (58,3%)	26/50 (52,0%)	1,22 [0,58; 2,55] p=0,5868	1,11 [0,75; 1,64] p=0,5895	5,80% [-15,30%; 26,90%] p=0,5919

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	15/25 (60,0%)	13/28 (46,4%)	1,81 [0,58; 5,66] p=0,3014	1,31 [0,79; 2,15] p=0,2963	14,60% [-12,70%; 41,80%] p=0,2943
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8004					
≤ Median	34/63 (54,0%)	23/53 (43,4%)	1,46 [0,64; 3,30] p=0,3592	1,23 [0,79; 1,92] p=0,3674	9,80% [-11,10%; 30,70%] p=0,3568
> Median	33/51 (64,7%)	31/60 (51,7%)	1,34 [0,61; 2,95] p=0,4527	1,17 [0,77; 1,77] p=0,4641	8,70% [-14,50%; 32,00%] p=0,4616
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3313					
AD Mono	24/45 (53,3%)	22/44 (50,0%)	1,12 [0,49; 2,53] p=0,7886	1,06 [0,68; 1,66] p=0,7894	3,20% [-20,20%; 26,50%] p=0,7918
AD plus Augmentationstherapie	43/70 (61,4%)	32/71 (45,1%)	1,90 [0,93; 3,89] p=0,0693	1,35 [0,97; 1,89] p=0,0764	16,00% [-1,20%; 33,20%] p=0,0683
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3313					
ja	44/78 (56,4%)	38/72 (52,8%)	1,41 [0,68; 2,94] p=0,3493	1,17 [0,84; 1,61] p=0,3496	8,60% [-9,30%; 26,40%] p=0,3468
nein	23/36 (63,9%)	16/41 (39,0%)	10,44 [2,09; 52,27] p=0,0028	3,43 [1,48; 7,95] p=0,0040	56,40% [30,20%; 82,60%] p<0,0001
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4151					
ja	22/36 (61,1%)	15/25 (60,0%)	2,29 [0,54; 9,65] p=0,2298	1,38 [0,77; 2,46] p=0,2761	22,10% [-14,60%; 58,70%] p=0,2376
nein	45/79 (57,0%)	39/90 (43,3%)	1,75 [0,92; 3,31] p=0,0685	1,39 [0,96; 1,99] p=0,0774	16,60% [-1,80%; 35,00%] p=0,0764

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-391: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	68/115 (59,1%)	69/115 (60,0%)	0,99 [0,59; 1,66] p=0,9621	0,99 [0,79; 1,26] p=0,9626	-0,30% [-14,50%; 13,90%] p=0,9626
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0785					
männlich	23/45 (51,1%)	31/47 (66,0%)	0,38 [0,14; 1,04] p=0,0610	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0585	-28,00% [-55,30%; -0,70%] p=0,0448
weiblich	45/70 (64,3%)	38/68 (55,9%)	1,61 [0,72; 3,60] p=0,2392	1,20 [0,88; 1,65] p=0,2567	11,50% [-7,70%; 30,60%] p=0,2407
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2132					
18-34 Jahre	21/37 (56,8%)	22/41 (53,7%)	0,63 [0,22; 1,84] p=0,3833	0,80 [0,46; 1,39] p=0,4208	-12,90% [-42,50%; 16,60%] p=0,3915
35-54 Jahre	38/59 (64,4%)	31/52 (59,6%)	1,30 [0,55; 3,08] p=0,5254	1,13 [0,75; 1,68] p=0,5635	7,00% [-15,60%; 29,50%] p=0,5455
55+ Jahre	9/19 (47,4%)	16/22 (72,7%)	2,50 [0,15; 41,51] p=0,5485	1,21 [0,68; 2,17] p=0,5133	14,30% [-26,50%; 55,10%] p=0,4929
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8950					
Nordamerika	19/30 (63,3%)	22/37 (59,5%)	1,14 [0,42; 3,07] p=0,7939	1,05 [0,69; 1,61] p=0,8039	3,40% [-23,10%; 30,00%] p=0,7999
Europa	34/60 (56,7%)	29/50 (58,0%)	0,97 [0,47; 1,99] p=0,9228	0,98 [0,67; 1,43] p=0,9234	-1,00% [-22,50%; 20,40%] p=0,9240

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	15/25 (60,0%)	18/28 (64,3%)	0,86 [0,27; 2,75] p=0,8062	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8027	-3,30% [-29,80%; 23,20%] p=0,8051
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8950					
≤ Median	35/63 (55,6%)	31/53 (58,5%)	0,82 [0,38; 1,79] p=0,6170	0,91 [0,61; 1,34] p=0,6229	-5,50% [-27,40%; 16,30%] p=0,6198
> Median	33/51 (64,7%)	38/60 (63,3%)	1,16 [0,52; 2,56] p=0,7028	1,07 [0,74; 1,55] p=0,7106	4,30% [-18,70%; 27,30%] p=0,7139
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3758					
AD Mono	25/45 (55,6%)	28/44 (63,6%)	0,74 [0,32; 1,71] p=0,4700	0,87 [0,60; 1,27] p=0,4756	-8,30% [-31,10%; 14,50%] p=0,4753
AD plus Augmentationstherapie	43/70 (61,4%)	41/71 (57,7%)	1,19 [0,61; 2,33] p=0,6064	1,08 [0,80; 1,46] p=0,6120	4,70% [-13,30%; 22,70%] p=0,6102
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3758					
ja	45/78 (57,7%)	48/72 (66,7%)	0,78 [0,38; 1,60] p=0,5034	0,91 [0,69; 1,20] p=0,4914	-6,20% [-24,20%; 11,80%] p=0,4994
nein	23/36 (63,9%)	21/41 (51,2%)	4,98 [1,21; 20,52] p=0,0297	1,97 [1,08; 3,60] p=0,0280	37,80% [8,60%; 67,00%] p=0,0112
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2125					
ja	22/36 (61,1%)	19/25 (76,0%)	0,93 [0,21; 4,13] p=0,9172	0,98 [0,59; 1,63] p=0,9236	-1,80% [-36,60%; 33,00%] p=0,9192
nein	46/79 (58,2%)	50/90 (55,6%)	1,13 [0,61; 2,09] p=0,6918	1,07 [0,77; 1,47] p=0,6972	3,70% [-15,20%; 22,60%] p=0,6993

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-392: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	61/115 (53,0%)	60/115 (52,2%)	1,13 [0,65; 1,95] p=0,6556	1,06 [0,82; 1,36] p=0,6674	3,00% [-10,60%; 16,60%] p=0,6626
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0236					
männlich	18/45 (40,0%)	27/47 (57,4%)	0,50 [0,17; 1,51] p=0,2189	0,74 [0,44; 1,22] p=0,2341	-16,10% [-41,30%; 9,10%] p=0,2114
weiblich	43/70 (61,4%)	33/68 (48,5%)	1,82 [0,83; 4,02] p=0,1185	1,32 [0,91; 1,90] p=0,1426	15,50% [-4,20%; 35,20%] p=0,1236
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2645					
18-34 Jahre	18/37 (48,6%)	19/41 (46,3%)	1,08 [0,36; 3,22] p=0,8910	1,04 [0,55; 1,99] p=0,8936	2,00% [-26,70%; 30,80%] p=0,8892
35-54 Jahre	36/59 (61,0%)	28/52 (53,8%)	1,86 [0,69; 4,98] p=0,1951	1,24 [0,89; 1,72] p=0,1966	13,30% [-7,00%; 33,60%] p=0,1983
55+ Jahre	7/19 (36,8%)	13/22 (59,1%)	0,57 [0,07; 4,95] p=0,5485	0,79 [0,32; 1,95] p=0,6024	-14,30% [-67,30%; 38,70%] p=0,5975
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3617					
Nordamerika	11/30 (36,7%)	14/37 (37,8%)	0,90 [0,31; 2,60] p=0,8482	0,94 [0,49; 1,79] p=0,8473	-2,50% [-27,30%; 22,20%] p=0,8419
Europa	30/60 (50,0%)	28/50 (56,0%)	1,00 [0,47; 2,14] p=0,9941	1,00 [0,68; 1,48] p=0,9945	0,10% [-20,40%; 20,50%] p=0,9944

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	20/25 (80,0%)	18/28 (64,3%)	2,01 [0,59; 6,83] p=0,2358	1,23 [0,86; 1,76] p=0,2539	15,30% [-10,40%; 41,00%] p=0,2436
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3617					
≤ Median	34/63 (54,0%)	24/53 (45,3%)	1,45 [0,63; 3,34] p=0,3868	1,19 [0,81; 1,76] p=0,3759	9,30% [-11,20%; 29,70%] p=0,3730
> Median	27/51 (52,9%)	36/60 (60,0%)	0,86 [0,37; 2,01] p=0,7116	0,94 [0,64; 1,37] p=0,7350	-3,80% [-25,20%; 17,70%] p=0,7310
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4300					
AD Mono	22/45 (48,9%)	24/44 (54,5%)	0,90 [0,38; 2,13] p=0,8022	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8001	-2,80% [-24,90%; 19,30%] p=0,8024
AD plus Augmentationstherapie	39/70 (55,7%)	36/71 (50,7%)	1,32 [0,65; 2,67] p=0,4275	1,13 [0,82; 1,56] p=0,4590	6,70% [-10,40%; 23,90%] p=0,4422
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4300					
ja	42/78 (53,8%)	38/72 (52,8%)	1,13 [0,54; 2,36] p=0,7347	1,06 [0,77; 1,45] p=0,7362	3,10% [-14,60%; 20,80%] p=0,7351
nein	19/36 (52,8%)	22/41 (53,7%)	2,02 [0,56; 7,28] p=0,2725	1,41 [0,76; 2,61] p=0,2703	18,60% [-13,30%; 50,60%] p=0,2529
Ansprechen zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4643					
ja	23/36 (63,9%)	14/25 (56,0%)	13,33 [1,07; 165,47] p=0,0319	1,54 [1,02; 2,33] p=0,0388	33,30% [6,20%; 60,50%] p=0,0160
nein	38/79 (48,1%)	46/90 (51,1%)	1,01 [0,52; 1,97] p=0,9648	1,01 [0,71; 1,44] p=0,9668	0,40% [-17,10%; 17,80%] p=0,9661

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-393: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	30/115 (26,1%)	8/115 (7,0%)	5,65 [2,24; 14,25] p<0,0001	4,19 [1,89; 9,31] p=0,0004	20,60% [10,90%; 30,30%] p<0,0001
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8340					
männlich	10/45 (22,2%)	3/47 (6,4%)	3,38 [0,54; 21,14] p=0,2008	2,58 [0,59; 11,30] p=0,2076	11,30% [-5,40%; 28,00%] p=0,1839
weiblich	20/70 (28,6%)	5/68 (7,4%)	5,40 [1,67; 17,49] p=0,0020	4,33 [1,53; 12,24] p=0,0058	25,90% [10,40%; 41,30%] p=0,0010
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3847					
18-34 Jahre	7/37 (18,9%)	4/41 (9,8%)	1,83 [0,47; 7,09] p=0,3588	1,67 [0,53; 5,23] p=0,3810	10,90% [-12,90%; 34,70%] p=0,3698
35-54 Jahre	19/59 (32,2%)	3/52 (5,8%)	16,05 [1,88; 136,84] p=0,0027	11,03 [1,37; 88,77] p=0,0240	25,20% [10,80%; 39,60%] p=0,0006
55+ Jahre	4/19 (21,1%)	1/22 (4,5%)	2,67 [0,27; 26,55] p=0,3173	2,67 [0,36; 19,71] p=0,3365	23,80% [-27,60%; 75,30%] p=0,3643
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4368					
Nordamerika	9/30 (30,0%)	5/37 (13,5%)	2,49 [0,63; 9,86] p=0,1873	2,07 [0,68; 6,31] p=0,2009	14,00% [-6,40%; 34,40%] p=0,1800
Europa	14/60 (23,3%)	2/50 (4,0%)	10,38 [2,09; 51,50] p=0,0019	6,93 [1,57; 30,51] p=0,0105	22,60% [9,70%; 35,50%] p=0,0006

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	7/25 (28,0%)	1/28 (3,6%)	10,13 [1,07; 95,98] p=0,0214	7,09 [0,97; 51,67] p=0,0533	24,30% [5,00%; 43,60%] p=0,0136
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4368					
≤ Median	18/63 (28,6%)	6/53 (11,3%)	5,67 [1,46; 21,97] p=0,0073	4,63 [1,36; 15,75] p=0,0141	24,00% [8,90%; 39,20%] p=0,0019
> Median	12/51 (23,5%)	2/60 (3,3%)	7,44 [1,12; 49,33] p=0,0065	7,44 [1,15; 47,96] p=0,0347	20,30% [6,00%; 34,70%] p=0,0055
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9035					
AD Mono	11/45 (24,4%)	3/44 (6,8%)	5,10 [1,23; 21,21] p=0,0167	3,73 [1,16; 12,02] p=0,0272	20,40% [4,50%; 36,30%] p=0,0121
AD plus Augmentationstherapie	19/70 (27,1%)	5/71 (7,0%)	6,07 [1,80; 20,52] p=0,0018	4,57 [1,54; 13,55] p=0,0062	20,70% [8,50%; 32,90%] p=0,0009
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9035					
ja	22/78 (28,2%)	5/72 (6,9%)	7,33 [2,22; 24,17] p=0,0004	5,75 [1,84; 18,00] p=0,0027	26,70% [13,30%; 40,10%] p<0,0001
nein	8/36 (22,2%)	3/41 (7,3%)	6,89 [1,19; 39,95] p=0,0396	3,30 [0,97; 11,21] p=0,0551	27,90% [3,90%; 52,00%] p=0,0227
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3127					
ja	9/36 (25,0%)	3/25 (12,0%)	6,50 [0,74; 57,10] p=0,0767	4,67 [0,75; 29,09] p=0,0990	29,70% [1,20%; 58,30%] p=0,0411
nein	21/79 (26,6%)	5/90 (5,6%)	9,74 [3,00; 31,68] p<0,0001	5,53 [2,12; 14,40] p=0,0005	25,90% [13,60%; 38,10%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-394: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	40/115 (34,8%)	27/115 (23,5%)	2,14 [1,10; 4,18] p=0,0207	1,62 [1,07; 2,46] p=0,0231	13,70% [2,20%; 25,30%] p=0,0198
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1902					
männlich	18/45 (40,0%)	9/47 (19,1%)	2,60 [0,61; 11,01] p=0,1872	1,71 [0,77; 3,78] p=0,1890	14,30% [-6,30%; 34,80%] p=0,1732
weiblich	22/70 (31,4%)	18/68 (26,5%)	2,03 [0,84; 4,96] p=0,1157	1,77 [0,87; 3,61] p=0,1180	14,60% [-3,00%; 32,30%] p=0,1036
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6269					
18-34 Jahre	11/37 (29,7%)	8/41 (19,5%)	1,41 [0,40; 4,98] p=0,6041	1,22 [0,58; 2,56] p=0,6043	6,80% [-18,20%; 31,80%] p=0,5943
35-54 Jahre	23/59 (39,0%)	12/52 (23,1%)	3,04 [1,02; 9,00] p=0,0481	2,00 [0,97; 4,12] p=0,0621	19,40% [1,20%; 37,70%] p=0,0370
55+ Jahre	6/19 (31,6%)	7/22 (31,8%)	NA [NA; NA] NA	2,33 [0,70; 7,82] p=0,1698	19,00% [-12,20%; 50,30%] p=0,2328
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7143					
Nordamerika	14/30 (46,7%)	11/37 (29,7%)	2,76 [0,77; 9,90] p=0,1107	1,68 [0,88; 3,21] p=0,1191	18,10% [-3,80%; 40,00%] p=0,1053
Europa	19/60 (31,7%)	9/50 (18,0%)	2,98 [0,99; 8,96] p=0,0412	2,02 [1,01; 4,05] p=0,0479	16,90% [1,50%; 32,30%] p=0,0319

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	7/25 (28,0%)	7/28 (25,0%)	1,12 [0,34; 3,62] p=0,8482	1,09 [0,46; 2,60] p=0,8481	2,40% [-23,70%; 28,60%] p=0,8546
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9905					
≤ Median	22/63 (34,9%)	13/53 (24,5%)	2,30 [0,89; 5,93] p=0,0741	1,84 [0,92; 3,69] p=0,0864	17,40% [-1,10%; 35,80%] p=0,0659
> Median	18/51 (35,3%)	14/60 (23,3%)	2,07 [0,64; 6,70] p=0,1941	1,46 [0,80; 2,67] p=0,2185	10,60% [-5,80%; 27,10%] p=0,2045
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8940					
AD Mono	16/45 (35,6%)	11/44 (25,0%)	1,97 [0,67; 5,79] p=0,1916	1,47 [0,82; 2,65] p=0,1990	12,10% [-6,40%; 30,60%] p=0,2000
AD plus Augmentationstherapie	24/70 (34,3%)	16/71 (22,5%)	2,25 [0,96; 5,29] p=0,0558	1,75 [0,98; 3,12] p=0,0607	14,80% [0,00%; 29,60%] p=0,0499
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8048					
ja	26/78 (33,3%)	18/72 (25,0%)	2,27 [1,01; 5,10] p=0,0388	1,77 [1,02; 3,07] p=0,0430	17,80% [1,20%; 34,50%] p=0,0355
nein	14/36 (38,9%)	9/41 (22,0%)	7,21 [0,89; 58,47] p=0,0612	2,38 [0,98; 5,80] p=0,0566	26,20% [3,30%; 49,00%] p=0,0246
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2548					
ja	10/36 (27,8%)	7/25 (28,0%)	2,03 [0,48; 8,53] p=0,3359	1,89 [0,52; 6,89] p=0,3342	18,50% [-17,80%; 54,70%] p=0,3183
nein	30/79 (38,0%)	20/90 (22,2%)	2,98 [1,18; 7,50] p=0,0149	1,83 [1,12; 2,99] p=0,0158	17,30% [3,60%; 31,00%] p=0,0131

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-395: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	46/115 (40,0%)	41/115 (35,7%)	1,30 [0,74; 2,29] p=0,3562	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3664	6,00% [-7,10%; 19,10%] p=0,3681
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2832					
männlich	18/45 (40,0%)	13/47 (27,7%)	1,67 [0,53; 5,28] p=0,3635	1,38 [0,65; 2,93] p=0,3982	10,70% [-13,40%; 34,80%] p=0,3829
weiblich	28/70 (40,0%)	28/68 (41,2%)	1,18 [0,53; 2,66] p=0,6787	1,11 [0,68; 1,80] p=0,6878	4,00% [-15,00%; 22,90%] p=0,6824
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3059					
18-34 Jahre	11/37 (29,7%)	16/41 (39,0%)	0,70 [0,18; 2,64] p=0,6041	0,84 [0,44; 1,60] p=0,5932	-6,80% [-31,00%; 17,40%] p=0,5815
35-54 Jahre	28/59 (47,5%)	18/52 (34,6%)	1,33 [0,52; 3,40] p=0,5478	1,18 [0,66; 2,11] p=0,5714	6,30% [-14,30%; 26,80%] p=0,5494
55+ Jahre	7/19 (36,8%)	7/22 (31,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	47,60% [6,40%; 88,90%] p=0,0236
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9245					
Nordamerika	14/30 (46,7%)	15/37 (40,5%)	1,09 [0,38; 3,08] p=0,8699	1,05 [0,59; 1,87] p=0,8740	2,10% [-23,30%; 27,40%] p=0,8735
Europa	22/60 (36,7%)	15/50 (30,0%)	1,52 [0,63; 3,69] p=0,3476	1,28 [0,76; 2,16] p=0,3556	8,40% [-9,20%; 26,00%] p=0,3507

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	10/25 (40,0%)	11/28 (39,3%)	1,24 [0,43; 3,57] p=0,6784	1,16 [0,58; 2,32] p=0,6835	5,80% [-23,00%; 34,70%] p=0,6915
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9245					
≤ Median	25/63 (39,7%)	20/53 (37,7%)	1,17 [0,51; 2,69] p=0,7035	1,11 [0,63; 1,96] p=0,7067	3,90% [-16,40%; 24,30%] p=0,7050
> Median	21/51 (41,2%)	21/60 (35,0%)	1,34 [0,53; 3,36] p=0,5253	1,17 [0,72; 1,92] p=0,5256	6,40% [-13,60%; 26,30%] p=0,5323
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6975					
AD Mono	19/45 (42,2%)	18/44 (40,9%)	1,39 [0,58; 3,32] p=0,4570	1,21 [0,73; 2,00] p=0,4644	8,10% [-13,70%; 29,90%] p=0,4651
AD plus Augmentationstherapie	27/70 (38,6%)	23/71 (32,4%)	1,24 [0,59; 2,61] p=0,5637	1,14 [0,72; 1,81] p=0,5732	4,70% [-11,60%; 20,90%] p=0,5749
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6975					
ja	33/78 (42,3%)	25/72 (34,7%)	1,94 [0,91; 4,14] p=0,0815	1,46 [0,95; 2,23] p=0,0847	15,60% [-1,70%; 33,00%] p=0,0778
nein	13/36 (36,1%)	16/41 (39,0%)	1,34 [0,35; 5,07] p=0,6556	1,20 [0,50; 2,90] p=0,6805	6,70% [-23,70%; 37,00%] p=0,6661
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9172					
ja	18/36 (50,0%)	12/25 (48,0%)	3,11 [0,79; 12,25] p=0,0735	1,93 [0,86; 4,34] p=0,1117	36,00% [-2,50%; 74,60%] p=0,0670
nein	28/79 (35,4%)	29/90 (32,2%)	1,35 [0,66; 2,75] p=0,3792	1,21 [0,78; 1,90] p=0,3956	6,90% [-9,40%; 23,20%] p=0,4095

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-396: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	52/115 (45,2%)	46/115 (40,0%)	1,17 [0,65; 2,08] p=0,5998	1,08 [0,81; 1,45] p=0,6002	3,40% [-9,40%; 16,20%] p=0,6045
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3349					
männlich	17/45 (37,8%)	19/47 (40,4%)	1,09 [0,35; 3,40] p=0,8790	1,05 [0,55; 1,98] p=0,8846	1,80% [-22,30%; 25,90%] p=0,8845
weiblich	35/70 (50,0%)	27/68 (39,7%)	1,33 [0,57; 3,14] p=0,5124	1,14 [0,76; 1,70] p=0,5206	6,00% [-11,90%; 24,00%] p=0,5102
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6916					
18-34 Jahre	14/37 (37,8%)	15/41 (36,6%)	1,27 [0,33; 4,97] p=0,7324	1,09 [0,65; 1,85] p=0,7390	4,10% [-18,90%; 27,10%] p=0,7281
35-54 Jahre	31/59 (52,5%)	22/52 (42,3%)	1,28 [0,52; 3,19] p=0,6018	1,13 [0,72; 1,78] p=0,5966	5,90% [-15,40%; 27,20%] p=0,5897
55+ Jahre	7/19 (36,8%)	9/22 (40,9%)	6,00 [0,55; 65,16] p=0,1228	3,50 [0,70; 17,59] p=0,1283	47,60% [-1,50%; 96,80%] p=0,0575
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6929					
Nordamerika	15/30 (50,0%)	15/37 (40,5%)	1,25 [0,38; 4,10] p=0,7100	1,09 [0,67; 1,78] p=0,7157	4,10% [-18,10%; 26,30%] p=0,7159
Europa	25/60 (41,7%)	21/50 (42,0%)	0,92 [0,39; 2,19] p=0,8565	0,96 [0,63; 1,46] p=0,8526	-1,70% [-19,60%; 16,30%] p=0,8567

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	12/25 (48,0%)	10/28 (35,7%)	1,56 [0,54; 4,46] p=0,3970	1,34 [0,67; 2,70] p=0,4108	12,50% [-16,70%; 41,70%] p=0,4022
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5763					
≤ Median	27/63 (42,9%)	22/53 (41,5%)	0,78 [0,33; 1,88] p=0,5878	0,87 [0,55; 1,38] p=0,5647	-5,50% [-25,00%; 14,00%] p=0,5806
> Median	25/51 (49,0%)	24/60 (40,0%)	1,41 [0,55; 3,61] p=0,4601	1,18 [0,76; 1,83] p=0,4719	7,10% [-12,40%; 26,70%] p=0,4753
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3060					
AD Mono	18/45 (40,0%)	19/44 (43,2%)	0,83 [0,33; 2,07] p=0,6768	0,90 [0,56; 1,46] p=0,6797	-4,30% [-25,30%; 16,60%] p=0,6868
AD plus Augmentationstherapie	34/70 (48,6%)	27/71 (38,0%)	1,48 [0,69; 3,15] p=0,3162	1,21 [0,83; 1,75] p=0,3146	8,20% [-7,80%; 24,20%] p=0,3125
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3060					
ja	33/78 (42,3%)	30/72 (41,7%)	1,05 [0,47; 2,34] p=0,8996	1,02 [0,71; 1,48] p=0,8985	1,10% [-15,20%; 17,30%] p=0,8991
nein	19/36 (52,8%)	16/41 (39,0%)	4,14 [0,94; 18,29] p=0,0358	2,17 [1,03; 4,56] p=0,0413	35,30% [5,90%; 64,70%] p=0,0186
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9093					
ja	18/36 (50,0%)	11/25 (44,0%)	2,66 [0,54; 12,97] p=0,1814	1,64 [0,72; 3,71] p=0,2359	23,90% [-11,00%; 58,80%] p=0,1802
nein	34/79 (43,0%)	35/90 (38,9%)	1,26 [0,60; 2,66] p=0,5216	1,13 [0,78; 1,64] p=0,5289	5,00% [-10,70%; 20,60%] p=0,5359

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-397: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	55/115 (47,8%)	50/115 (43,5%)	1,41 [0,80; 2,48] p=0,2311	1,19 [0,89; 1,58] p=0,2348	8,00% [-5,10%; 21,10%] p=0,2328
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6049					
männlich	23/45 (51,1%)	20/47 (42,6%)	0,80 [0,29; 2,21] p=0,6505	0,89 [0,53; 1,50] p=0,6654	-6,00% [-32,90%; 21,00%] p=0,6649
weiblich	32/70 (45,7%)	30/68 (44,1%)	1,36 [0,63; 2,94] p=0,4297	1,19 [0,76; 1,85] p=0,4502	8,00% [-11,80%; 27,80%] p=0,4300
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4667					
18-34 Jahre	16/37 (43,2%)	18/41 (43,9%)	0,58 [0,14; 2,37] p=0,4530	0,82 [0,50; 1,35] p=0,4388	-9,50% [-32,70%; 13,60%] p=0,4202
35-54 Jahre	32/59 (54,2%)	22/52 (42,3%)	2,27 [0,87; 5,93] p=0,0755	1,51 [0,92; 2,50] p=0,1037	19,20% [-1,80%; 40,20%] p=0,0731
55+ Jahre	7/19 (36,8%)	10/22 (45,5%)	6,50 [0,69; 61,14] p=0,0705	6,50 [0,52; 80,83] p=0,1455	52,40% [0,50%; 100,00%] p=0,0477
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9622					
Nordamerika	13/30 (43,3%)	14/37 (37,8%)	1,46 [0,50; 4,24] p=0,4943	1,25 [0,66; 2,34] p=0,4952	8,70% [-15,90%; 33,30%] p=0,4891
Europa	31/60 (51,7%)	25/50 (50,0%)	1,36 [0,59; 3,18] p=0,4723	1,14 [0,80; 1,64] p=0,4657	6,90% [-11,60%; 25,40%] p=0,4654

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	11/25 (44,0%)	11/28 (39,3%)	1,43 [0,48; 4,26] p=0,4916	1,24 [0,64; 2,40] p=0,5156	9,30% [-18,70%; 37,20%] p=0,5155
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6536					
≤ Median	29/63 (46,0%)	21/53 (39,6%)	1,72 [0,71; 4,13] p=0,2258	1,32 [0,84; 2,07] p=0,2287	11,80% [-7,20%; 30,90%] p=0,2239
> Median	26/51 (51,0%)	29/60 (48,3%)	1,09 [0,47; 2,54] p=0,8326	1,05 [0,67; 1,62] p=0,8385	2,30% [-19,30%; 23,80%] p=0,8377
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4849					
AD Mono	25/45 (55,6%)	20/44 (45,5%)	1,56 [0,63; 3,86] p=0,3234	1,23 [0,82; 1,84] p=0,3275	10,40% [-10,70%; 31,60%] p=0,3321
AD plus Augmentationstherapie	30/70 (42,9%)	30/71 (42,3%)	1,32 [0,64; 2,73] p=0,4546	1,16 [0,78; 1,73] p=0,4578	6,40% [-10,30%; 23,10%] p=0,4519
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4849					
ja	38/78 (48,7%)	33/72 (45,8%)	1,23 [0,61; 2,46] p=0,5499	1,11 [0,78; 1,60] p=0,5567	5,50% [-13,20%; 24,10%] p=0,5640
nein	17/36 (47,2%)	17/41 (41,5%)	2,41 [0,64; 9,01] p=0,2066	1,57 [0,80; 3,09] p=0,1891	21,80% [-9,40%; 53,00%] p=0,1706
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2635					
ja	19/36 (52,8%)	9/25 (36,0%)	4,06 [0,93; 17,71] p=0,0283	2,44 [0,96; 6,24] p=0,0621	44,10% [7,10%; 81,20%] p=0,0194
nein	36/79 (45,6%)	41/90 (45,6%)	1,14 [0,56; 2,33] p=0,7182	1,07 [0,75; 1,52] p=0,7179	3,00% [-13,30%; 19,30%] p=0,7211

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-398: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	88/115 (76,5%)	0,16 [0,07; 0,26]	90/115 (78,3%)	0,30 [0,16; 0,36]	1,26 [0,94; 1,69] p=0,1251
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9163					
männlich	34/45 (75,6%)	0,13 [0,07; 0,33]	39/47 (83,0%)	0,30 [0,23; 0,36]	1,25 [0,79; 1,99] p=0,3441
weiblich	54/70 (77,1%)	0,16 [0,07; 0,33]	51/68 (75,0%)	0,30 [0,13; 0,39]	1,26 [0,86; 1,84] p=0,2433
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2383					
18-34 Jahre	29/37 (78,4%)	0,30 [0,16; 0,49]	30/41 (73,2%)	0,33 [0,13; 0,36]	1,11 [0,67; 1,86] p=0,6788
35-54 Jahre	46/59 (78,0%)	0,10 [0,07; 0,23]	40/52 (76,9%)	0,33 [0,13; 0,56]	1,64 [1,07; 2,52] p=0,0229
55+ Jahre	13/19 (68,4%)	0,13 [0,07; 0,72]	20/22 (90,9%)	0,26 [0,07; 0,46]	0,88 [0,43; 1,79] p=0,7266
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8855					
Nordamerika	24/30 (80,0%)	0,18 [0,07; 0,30]	27/37 (73,0%)	0,26 [0,13; 0,49]	1,30 [0,75; 2,25] p=0,3572
Europa	44/60 (73,3%)	0,16 [0,07; 0,33]	40/50 (80,0%)	0,33 [0,23; 0,39]	1,33 [0,86; 2,05] p=0,1963

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Südamerika	20/25 (80,0%)	0,13 [0,07; 0,49]	23/28 (82,1%)	0,23 [0,10; 0,49]	1,07 [0,59; 1,96] p=0,8187
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7096					
≤ Median	48/63 (76,2%)	0,16 [0,07; 0,33]	43/53 (81,1%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,12 [0,74; 1,69] p=0,5959
> Median	40/51 (78,4%)	0,13 [0,07; 0,30]	47/60 (78,3%)	0,33 [0,13; 0,36]	1,49 [0,97; 2,27] p=0,0691
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4754					
AD Mono	33/45 (73,3%)	0,13 [0,07; 0,30]	35/44 (79,5%)	0,26 [0,13; 0,33]	1,13 [0,70; 1,81] p=0,6248
AD plus Augmentationstherapie	55/70 (78,6%)	0,16 [0,07; 0,33]	55/71 (77,5%)	0,33 [0,13; 0,49]	1,38 [0,95; 2,01] p=0,0940
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9875					
ja	60/78 (76,9%)	0,16 [0,07; 0,30]	57/72 (79,2%)	0,30 [0,16; 0,39]	1,24 [0,86; 1,78] p=0,2568
nein	28/36 (77,8%)	0,13 [0,07; 0,33]	33/41 (80,5%)	0,30 [0,13; 0,36]	1,34 [0,81; 2,22] p=0,2585
Zeit bis zum Ansprechen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6453					
ja	29/36 (80,6%)	0,16 [0,07; 0,36]	21/25 (84,0%)	0,16 [0,07; 0,62]	1,10 [0,62; 1,95] p=0,7416

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
nein	59/79 (74,7%)	0,13 [0,07; 0,30]	69/90 (76,7%)	0,30 [0,23; 0,36]	1,32 [0,94; 1,88] p=0,1134

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-399: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	97/115 (84,3%)	0,16 [0,07; 0,26]	99/115 (86,1%)	0,26 [0,16; 0,36]	1,23 [0,93; 1,62] p=0,1557
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5423					
männlich	38/45 (84,4%)	0,13 [0,07; 0,33]	42/47 (89,4%)	0,30 [0,23; 0,36]	1,11 [0,71; 1,73] p=0,6534
weiblich	59/70 (84,3%)	0,16 [0,07; 0,30]	57/68 (83,8%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,31 [0,91; 1,89] p=0,1480
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2824					
18-34 Jahre	32/37 (86,5%)	0,30 [0,16; 0,49]	34/41 (82,9%)	0,31 [0,13; 0,36]	1,08 [0,67; 1,76] p=0,7454
35-54 Jahre	48/59 (81,4%)	0,10 [0,07; 0,20]	44/52 (84,6%)	0,33 [0,13; 0,56]	1,55 [1,03; 2,34] p=0,0373
55+ Jahre	17/19 (89,5%)	0,13 [0,07; 0,72]	21/22 (95,5%)	0,26 [0,07; 0,43]	0,77 [0,39; 1,53] p=0,4550
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9429					
Nordamerika	26/30 (86,7%)	0,16 [0,07; 0,26]	30/37 (81,1%)	0,26 [0,10; 0,43]	1,27 [0,75; 2,15] p=0,3714
Europa	47/60 (78,3%)	0,16 [0,07; 0,33]	44/50 (88,0%)	0,33 [0,23; 0,39]	1,22 [0,80; 1,84] p=0,3555

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Südamerika	24/25 (96,0%)	0,13 [0,07; 0,49]	25/28 (89,3%)	0,23 [0,10; 0,49]	1,09 [0,62; 1,92] p=0,7587
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4030					
≤ Median	55/63 (87,3%)	0,16 [0,07; 0,33]	47/53 (88,7%)	0,26 [0,10; 0,39]	1,09 [0,73; 1,60] p=0,6805
> Median	42/51 (82,4%)	0,13 [0,07; 0,30]	52/60 (86,7%)	0,33 [0,16; 0,36]	1,44 [0,95; 2,17] p=0,0834
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4799					
AD Mono	37/45 (82,2%)	0,13 [0,07; 0,30]	37/44 (84,1%)	0,23 [0,10; 0,33]	1,14 [0,72; 1,80] p=0,5738
AD plus Augmentationstherapie	60/70 (85,7%)	0,16 [0,07; 0,33]	62/71 (87,3%)	0,33 [0,13; 0,43]	1,36 [0,95; 1,95] p=0,0878
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8749					
ja	68/78 (87,2%)	0,16 [0,07; 0,30]	64/72 (88,9%)	0,26 [0,16; 0,39]	1,20 [0,85; 1,69] p=0,2999
nein	29/36 (80,6%)	0,13 [0,07; 0,33]	35/41 (85,4%)	0,30 [0,13; 0,36]	1,29 [0,79; 2,12] p=0,3095
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8153					
ja	33/36 (91,7%)	0,16 [0,07; 0,36]	22/25 (88,0%)	0,16 [0,07; 0,62]	1,14 [0,66; 1,98] p=0,6401
nein	64/79 (81,0%)	0,13 [0,07; 0,30]	77/90 (85,6%)	0,30 [0,23; 0,36]	1,25 [0,89; 1,74] p=0,1951

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-400: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	85	39,46 (5,19)	14,34 (1,23)	-25,27 (1,23)	88	39,86 (5,76)	18,08 (1,21)	-21,54 (1,21)	-3,73 [-7,09; - 0,38] p=0,0293	-0,33 [-0,63; -0,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	31	38,62 (5,13)	14,53 (1,99)	-25,09 (1,99)	38	38,87 (5,66)	14,50 (1,88)	-25,12 (1,88)	0,03 [-5,32; 5,38] p=0,9918	0,00 [-0,47; 0,48]
weiblich	54	40,00 (5,20)	14,21 (1,57)	-25,40 (1,57)	50	40,54 (5,77)	20,51 (1,57)	-19,11 (1,57)	-6,29 [-10,61; - 1,97] p=0,0045	-0,55 [-0,94; -0,16]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	27	40,05 (4,68)	15,10 (2,17)	-24,52 (2,17)	29	38,30 (5,18)	20,38 (2,04)	-19,23 (2,04)	-5,29 [-11,05; 0,48] p=0,0722	-0,47 [-1,00; 0,06]
35-54 Jahre	43	39,46 (5,86)	12,76 (1,70)	-26,86 (1,70)	40	41,39 (6,07)	18,42 (1,79)	-21,20 (1,79)	-5,65 [-10,44; - 0,87] p=0,0207	-0,50 [-0,94; -0,06]
55+ Jahre	15	38,22 (3,64)	17,90 (2,97)	-21,72 (2,97)	19	39,14 (5,37)	13,25 (2,65)	-26,37 (2,65)	4,64 [-3,15; 12,43] p=0,2411	0,39 [-0,29; 1,08]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	22	39,80 (4,55)	13,63 (2,28)	-25,98 (2,28)	28	40,00 (6,31)	21,55 (1,97)	-18,07 (1,97)	-7,92 [-13,85; - 1,98] p=0,0092	-0,74 [-1,32; -0,16]
Europa	42	39,97 (5,61)	13,61 (1,61)	-26,01 (1,61)	40	40,73 (5,24)	17,13 (1,69)	-22,49 (1,69)	-3,52 [-8,10; 1,05] p=0,1304	-0,33 [-0,77; 0,11]
Südamerika	21	37,84 (4,73)	16,38 (2,32)	-23,24 (2,32)	20	38,07 (5,70)	15,40 (2,28)	-24,22 (2,28)	0,98 [-5,39; 7,35] p=0,7617	0,09 [-0,52; 0,71]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	50	35,60 (2,96)	14,56 (1,57)	-21,44 (1,64)	40	34,79 (2,84)	18,03 (1,67)	-16,82 (1,75)	-4,62 [-9,24; 0,00] p=0,0501	-0,40 [-0,82; 0,02]
> Median	35	44,22 (2,88)	13,57 (1,79)	-30,27 (1,88)	48	44,33 (3,54)	17,92 (1,56)	-25,68 (1,64)	-4,58 [-9,40; 0,23] p=0,0621	-0,40 [-0,84; 0,04]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	31	39,58 (5,38)	NA (NA)	NA (NA)	35	39,84 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	-2,52 [-7,93; 2,89] p=0,3591	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	54	39,38 (5,11)	NA (NA)	NA (NA)	53	39,87 (5,52)	NA (NA)	NA (NA)	-4,35 [-8,63; - 0,07] p=0,0462	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	58	39,35 (5,65)	14,98 (1,48)	-24,64 (1,48)	60	40,10 (5,95)	18,81 (1,48)	-20,81 (1,48)	-3,83 [-7,92; 0,27] p=0,0670	-0,33 [-0,70; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
nein	27	39,69 (4,09)	12,87 (2,21)	-26,75 (2,21)	28	39,44 (5,47)	16,74 (2,07)	-22,88 (2,07)	-3,87 [-9,77; 2,03] p=0,1970	-0,34 [-0,87; 0,19]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	38,31 (5,84)	14,45 (2,15)	-25,17 (2,15)	20	40,67 (6,11)	18,43 (2,55)	-21,18 (2,55)	-3,99 [-10,50; 2,53] p=0,2291	-0,34 [-0,91; 0,23]
nein	55	39,99 (4,81)	14,25 (1,52)	-25,37 (1,52)	68	39,64 (5,68)	17,98 (1,40)	-21,63 (1,40)	-3,74 [-7,76; 0,29] p=0,0686	-0,33 [-0,68; 0,03]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Anhang 4-J Tabelle 4-401: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	83	39,46 (5,19)	11,44 (1,11)	-28,17 (1,11)	87	39,86 (5,76)	14,18 (1,10)	-25,43 (1,10)	-2,74 [-5,75; 0,28] p=0,0747	-0,27 [-0,57; 0,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	29	38,62 (5,13)	11,52 (1,82)	-28,10 (1,82)	38	38,87 (5,66)	11,71 (1,70)	-27,91 (1,70)	-0,19 [-5,05; 4,67] p=0,9395	-0,02 [-0,50; 0,47]
weiblich	54	40,00 (5,20)	11,38 (1,43)	-28,23 (1,43)	49	40,54 (5,77)	15,82 (1,42)	-23,80 (1,42)	-4,43 [-8,34; - 0,53] p=0,0262	-0,43 [-0,82; -0,04]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	27	40,05 (4,68)	11,47 (1,96)	-28,15 (1,96)	27	38,30 (5,18)	15,22 (1,86)	-24,40 (1,86)	-3,74 [-8,95; 1,46] p=0,1579	-0,37 [-0,91; 0,17]
35-54 Jahre	41	39,46 (5,86)	10,43 (1,54)	-29,18 (1,54)	41	41,39 (6,07)	15,32 (1,61)	-24,30 (1,61)	-4,89 [-9,18; - 0,59] p=0,0260	-0,48 [-0,92; -0,04]
55+ Jahre	15	38,22 (3,64)	14,79 (2,67)	-24,83 (2,67)	19	39,14 (5,37)	9,59 (2,39)	-30,02 (2,39)	5,20 [-1,79; 12,18] p=0,1441	0,49 [-0,20; 1,18]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	22	39,80 (4,55)	9,48 (2,17)	-30,14 (2,17)	28	40,00 (6,31)	15,52 (1,87)	-24,09 (1,87)	-6,05 [-11,69; - 0,41] p=0,0357	-0,59 [-1,17; -0,02]
Europa	40	39,97 (5,61)	11,65 (1,54)	-27,97 (1,54)	39	40,73 (5,24)	14,34 (1,60)	-25,27 (1,60)	-2,70 [-7,05; 1,66] p=0,2237	-0,27 [-0,71; 0,17]
Südamerika	21	37,84 (4,73)	13,26 (2,21)	-26,36 (2,21)	20	38,07 (5,70)	12,91 (2,17)	-26,70 (2,17)	0,34 [-5,73; 6,41] p=0,9121	0,03 [-0,58; 0,65]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	49	35,60 (2,96)	11,57 (1,42)	-24,44 (1,49)	39	34,79 (2,84)	13,15 (1,52)	-21,71 (1,59)	-2,73 [-6,92; 1,46] p=0,2008	-0,26 [-0,69; 0,16]
> Median	34	44,22 (2,88)	10,75 (1,63)	-33,06 (1,71)	48	44,33 (3,54)	14,89 (1,41)	-28,70 (1,48)	-4,36 [-8,72; 0,01] p=0,0505	-0,43 [-0,87; 0,02]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	31	39,58 (5,38)	NA (NA)	NA (NA)	36	39,84 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	-1,26 [-6,11; 3,59] p=0,6098	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	52	39,38 (5,11)	NA (NA)	NA (NA)	51	39,87 (5,52)	NA (NA)	NA (NA)	-3,59 [-7,45; 0,26] p=0,0674	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	57	39,35 (5,65)	11,98 (1,34)	-27,64 (1,34)	60	40,10 (5,95)	14,42 (1,33)	-25,20 (1,33)	-2,45 [-6,13; 1,24] p=0,1918	-0,24 [-0,60; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
nein	26	39,69 (4,09)	10,19 (1,99)	-29,43 (1,99)	27	39,44 (5,47)	13,85 (1,88)	-25,77 (1,88)	-3,66 [-8,99; 1,67] p=0,1775	-0,36 [-0,91; 0,18]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	29	38,31 (5,84)	11,73 (1,94)	-27,89 (1,94)	22	40,67 (6,11)	15,01 (2,28)	-24,61 (2,28)	-3,28 [-9,10; 2,54] p=0,2675	-0,31 [-0,86; 0,25]
nein	54	39,99 (4,81)	11,26 (1,37)	-28,36 (1,37)	65	39,64 (5,68)	13,93 (1,26)	-25,69 (1,26)	-2,67 [-6,29; 0,96] p=0,1481	-0,26 [-0,62; 0,10]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-402: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	81	39,46 (5,19)	12,28 (1,28)	-27,30 (1,28)	86	39,86 (5,76)	13,87 (1,25)	-25,71 (1,25)	-1,59 [-5,06; 1,88] p=0,3671	-0,14 [-0,44; 0,17]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	28	38,62 (5,13)	13,53 (2,14)	-26,05 (2,14)	37	38,87 (5,66)	12,24 (1,93)	-27,34 (1,93)	1,30 [-4,33; 6,92] p=0,6496	0,11 [-0,38; 0,60]
weiblich	53	40,00 (5,20)	11,59 (1,62)	-27,99 (1,62)	49	40,54 (5,77)	14,93 (1,65)	-24,65 (1,65)	-3,33 [-7,83; 1,16] p=0,1454	-0,28 [-0,67; 0,11]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	24	40,05 (4,68)	14,33 (2,30)	-25,25 (2,30)	28	38,30 (5,18)	14,32 (2,14)	-25,26 (2,14)	0,01 [-6,10; 6,13] p=0,9965	0,00 [-0,54; 0,55]
35-54 Jahre	42	39,46 (5,86)	10,29 (1,77)	-29,29 (1,77)	40	41,39 (6,07)	14,35 (1,83)	-25,23 (1,83)	-4,06 [-8,99; 0,87] p=0,1060	-0,35 [-0,79; 0,09]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	15	38,22 (3,64)	14,72 (3,00)	-24,86 (3,00)	18	39,14 (5,37)	11,91 (2,71)	-27,67 (2,71)	2,81 [-5,11; 10,73] p=0,4847	0,24 [-0,45; 0,93]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	39,80 (4,55)	14,71 (2,50)	-24,87 (2,50)	24	40,00 (6,31)	17,64 (2,12)	-21,94 (2,12)	-2,94 [-9,41; 3,54] p=0,3723	-0,28 [-0,90; 0,35]
Europa	40	39,97 (5,61)	11,77 (1,69)	-27,81 (1,69)	39	40,73 (5,24)	12,18 (1,73)	-27,40 (1,73)	-0,41 [-5,15; 4,32] p=0,8641	-0,04 [-0,48; 0,40]
Südamerika	24	37,84 (4,73)	9,87 (2,26)	-29,71 (2,26)	23	38,07 (5,70)	11,77 (2,27)	-27,81 (2,27)	-1,90 [-8,18; 4,38] p=0,5515	-0,17 [-0,74; 0,40]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	49	35,60 (2,96)	11,80 (1,65)	-24,19 (1,68)	40	34,79 (2,84)	13,48 (1,78)	-21,46 (1,81)	-2,73 [-7,50; 2,04] p=0,2608	-0,23 [-0,65; 0,19]
> Median	32	44,22 (2,88)	12,53 (1,96)	-31,41 (2,00)	46	44,33 (3,54)	14,02 (1,66)	-29,40 (1,70)	-2,01 [-7,10; 3,08] p=0,4374	-0,17 [-0,63; 0,28]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	29	39,58 (5,38)	NA (NA)	NA (NA)	31	39,84 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	-0,38 [-6,09; 5,33] p=0,8947	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	52	39,38 (5,11)	NA (NA)	NA (NA)	55	39,87 (5,52)	NA (NA)	NA (NA)	-2,31 [-6,69; 2,06] p=0,2984	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	56	39,35 (5,65)	12,62 (1,54)	-26,96 (1,54)	56	40,10 (5,95)	14,96 (1,53)	-24,62 (1,53)	-2,34 [-6,58; 1,90] p=0,2783	-0,20 [-0,57; 0,17]
nein	25	39,69 (4,09)	11,55 (2,29)	-28,03 (2,29)	30	39,44 (5,47)	11,87 (2,11)	-27,71 (2,11)	-0,31 [-6,39; 5,76] p=0,9191	-0,03 [-0,56; 0,50]
Veränderung der MADRS zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	38,31 (5,84)	11,18 (2,22)	-28,40 (2,22)	18	40,67 (6,11)	14,38 (2,67)	-25,20 (2,67)	-3,20 [-9,96; 3,56] p=0,3519	-0,27 [-0,87; 0,32]
nein	53	39,99 (4,81)	12,86 (1,58)	-26,72 (1,58)	68	39,64 (5,68)	13,76 (1,43)	-25,82 (1,43)	-0,90 [-5,05; 3,25] p=0,6692	-0,08 [-0,44; 0,28]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-403: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	112	39,46 (5,19)	27,22 (0,82)	-12,39 (0,82)	112	39,86 (5,76)	31,38 (0,84)	-8,23 (0,84)	-4,16 [-6,38; - 1,94] p=0,0003	-0,47 [-0,74; -0,21]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	38,62 (5,13)	26,85 (1,32)	-12,76 (1,32)	45	38,87 (5,66)	30,30 (1,34)	-9,32 (1,34)	-3,44 [-7,09; 0,20] p=0,0639	-0,38 [-0,80; 0,04]
weiblich	68	40,00 (5,20)	27,43 (1,07)	-12,18 (1,07)	67	40,54 (5,77)	32,02 (1,07)	-7,59 (1,07)	-4,59 [-7,50; - 1,69] p=0,0021	-0,52 [-0,86; -0,18]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	40,05 (4,68)	29,44 (1,46)	-10,18 (1,46)	39	38,30 (5,18)	31,81 (1,41)	-7,81 (1,41)	-2,37 [-6,23; 1,50] p=0,2282	-0,27 [-0,72; 0,19]
35-54 Jahre	57	39,46 (5,86)	25,82 (1,15)	-13,80 (1,15)	51	41,39 (6,07)	31,91 (1,25)	-7,71 (1,25)	-6,09 [-9,32; - 2,87] p=0,0003	-0,69 [-1,08; -0,30]
55+ Jahre	18	38,22 (3,64)	27,45 (2,07)	-12,17 (2,07)	22	39,14 (5,37)	29,33 (1,92)	-10,29 (1,92)	-1,88 [-7,36; 3,60] p=0,4992	-0,21 [-0,83; 0,42]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	39,80 (4,55)	25,63 (1,66)	-13,99 (1,66)	37	40,00 (6,31)	30,03 (1,47)	-9,59 (1,47)	-4,40 [-8,76; - 0,03] p=0,0484	-0,49 [-0,99; 0,01]
Europa	59	39,97 (5,61)	27,52 (1,17)	-12,10 (1,17)	49	40,73 (5,24)	32,58 (1,29)	-7,03 (1,29)	-5,07 [-8,47; - 1,67] p=0,0037	-0,56 [-0,94; -0,17]
Südamerika	25	37,84 (4,73)	28,09 (1,81)	-11,53 (1,81)	26	38,07 (5,70)	31,22 (1,75)	-8,40 (1,75)	-3,13 [-8,03; 1,77] p=0,2089	-0,34 [-0,90; 0,21]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	62	35,60 (2,96)	24,11 (1,17)	-11,87 (1,14)	52	34,79 (2,84)	27,15 (1,24)	-7,74 (1,21)	-4,13 [-7,26; - 1,00] p=0,0100	-0,46 [-0,84; -0,09]
> Median	50	44,22 (2,88)	30,96 (1,30)	-12,98 (1,26)	60	44,33 (3,54)	35,17 (1,17)	-8,68 (1,13)	-4,31 [-7,50; - 1,11] p=0,0085	-0,48 [-0,86; -0,10]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	43	39,58 (5,38)	NA (NA)	NA (NA)	43	39,84 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	-4,82 [-8,36; - 1,28] p=0,0079	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	69	39,38 (5,11)	NA (NA)	NA (NA)	69	39,87 (5,52)	NA (NA)	NA (NA)	-3,73 [-6,57; - 0,89] p=0,0103	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	76	39,35 (5,65)	27,55 (0,99)	-12,07 (0,99)	72	40,10 (5,95)	31,65 (1,03)	-7,97 (1,03)	-4,10 [-6,86; - 1,35] p=0,0037	-0,47 [-0,80; -0,14]
nein	36	39,69 (4,09)	26,48 (1,47)	-13,14 (1,47)	40	39,44 (5,47)	30,88 (1,38)	-8,73 (1,38)	-4,41 [-8,28; - 0,54] p=0,0259	-0,50 [-0,96; -0,04]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	36	38,31 (5,84)	26,81 (1,49)	-12,81 (1,49)	24	40,67 (6,11)	31,47 (1,82)	-8,14 (1,82)	-4,66 [-9,20; - 0,13] p=0,0440	-0,52 [-1,04; 0,01]
nein	76	39,99 (4,81)	27,40 (1,00)	-12,22 (1,00)	88	39,64 (5,68)	31,36 (0,96)	-8,26 (0,96)	-3,95 [-6,62; - 1,29] p=0,0038	-0,44 [-0,75; -0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-404: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	110	39,46 (5,19)	23,67 (0,99)	-15,94 (0,99)	111	39,86 (5,76)	27,17 (1,01)	-12,45 (1,01)	-3,50 [-6,21; - 0,78] p=0,0119	-0,33 [-0,60; -0,07]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	38,62 (5,13)	22,57 (1,59)	-17,05 (1,59)	45	38,87 (5,66)	26,20 (1,60)	-13,42 (1,60)	-3,63 [-8,02; 0,76] p=0,1042	-0,34 [-0,76; 0,08]
weiblich	66	40,00 (5,20)	24,36 (1,30)	-15,26 (1,30)	66	40,54 (5,77)	27,73 (1,29)	-11,88 (1,29)	-3,37 [-6,92; 0,17] p=0,0620	-0,32 [-0,66; 0,02]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	40,05 (4,68)	25,84 (1,76)	-13,78 (1,76)	39	38,30 (5,18)	28,71 (1,70)	-10,91 (1,70)	-2,87 [-7,58; 1,85] p=0,2324	-0,27 [-0,72; 0,19]
35-54 Jahre	56	39,46 (5,86)	22,55 (1,39)	-17,06 (1,39)	51	41,39 (6,07)	26,97 (1,51)	-12,65 (1,51)	-4,41 [-8,37; - 0,46] p=0,0289	-0,41 [-0,80; -0,03]
55+ Jahre	17	38,22 (3,64)	23,16 (2,55)	-16,46 (2,55)	21	39,14 (5,37)	24,76 (2,32)	-14,85 (2,32)	-1,61 [-8,34; 5,12] p=0,6380	-0,15 [-0,79; 0,49]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	29	39,80 (4,55)	19,87 (1,99)	-19,75 (1,99)	37	40,00 (6,31)	26,00 (1,78)	-13,62 (1,78)	-6,13 [-11,39; - 0,87] p=0,0225	-0,56 [-1,06; -0,07]
Europa	56	39,97 (5,61)	24,95 (1,44)	-14,67 (1,44)	48	40,73 (5,24)	29,18 (1,56)	-10,44 (1,56)	-4,23 [-8,39; - 0,07] p=0,0461	-0,39 [-0,78; 0,00]
Südamerika	25	37,84 (4,73)	24,85 (2,18)	-14,77 (2,18)	26	38,07 (5,70)	25,20 (2,11)	-14,42 (2,11)	-0,35 [-6,28; 5,59] p=0,9083	-0,03 [-0,58; 0,52]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	61	35,60 (2,96)	21,59 (1,39)	-14,36 (1,38)	52	34,79 (2,84)	23,55 (1,49)	-11,34 (1,47)	-3,02 [-6,87; 0,83] p=0,1230	-0,28 [-0,65; 0,09]
> Median	49	44,22 (2,88)	26,12 (1,54)	-17,82 (1,53)	59	44,33 (3,54)	30,43 (1,40)	-13,42 (1,38)	-4,40 [-8,34; - 0,46] p=0,0287	-0,41 [-0,79; -0,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	43	39,58 (5,38)	NA (NA)	NA (NA)	41	39,84 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	-5,12 [-9,46; - 0,78] p=0,0210	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	67	39,38 (5,11)	NA (NA)	NA (NA)	70	39,87 (5,52)	NA (NA)	NA (NA)	-2,49 [-5,96; 0,97] p=0,1570	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	76	39,35 (5,65)	23,97 (1,19)	-15,65 (1,19)	71	40,10 (5,95)	27,60 (1,25)	-12,02 (1,25)	-3,64 [-6,99; - 0,28] p=0,0337	-0,35 [-0,67; -0,02]
nein	34	39,69 (4,09)	22,99 (1,79)	-16,63 (1,79)	40	39,44 (5,47)	26,37 (1,65)	-13,24 (1,65)	-3,39 [-8,12; 1,35] p=0,1599	-0,32 [-0,78; 0,14]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	38,31 (5,84)	23,65 (1,80)	-15,97 (1,80)	23	40,67 (6,11)	26,86 (2,19)	-12,76 (2,19)	-3,21 [-8,72; 2,31] p=0,2526	-0,30 [-0,83; 0,23]
nein	75	39,99 (4,81)	23,67 (1,21)	-15,95 (1,21)	88	39,64 (5,68)	27,25 (1,15)	-12,36 (1,15)	-3,59 [-6,81; - 0,36] p=0,0294	-0,34 [-0,65; -0,03]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-405: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	107	39,46 (5,19)	22,09 (1,07)	-17,53 (1,07)	111	39,86 (5,76)	23,83 (1,08)	-15,79 (1,08)	-1,74 [-4,67; 1,19] p=0,2420	-0,15 [-0,42; 0,11]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	38,62 (5,13)	20,87 (1,72)	-18,74 (1,72)	45	38,87 (5,66)	22,71 (1,72)	-16,91 (1,72)	-1,84 [-6,58; 2,91] p=0,4462	-0,16 [-0,58; 0,26]
weiblich	65	40,00 (5,20)	22,85 (1,40)	-16,77 (1,40)	66	40,54 (5,77)	24,49 (1,39)	-15,13 (1,39)	-1,64 [-5,46; 2,18] p=0,3986	-0,14 [-0,49; 0,20]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	34	40,05 (4,68)	23,10 (1,92)	-16,52 (1,92)	40	38,30 (5,18)	24,41 (1,82)	-15,21 (1,82)	-1,31 [-6,43; 3,81] p=0,6149	-0,11 [-0,57; 0,34]
35-54 Jahre	56	39,46 (5,86)	21,39 (1,50)	-18,22 (1,50)	50	41,39 (6,07)	23,49 (1,63)	-16,12 (1,63)	-2,10 [-6,38; 2,18] p=0,3340	-0,18 [-0,57; 0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	17	38,22 (3,64)	22,60 (2,75)	-17,02 (2,75)	21	39,14 (5,37)	23,54 (2,50)	-16,08 (2,50)	-0,94 [-8,21; 6,33] p=0,7985	-0,08 [-0,72; 0,56]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	39,80 (4,55)	18,36 (2,11)	-21,25 (2,11)	36	40,00 (6,31)	22,73 (1,89)	-16,89 (1,89)	-4,36 [-9,95; 1,22] p=0,1248	-0,38 [-0,88; 0,12]
Europa	54	39,97 (5,61)	23,04 (1,53)	-16,58 (1,53)	49	40,73 (5,24)	25,85 (1,64)	-13,77 (1,64)	-2,81 [-7,21; 1,59] p=0,2097	-0,25 [-0,63; 0,14]
Südamerika	25	37,84 (4,73)	24,01 (2,30)	-15,61 (2,30)	26	38,07 (5,70)	21,75 (2,23)	-17,87 (2,23)	2,26 [-4,01; 8,53] p=0,4785	0,19 [-0,36; 0,74]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	35,60 (2,96)	20,08 (1,50)	-15,90 (1,49)	52	34,79 (2,84)	20,42 (1,58)	-14,47 (1,58)	-1,44 [-5,61; 2,73] p=0,4966	-0,13 [-0,50; 0,25]
> Median	49	44,22 (2,88)	24,44 (1,64)	-19,49 (1,64)	59	44,33 (3,54)	26,89 (1,49)	-16,94 (1,48)	-2,55 [-6,79; 1,69] p=0,2375	-0,22 [-0,60; 0,16]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	41	39,58 (5,38)	NA (NA)	NA (NA)	43	39,84 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	-2,80 [-7,48; 1,89] p=0,2405	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	66	39,38 (5,11)	NA (NA)	NA (NA)	68	39,87 (5,52)	NA (NA)	NA (NA)	-1,07 [-4,82; 2,67] p=0,5729	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	39,35 (5,65)	21,99 (1,28)	-17,63 (1,28)	71	40,10 (5,95)	24,71 (1,33)	-14,91 (1,33)	-2,72 [-6,33; 0,88] p=0,1376	-0,24 [-0,57; 0,08]
nein	33	39,69 (4,09)	22,26 (1,94)	-17,36 (1,94)	40	39,44 (5,47)	22,22 (1,77)	-17,39 (1,77)	0,03 [-5,08; 5,14] p=0,9900	0,00 [-0,46; 0,46]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	38,31 (5,84)	19,45 (1,91)	-20,17 (1,91)	24	40,67 (6,11)	22,64 (2,32)	-16,98 (2,32)	-3,19 [-9,05; 2,67] p=0,2843	-0,28 [-0,80; 0,24]
nein	72	39,99 (4,81)	23,36 (1,30)	-16,26 (1,30)	87	39,64 (5,68)	24,15 (1,22)	-15,47 (1,22)	-0,79 [-4,25; 2,67] p=0,6536	-0,07 [-0,38; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-406: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	99	39,46 (5,19)	19,60 (1,06)	-20,02 (1,06)	105	39,86 (5,76)	22,24 (1,06)	-17,38 (1,06)	-2,64 [-5,53; 0,26] p=0,0737	-0,25 [-0,52; 0,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	39	38,62 (5,13)	21,08 (1,69)	-18,53 (1,69)	41	38,87 (5,66)	19,71 (1,68)	-19,91 (1,68)	1,37 [-3,28; 6,02] p=0,5611	0,13 [-0,31; 0,57]
weiblich	60	40,00 (5,20)	18,59 (1,37)	-21,03 (1,37)	64	40,54 (5,77)	23,83 (1,34)	-15,78 (1,34)	-5,25 [-8,97; - 1,52] p=0,0060	-0,49 [-0,84; -0,13]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	32	40,05 (4,68)	19,23 (1,91)	-20,39 (1,91)	39	38,30 (5,18)	24,01 (1,77)	-15,61 (1,77)	-4,78 [-9,80; 0,24] p=0,0620	-0,43 [-0,91; 0,04]
35-54 Jahre	50	39,46 (5,86)	19,51 (1,50)	-20,11 (1,50)	46	41,39 (6,07)	21,12 (1,61)	-18,50 (1,61)	-1,61 [-5,85; 2,63] p=0,4551	-0,15 [-0,55; 0,25]
55+ Jahre	17	38,22 (3,64)	21,00 (2,67)	-18,62 (2,67)	20	39,14 (5,37)	21,45 (2,45)	-18,17 (2,45)	-0,45 [-7,53; 6,63] p=0,9009	-0,04 [-0,69; 0,61]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	39,80 (4,55)	15,20 (2,14)	-24,42 (2,14)	33	40,00 (6,31)	22,27 (1,86)	-17,35 (1,86)	-7,07 [-12,65; - 1,48] p=0,0134	-0,66 [-1,20; -0,12]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	52	39,97 (5,61)	21,09 (1,50)	-18,53 (1,50)	46	40,73 (5,24)	22,26 (1,61)	-17,36 (1,61)	-1,17 [-5,47; 3,14] p=0,5941	-0,11 [-0,50; 0,29]
Südamerika	23	37,84 (4,73)	20,94 (2,26)	-18,67 (2,26)	26	38,07 (5,70)	22,40 (2,16)	-17,22 (2,16)	-1,46 [-7,58; 4,66] p=0,6393	-0,13 [-0,69; 0,43]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	55	35,60 (2,96)	18,64 (1,48)	-17,38 (1,46)	50	34,79 (2,84)	20,38 (1,55)	-14,50 (1,53)	-2,87 [-6,94; 1,19] p=0,1644	-0,26 [-0,65; 0,12]
> Median	44	44,22 (2,88)	20,69 (1,64)	-23,27 (1,62)	55	44,33 (3,54)	23,85 (1,47)	-19,93 (1,45)	-3,34 [-7,53; 0,84] p=0,1169	-0,31 [-0,71; 0,09]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	38	39,58 (5,38)	NA (NA)	NA (NA)	41	39,84 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	-4,42 [-9,05; 0,21] p=0,0614	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	61	39,38 (5,11)	NA (NA)	NA (NA)	64	39,87 (5,52)	NA (NA)	NA (NA)	-1,50 [-5,20; 2,20] p=0,4241	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	68	39,35 (5,65)	20,17 (1,27)	-19,45 (1,27)	67	40,10 (5,95)	23,56 (1,30)	-16,05 (1,30)	-3,39 [-6,94; 0,15] p=0,0606	-0,32 [-0,66; 0,02]
nein	31	39,69 (4,09)	18,27 (1,91)	-21,34 (1,91)	38	39,44 (5,47)	19,85 (1,73)	-19,77 (1,73)	-1,57 [-6,60; 3,45] p=0,5379	-0,15 [-0,62; 0,33]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	32	38,31 (5,84)	20,69 (1,90)	-18,93 (1,90)	23	40,67 (6,11)	22,75 (2,29)	-16,86 (2,29)	-2,06 [-7,86; 3,73] p=0,4833	-0,19 [-0,72; 0,35]
nein	67	39,99 (4,81)	19,06 (1,30)	-20,56 (1,30)	82	39,64 (5,68)	22,09 (1,21)	-17,52 (1,21)	-3,03 [-6,48; 0,42] p=0,0848	-0,28 [-0,60; 0,05]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-407: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Gesamtpopulation	95	39,46 (5,19)	18,13 (1,12)	-21,49 (1,12)	99	39,86 (5,76)	20,19 (1,11)	-19,42 (1,11)	-2,06 [-5,12; 0,99] p=0,1846	-0,19 [-0,47; 0,10]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	38,62 (5,13)	17,06 (1,80)	-22,56 (1,80)	37	38,87 (5,66)	17,83 (1,78)	-21,78 (1,78)	-0,78 [-5,71; 4,16] p=0,7565	-0,07 [-0,53; 0,39]
weiblich	58	40,00 (5,20)	18,80 (1,46)	-20,81 (1,46)	62	40,54 (5,77)	21,76 (1,42)	-17,86 (1,42)	-2,96 [-6,90; 0,99] p=0,1411	-0,26 [-0,62; 0,10]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	29	40,05 (4,68)	18,78 (2,01)	-20,83 (2,01)	37	38,30 (5,18)	21,71 (1,85)	-17,91 (1,85)	-2,92 [-8,20; 2,36] p=0,2764	-0,26 [-0,75; 0,23]
35-54 Jahre	51	39,46 (5,86)	16,93 (1,56)	-22,68 (1,56)	42	41,39 (6,07)	19,44 (1,69)	-20,18 (1,69)	-2,51 [-6,95; 1,94] p=0,2674	-0,22 [-0,64; 0,18]
55+ Jahre	15	38,22 (3,64)	21,14 (2,82)	-18,48 (2,82)	20	39,14 (5,37)	18,98 (2,54)	-20,63 (2,54)	2,15 [-5,27; 9,58] p=0,5683	0,19 [-0,48; 0,86]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	21	39,80 (4,55)	16,55 (2,24)	-23,07 (2,24)	31	40,00 (6,31)	21,00 (1,90)	-18,61 (1,90)	-4,46 [-10,24; 1,33] p=0,1308	-0,42 [-0,98; 0,14]
Europa	52	39,97 (5,61)	18,00 (1,53)	-21,62 (1,53)	45	40,73 (5,24)	20,37 (1,63)	-19,25 (1,63)	-2,36 [-6,74; 2,01] p=0,2883	-0,21 [-0,61; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Südamerika	22	37,84 (4,73)	20,39 (2,31)	-19,23 (2,31)	23	38,07 (5,70)	18,99 (2,23)	-20,62 (2,23)	1,39 [-4,89; 7,68] p=0,6623	0,13 [-0,46; 0,71]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	53	35,60 (2,96)	17,76 (1,53)	-18,24 (1,54)	45	34,79 (2,84)	18,65 (1,61)	-16,23 (1,62)	-2,01 [-6,31; 2,29] p=0,3578	-0,18 [-0,58; 0,22]
> Median	42	44,22 (2,88)	18,44 (1,70)	-25,50 (1,71)	54	44,33 (3,54)	21,54 (1,51)	-22,23 (1,52)	-3,27 [-7,68; 1,14] p=0,1449	-0,29 [-0,70; 0,11]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	36	39,58 (5,38)	NA (NA)	NA (NA)	37	39,84 (6,20)	NA (NA)	NA (NA)	-3,99 [-8,91; 0,92] p=0,1108	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	59	39,38 (5,11)	NA (NA)	NA (NA)	62	39,87 (5,52)	NA (NA)	NA (NA)	-0,88 [-4,77; 3,01] p=0,6575	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	39,35 (5,65)	18,34 (1,34)	-21,28 (1,34)	65	40,10 (5,95)	20,72 (1,37)	-18,89 (1,37)	-2,39 [-6,14; 1,36] p=0,2106	-0,22 [-0,56; 0,13]
nein	29	39,69 (4,09)	17,61 (2,04)	-22,01 (2,04)	34	39,44 (5,47)	19,31 (1,85)	-20,31 (1,85)	-1,70 [-7,06; 3,66] p=0,5329	-0,15 [-0,65; 0,34]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	33	38,31 (5,84)	17,67 (1,97)	-21,95 (1,97)	23	40,67 (6,11)	21,32 (2,38)	-18,29 (2,38)	-3,66 [-9,69; 2,37] p=0,2330	-0,32 [-0,85; 0,22]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
nein	62	39,99 (4,81)	18,36 (1,38)	-21,26 (1,38)	76	39,64 (5,68)	19,90 (1,28)	-19,72 (1,28)	-1,54 [-5,20; 2,12] p=0,4075	-0,14 [-0,47; 0,20]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-408: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	91	15,46 (4,22)	8,11 (0,66)	-7,49 (0,66)	96	15,64 (3,95)	8,98 (0,66)	-6,62 (0,66)	-0,86 [-2,64; 0,91] p=0,3383	-0,13 [-0,42; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	34	15,43 (4,42)	8,67 (1,07)	-6,93 (1,07)	42	15,74 (3,97)	8,13 (1,02)	-7,47 (1,02)	0,54 [-2,33; 3,41] p=0,7114	0,08 [-0,37; 0,54]
weiblich	57	15,47 (4,12)	7,67 (0,86)	-7,93 (0,86)	54	15,58 (3,95)	9,55 (0,84)	-6,05 (0,84)	-1,89 [-4,20; 0,42] p=0,1089	-0,29 [-0,67; 0,08]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	28	16,56 (3,49)	9,43 (1,21)	-6,17 (1,21)	33	14,80 (4,71)	10,22 (1,10)	-5,38 (1,10)	-0,79 [-3,89; 2,31] p=0,6164	-0,12 [-0,63; 0,38]
35-54 Jahre	47	15,21 (4,59)	7,08 (0,92)	-8,52 (0,92)	44	16,10 (3,16)	9,15 (0,98)	-6,45 (0,98)	-2,07 [-4,62; 0,49] p=0,1117	-0,32 [-0,73; 0,09]
55+ Jahre	16	14,06 (3,95)	8,75 (1,63)	-6,85 (1,63)	19	16,14 (4,00)	6,18 (1,49)	-9,42 (1,49)	2,57 [-1,74; 6,88] p=0,2410	0,39 [-0,29; 1,06]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	22	15,93 (4,65)	7,56 (1,22)	-8,04 (1,22)	30	15,56 (4,69)	8,32 (1,07)	-7,28 (1,07)	-0,76 [-3,96; 2,45] p=0,6433	-0,13 [-0,68; 0,42]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	45	15,51 (3,92)	7,82 (0,88)	-7,78 (0,88)	43	16,27 (3,30)	9,57 (0,91)	-6,03 (0,91)	-1,75 [-4,23; 0,73] p=0,1662	-0,29 [-0,71; 0,13]
Südamerika	24	14,76 (4,42)	9,19 (1,26)	-6,41 (1,26)	23	14,63 (3,85)	7,73 (1,24)	-7,87 (1,24)	1,46 [-1,98; 4,89] p=0,4051	0,24 [-0,34; 0,81]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	53	15,02 (4,24)	8,37 (0,95)	-6,96 (0,95)	44	14,83 (4,49)	9,14 (1,01)	-5,94 (1,01)	-1,02 [-3,62; 1,59] p=0,4418	-0,15 [-0,55; 0,25]
> Median	38	16,00 (4,17)	8,41 (1,09)	-8,34 (1,09)	52	16,35 (3,28)	8,87 (0,95)	-7,28 (0,94)	-1,06 [-3,80; 1,67] p=0,4438	-0,16 [-0,57; 0,26]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	34	14,77 (4,86)	NA (NA)	NA (NA)	37	15,07 (4,31)	NA (NA)	NA (NA)	-0,33 [-3,16; 2,51] p=0,8206	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	57	15,88 (3,74)	NA (NA)	NA (NA)	59	16,00 (3,69)	NA (NA)	NA (NA)	-1,18 [-3,43; 1,07] p=0,3032	NA [NA; NA]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	62	15,64 (4,32)	8,88 (0,79)	-6,72 (0,79)	64	16,17 (3,50)	9,07 (0,80)	-6,53 (0,80)	-0,19 [-2,37; 2,00] p=0,8659	-0,03 [-0,38; 0,32]
nein	29	15,06 (4,02)	6,38 (1,19)	-9,22 (1,19)	32	14,70 (4,54)	8,73 (1,11)	-6,87 (1,11)	-2,35 [-5,49; 0,79] p=0,1412	-0,37 [-0,87; 0,14]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	15,67 (4,08)	8,42 (1,18)	-7,18 (1,18)	23	14,79 (4,55)	9,31 (1,38)	-6,29 (1,38)	-0,89 [-4,39; 2,62] p=0,6182	-0,13 [-0,67; 0,41]
nein	60	15,36 (4,30)	7,98 (0,81)	-7,62 (0,81)	73	15,88 (3,76)	8,87 (0,76)	-6,73 (0,76)	-0,90 [-3,03; 1,24] p=0,4076	-0,14 [-0,48; 0,20]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-409: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	78	15,46 (4,22)	6,94 (0,70)	-8,56 (0,70)	86	15,64 (3,95)	7,77 (0,68)	-7,73 (0,68)	-0,83 [-2,69; 1,03] p=0,3805	-0,13 [-0,44; 0,17]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	28	15,43 (4,42)	6,92 (1,16)	-8,58 (1,16)	37	15,74 (3,97)	7,20 (1,05)	-8,30 (1,05)	-0,28 [-3,31; 2,74] p=0,8543	-0,04 [-0,54; 0,45]
weiblich	50	15,47 (4,12)	6,83 (0,90)	-8,67 (0,90)	49	15,58 (3,95)	8,12 (0,88)	-7,38 (0,88)	-1,29 [-3,71; 1,12] p=0,2926	-0,20 [-0,60; 0,19]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	24	16,56 (3,49)	8,44 (1,25)	-7,06 (1,25)	28	14,80 (4,71)	8,23 (1,15)	-7,27 (1,15)	0,21 [-3,05; 3,47] p=0,8984	0,03 [-0,51; 0,58]
35-54 Jahre	40	15,21 (4,59)	5,18 (0,97)	-10,32 (0,97)	40	16,10 (3,16)	8,33 (0,99)	-7,17 (0,99)	-3,15 [-5,78; - 0,52] p=0,0192	-0,51 [-0,95; -0,06]
55+ Jahre	14	14,06 (3,95)	9,31 (1,65)	-6,19 (1,65)	18	16,14 (4,00)	5,62 (1,49)	-9,88 (1,49)	3,69 [-0,64; 8,01] p=0,0941	0,57 [-0,14; 1,29]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	15,93 (4,65)	7,52 (1,39)	-7,98 (1,39)	24	15,56 (4,69)	7,44 (1,18)	-8,06 (1,18)	0,08 [-3,53; 3,68] p=0,9666	0,01 [-0,61; 0,63]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Europa	38	15,51 (3,92)	6,54 (0,96)	-8,96 (0,96)	39	16,27 (3,30)	7,71 (0,96)	-7,78 (0,96)	-1,17 [-3,83; 1,49] p=0,3852	-0,19 [-0,64; 0,25]
Südamerika	23	14,76 (4,42)	6,68 (1,28)	-8,81 (1,28)	23	14,63 (3,85)	6,66 (1,27)	-8,83 (1,27)	0,02 [-3,49; 3,54] p=0,9897	0,00 [-0,57; 0,58]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	47	15,02 (4,24)	6,97 (0,96)	-8,36 (1,01)	40	14,83 (4,49)	8,07 (1,02)	-6,98 (1,07)	-1,37 [-4,16; 1,41] p=0,3318	-0,20 [-0,62; 0,22]
> Median	31	16,00 (4,17)	7,48 (1,13)	-8,90 (1,19)	46	16,35 (3,28)	7,62 (0,95)	-8,45 (1,00)	-0,45 [-3,43; 2,54] p=0,7683	-0,07 [-0,52; 0,39]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	28	14,77 (4,86)	NA (NA)	NA (NA)	31	15,07 (4,31)	NA (NA)	NA (NA)	-0,76 [-3,83; 2,30] p=0,6236	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	50	15,88 (3,74)	NA (NA)	NA (NA)	55	16,00 (3,69)	NA (NA)	NA (NA)	-0,86 [-3,21; 1,49] p=0,4728	NA [NA; NA]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	55	15,64 (4,32)	7,37 (0,83)	-8,12 (0,83)	56	16,17 (3,50)	7,77 (0,83)	-7,72 (0,83)	-0,40 [-2,67; 1,88] p=0,7325	-0,06 [-0,44; 0,31]
nein	23	15,06 (4,02)	5,94 (1,28)	-9,55 (1,28)	30	14,70 (4,54)	7,64 (1,15)	-7,85 (1,15)	-1,70 [-5,01; 1,61] p=0,3123	-0,27 [-0,81; 0,28]
Veränderung des BHS zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	28	15,67 (4,08)	6,24 (1,22)	-9,26 (1,22)	18	14,79 (4,55)	7,76 (1,46)	-7,73 (1,46)	-1,53 [-5,18; 2,13] p=0,4109	-0,24 [-0,83; 0,36]
nein	50	15,36 (4,30)	7,35 (0,86)	-8,15 (0,86)	68	15,88 (3,76)	7,76 (0,78)	-7,74 (0,78)	-0,41 [-2,65; 1,83] p=0,7181	-0,06 [-0,43; 0,30]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-410: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	104	15,46 (4,22)	9,64 (0,60)	-5,95 (0,60)	108	15,64 (3,95)	9,64 (0,60)	-5,96 (0,60)	0,01 [-1,59; 1,60] p=0,9951	0,00 [-0,27; 0,27]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	15,43 (4,42)	11,12 (0,95)	-4,48 (0,95)	44	15,74 (3,97)	9,46 (0,95)	-6,14 (0,95)	1,66 [-0,93; 4,26] p=0,2083	0,27 [-0,16; 0,69]
weiblich	62	15,47 (4,12)	8,61 (0,79)	-6,99 (0,79)	64	15,58 (3,95)	9,69 (0,76)	-5,91 (0,76)	-1,08 [-3,16; 0,99] p=0,3052	-0,18 [-0,53; 0,17]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	33	16,56 (3,49)	10,85 (1,09)	-4,75 (1,09)	40	14,80 (4,71)	10,87 (0,98)	-4,73 (0,98)	-0,02 [-2,78; 2,74] p=0,9868	0,00 [-0,47; 0,46]
35-54 Jahre	54	15,21 (4,59)	8,64 (0,83)	-6,96 (0,83)	48	16,10 (3,16)	8,51 (0,89)	-7,09 (0,89)	0,13 [-2,17; 2,42] p=0,9136	0,02 [-0,37; 0,41]
55+ Jahre	17	14,06 (3,95)	10,43 (1,50)	-5,17 (1,50)	20	16,14 (4,00)	9,87 (1,37)	-5,73 (1,37)	0,56 [-3,41; 4,52] p=0,7818	0,09 [-0,56; 0,74]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	29	15,93 (4,65)	8,03 (1,12)	-7,56 (1,12)	34	15,56 (4,69)	7,88 (1,03)	-7,72 (1,03)	0,15 [-2,84; 3,14] p=0,9202	0,03 [-0,47; 0,52]
Europa	52	15,51 (3,92)	10,53 (0,84)	-5,07 (0,84)	47	16,27 (3,30)	10,73 (0,88)	-4,87 (0,88)	-0,21 [-2,58; 2,17] p=0,8646	-0,03 [-0,43; 0,36]
Südamerika	23	14,76 (4,42)	9,47 (1,26)	-6,13 (1,26)	27	14,63 (3,85)	8,93 (1,17)	-6,67 (1,17)	0,54 [-2,81; 3,89] p=0,7518	0,09 [-0,47; 0,64]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	15,02 (4,24)	9,95 (0,88)	-5,34 (0,87)	52	14,83 (4,49)	9,40 (0,92)	-5,76 (0,91)	0,42 [-1,94; 2,77] p=0,7267	0,06 [-0,31; 0,44]
> Median	46	16,00 (4,17)	9,71 (0,99)	-6,93 (0,98)	56	16,35 (3,28)	9,97 (0,88)	-6,24 (0,86)	-0,69 [-3,16; 1,77] p=0,5808	-0,10 [-0,49; 0,29]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	41	14,77 (4,86)	NA (NA)	NA (NA)	42	15,07 (4,31)	NA (NA)	NA (NA)	0,40 [-2,13; 2,93] p=0,7536	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	63	15,88 (3,74)	NA (NA)	NA (NA)	66	16,00 (3,69)	NA (NA)	NA (NA)	-0,23 [-2,26; 1,80] p=0,8202	NA [NA; NA]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	73	15,64 (4,32)	10,13 (0,71)	-5,47 (0,71)	69	16,17 (3,50)	9,39 (0,73)	-6,21 (0,73)	0,73 [-1,24; 2,70] p=0,4632	0,12 [-0,21; 0,45]
nein	31	15,06 (4,02)	8,50 (1,10)	-7,10 (1,10)	39	14,70 (4,54)	10,05 (0,99)	-5,55 (0,99)	-1,55 [-4,40; 1,30] p=0,2843	-0,25 [-0,72; 0,22]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	33	15,67 (4,08)	9,93 (1,09)	-5,67 (1,09)	23	14,79 (4,55)	9,63 (1,30)	-5,97 (1,30)	0,30 [-2,95; 3,55] p=0,8565	0,05 [-0,48; 0,58]
nein	71	15,36 (4,30)	9,52 (0,73)	-6,08 (0,73)	85	15,88 (3,76)	9,64 (0,68)	-5,96 (0,68)	-0,12 [-2,03; 1,79] p=0,8998	-0,02 [-0,34; 0,30]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-411: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	77/115 (67,0%)	0,26 [0,26; 0,30]	78/115 (67,8%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,07 [0,61; 1,89] p=0,8053	1,02 [0,85; 1,24] p=0,8066	1,60% [-11,50%; 14,80%] p=0,8072	1,08 [0,79; 1,49] p=0,6236
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1365								
männlich	26/45 (57,8%)	0,66 [0,26; 0,85]	34/47 (72,3%)	0,26 [0,26; 0,79]	0,73 [0,26; 2,02] p=0,5191	0,88 [0,59; 1,33] p=0,5529	-8,30% [-35,10%; 18,40%] p=0,5415	0,77 [0,46; 1,28] p=0,3111
weiblich	51/70 (72,9%)	0,26 [0,26; 0,30]	44/68 (64,7%)	0,26 [0,26; 0,79]	1,83 [0,77; 4,35] p=0,1496	1,20 [0,93; 1,56] p=0,1659	13,30% [-4,90%; 31,50%] p=0,1517	1,36 [0,90; 2,04] p=0,1409
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6979								
18-34 Jahre	27/37 (73,0%)	0,26 [0,26; 0,76]	26/41 (63,4%)	0,76 [0,26; 0,82]	1,96 [0,53; 7,28] p=0,3507	1,19 [0,84; 1,68] p=0,3363	12,20% [-11,70%; 36,20%] p=0,3171	1,29 [0,75; 2,21] p=0,3537
35-54 Jahre	39/59 (66,1%)	0,26 [0,26; 0,79]	36/52 (69,2%)	0,26 [NA; NA]	0,83 [0,33; 2,09] p=0,6781	0,94 [0,67; 1,31] p=0,6974	-4,30% [-25,20%; 16,60%] p=0,6885	0,90 [0,57; 1,42] p=0,6480
55+ Jahre	11/19 (57,9%)	0,30 [0,23; NA]	16/22 (72,7%)	0,26 [0,26; 0,85]	NA [NA; NA] p=0,0719	1,75 [0,99; 3,08] p=0,0525	42,90% [9,40%; 76,30%] p=0,0121	1,02 [0,47; 2,22] p=0,9676
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5299								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	22/30 (73,3%)	0,26 [0,23; 0,26]	25/37 (67,6%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,36 [0,47; 3,99] p=0,5522	1,11 [0,77; 1,58] p=0,5816	7,10% [-17,40%; 31,60%] p=0,5701	1,48 [0,83; 2,63] p=0,1782
Europa	38/60 (63,3%)	0,30 [0,26; 0,79]	33/50 (66,0%)	0,30 [0,26; 0,82]	1,10 [0,49; 2,47] p=0,8161	1,04 [0,78; 1,38] p=0,8128	2,30% [-16,90%; 21,50%] p=0,8156	1,13 [0,70; 1,83] p=0,6045
Südamerika	17/25 (68,0%)	0,28 [0,23; 0,85]	20/28 (71,4%)	0,26 [0,26; 0,76]	0,77 [0,24; 2,48] p=0,6599	0,92 [0,64; 1,33] p=0,6527	-6,00% [-32,30%; 20,30%] p=0,6545	0,83 [0,43; 1,59] p=0,5747
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5539								
\leq Median	40/63 (63,5%)	0,30 [0,26; 0,82]	34/53 (64,2%)	0,30 [0,26; 0,82]	0,81 [0,34; 1,96] p=0,6477	0,93 [0,71; 1,23] p=0,6258	-4,60% [-23,90%; 14,70%] p=0,6384	1,02 [0,65; 1,62] p=0,9173
$>$ Median	37/51 (72,5%)	0,26 [0,26; 0,30]	44/60 (73,3%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,09 [0,47; 2,56] p=0,8296	1,03 [0,77; 1,39] p=0,8358	2,20% [-19,20%; 23,70%] p=0,8383	1,27 [0,81; 1,99] p=0,2990
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7152								
AD Mono	28/45 (62,2%)	0,30 [0,26; 0,82]	26/44 (59,1%)	0,28 [0,26; 0,82]	1,27 [0,56; 2,90] p=0,5612	1,11 [0,77; 1,61] p=0,5627	6,80% [-16,40%; 30,00%] p=0,5652	1,16 [0,68; 1,98] p=0,5819
AD plus Augmentationstherapie	49/70 (70,0%)	0,26 [0,26; 0,30]	52/71 (73,2%)	0,26 [0,26; 0,30]	0,92 [0,43; 2,00] p=0,8365	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8380	-1,60% [-17,20%; 14,00%] p=0,8377	1,07 [0,72; 1,58] p=0,7492
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4961								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	51/78 (65,4%)	0,30 [0,26; 0,79]	51/72 (70,8%)	0,26 [0,26; 0,30]	0,93 [0,43; 2,00] p=0,8453	0,98 [0,77; 1,24] p=0,8407	-1,70% [-18,50%; 15,10%] p=0,8457	0,98 [0,66; 1,45] p=0,9196
nein	26/36 (72,2%)	0,26 [0,26; 0,30]	27/41 (65,9%)	0,26 [0,26; 0,79]	6,93 [1,04; 46,11] p=0,0122	1,81 [1,13; 2,90] p=0,0131	41,70% [14,20%; 69,10%] p=0,0029	1,33 [0,77; 2,29] p=0,3005
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5382								
ja	23/36 (63,9%)	0,38 [0,26; 0,82]	16/25 (64,0%)	0,26 [0,26; 0,89]	1,42 [0,34; 5,88] p=0,6274	1,15 [0,66; 1,99] p=0,6269	9,00% [-27,60%; 45,60%] p=0,6294	0,94 [0,49; 1,81] p=0,8653
nein	54/79 (68,4%)	0,26 [0,26; 0,30]	62/90 (68,9%)	0,26 [0,26; 0,79]	1,23 [0,61; 2,50] p=0,5488	1,07 [0,86; 1,34] p=0,5437	4,90% [-11,60%; 21,40%] p=0,5571	1,19 [0,82; 1,71] p=0,3617

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-412: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	88/115 (76,5%)	0,26 [0,26; 0,30]	85/115 (73,9%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,33 [0,69; 2,55] p=0,3892	1,07 [0,92; 1,24] p=0,3992	5,00% [-6,40%; 16,30%] p=0,3935	1,16 [0,86; 1,57] p=0,3291
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0878								
männlich	31/45 (68,9%)	0,66 [0,26; 0,89]	36/47 (76,6%)	0,26 [0,26; 0,79]	0,89 [0,24; 3,33] p=0,8635	0,98 [0,75; 1,27] p=0,8632	-1,80% [-22,60%; 19,10%] p=0,8667	0,81 [0,50; 1,31] p=0,3837
weiblich	57/70 (81,4%)	0,26 [0,26; 0,30]	49/68 (72,1%)	0,26 [0,26; 0,79]	1,81 [0,70; 4,67] p=0,1992	1,15 [0,92; 1,44] p=0,2211	10,80% [-5,80%; 27,50%] p=0,2020	1,48 [1,00; 2,18] p=0,0508
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4884								
18-34 Jahre	31/37 (83,8%)	0,26 [0,26; 0,76]	29/41 (70,7%)	0,76 [0,26; 0,82]	3,73 [0,71; 19,43] p=0,1456	1,23 [0,93; 1,62] p=0,1415	16,30% [-3,70%; 36,30%] p=0,1098	1,50 [0,89; 2,53] p=0,1245
35-54 Jahre	42/59 (71,2%)	0,26 [0,26; 0,79]	38/52 (73,1%)	0,26 [NA; NA]	1,02 [0,38; 2,74] p=0,9727	1,00 [0,75; 1,34] p=0,9737	0,30% [-19,10%; 19,80%] p=0,9731	0,92 [0,59; 1,43] p=0,7181
55+ Jahre	15/19 (78,9%)	0,30 [0,23; 1,41]	18/22 (81,8%)	0,26 [0,26; 0,85]	NA [NA; NA] p=0,0896	1,50 [0,94; 2,40] p=0,0918	33,30% [1,90%; 64,80%] p=0,0376	1,08 [0,55; 2,15] p=0,8174
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4516								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	23/30 (76,7%)	0,26 [0,23; 0,26]	25/37 (67,6%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,73 [0,55; 5,43] p=0,3274	1,17 [0,84; 1,62] p=0,3582	11,20% [-11,90%; 34,30%] p=0,3407	1,56 [0,89; 2,76] p=0,1229
Europa	44/60 (73,3%)	0,30 [0,26; 0,79]	38/50 (76,0%)	0,30 [0,26; 0,82]	1,08 [0,41; 2,83] p=0,8823	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8833	1,20% [-14,90%; 17,30%] p=0,8826	1,11 [0,72; 1,73] p=0,6304
Südamerika	21/25 (84,0%)	0,28 [0,23; 0,85]	22/28 (78,6%)	0,26 [0,26; 0,76]	1,39 [0,34; 5,65] p=0,6542	1,06 [0,81; 1,40] p=0,6494	5,10% [-16,80%; 27,00%] p=0,6484	0,99 [0,54; 1,84] p=0,9797
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7305								
\leq Median	48/63 (76,2%)	0,30 [0,26; 0,82]	38/53 (71,7%)	0,30 [0,26; 0,82]	1,08 [0,39; 3,00] p=0,8826	1,02 [0,82; 1,26] p=0,8785	1,30% [-15,30%; 17,90%] p=0,8817	1,16 [0,75; 1,79] p=0,4990
$>$ Median	40/51 (78,4%)	0,26 [0,26; 0,30]	47/60 (78,3%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,19 [0,44; 3,25] p=0,7236	1,04 [0,83; 1,31] p=0,7254	3,20% [-15,00%; 21,30%] p=0,7314	1,25 [0,82; 1,92] p=0,3056
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7057								
AD Mono	33/45 (73,3%)	0,30 [0,26; 0,82]	31/44 (70,5%)	0,28 [0,26; 1,48]	1,48 [0,55; 3,96] p=0,4363	1,11 [0,85; 1,45] p=0,4268	7,80% [-11,60%; 27,20%] p=0,4309	1,28 [0,78; 2,12] p=0,3292
AD plus Augmentationstherapie	55/70 (78,6%)	0,26 [0,26; 0,30]	54/71 (76,1%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,22 [0,51; 2,91] p=0,6488	1,04 [0,86; 1,25] p=0,6660	3,20% [-10,80%; 17,10%] p=0,6568	1,09 [0,75; 1,59] p=0,6520
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6608								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	60/78 (76,9%)	0,30 [0,26; 0,79]	54/72 (75,0%)	0,26 [0,26; 0,30]	1,30 [0,54; 3,12] p=0,5579	1,06 [0,87; 1,29] p=0,5513	4,50% [-10,30%; 19,30%] p=0,5544	1,10 [0,76; 1,60] p=0,5967
nein	28/36 (77,8%)	0,26 [0,26; 0,30]	31/41 (75,6%)	0,26 [0,26; 0,79]	4,58 [0,66; 31,49] p=0,0732	1,37 [0,99; 1,91] p=0,0610	25,10% [-0,50%; 50,80%] p=0,0550	1,30 [0,78; 2,19] p=0,3159
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5663								
ja	29/36 (80,6%)	0,38 [0,26; 0,85]	18/25 (72,0%)	0,26 [0,26; 1,48]	1,63 [0,35; 7,67] p=0,5198	1,16 [0,73; 1,82] p=0,5334	10,80% [-23,20%; 44,80%] p=0,5329	0,99 [0,54; 1,79] p=0,9625
nein	59/79 (74,7%)	0,26 [0,26; 0,30]	67/90 (74,4%)	0,26 [0,26; 0,79]	1,35 [0,61; 3,01] p=0,4437	1,08 [0,89; 1,29] p=0,4404	5,60% [-9,00%; 20,20%] p=0,4537	1,24 [0,87; 1,76] p=0,2420

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-413: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	4/115 (3,5%)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,15; 1,91] p=0,3386	0,56 [0,17; 1,86] p=0,3408	-3,00% [-9,00%; 3,10%] p=0,3358	0,60 [0,18; 2,05] p=0,4170

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-414: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	5/115 (4,3%)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,24; 2,38] p=0,6203	0,76 [0,26; 2,22] p=0,6183	-1,60% [-8,10%; 4,90%] p=0,6291	0,75 [0,24; 2,35] p=0,6161
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9908								
ja	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,1336	NA [NA; NA] NA	-13,50% [-31,10%; 4,10%] p=0,1327	NA [NA; NA] p=0,9977
nein	5/79 (6,3%)	NA [NA; NA]	5/90 (5,6%)	NA [NA; NA]	1,79 [0,48; 6,69] p=0,3668	1,70 [0,55; 5,31] p=0,3584	4,00% [-5,00%; 12,90%] p=0,3884	1,23 [0,35; 4,23] p=0,7476

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-415: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	85	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,01 (0,13)	88	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,77 (0,13)	-0,24 [-0,58; 0,10] p=0,1656	-0,20 [-0,50; 0,10]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	31	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; -1,00]	-3,42 (0,22)	38	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,08 (0,21)	-0,35 [-0,97; 0,28] p=0,2693	-0,27 [-0,75; 0,21]
weiblich	54	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,71 (0,19)	50	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,58 (0,18)	-0,13 [-0,62; 0,35] p=0,5909	-0,10 [-0,48; 0,29]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	27	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,74 (0,25)	29	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,75 (0,25)	0,02 [-0,72; 0,75] p=0,9659	0,01 [-0,51; 0,54]
35-54 Jahre	43	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; -1,00]	-3,44 (0,20)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,72 (0,20)	-0,72 [-1,24; - 0,19] p=0,0081	-0,55 [-0,99; -0,12]
55+ Jahre	15	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,70 (0,39)	19	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-2,76 (0,29)	-0,94 [-2,05; 0,16] p=0,0879	-0,67 [-1,36; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	22	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,88 (0,27)	28	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,70 (0,24)	-0,18 [-0,91; 0,54] p=0,6168	-0,14 [-0,70; 0,42]
Europa	42	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,45 (0,15)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 4,00]	-3,01 (0,15)	-0,44 [-0,85; - 0,04] p=0,0330	-0,46 [-0,90; -0,02]
Südamerika	21	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,78 (0,25)	20	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,75 (0,26)	-0,04 [-0,75; 0,68] p=0,9172	-0,03 [-0,64; 0,58]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	50	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,65 (0,22)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,56 (0,24)	-0,09 [-0,69; 0,51] p=0,7674	-0,06 [-0,47; 0,36]
> Median	35	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; -2,00]	-3,55 (0,26)	48	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-3,06 (0,21)	-0,49 [-1,13; 0,14] p=0,1260	-0,33 [-0,76; 0,11]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	31	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,03 (0,22)	35	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,76 (0,21)	-0,27 [-0,86; 0,33] p=0,3687	-0,21 [-0,70; 0,27]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	54	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,99 (0,16)	53	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,71 (0,16)	-0,29 [-0,73; 0,15] p=0,1972	-0,24 [-0,62; 0,14]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	58	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,87 (0,17)	60	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,63 (0,17)	-0,24 [-0,71; 0,22] p=0,2985	-0,19 [-0,55; 0,18]
nein	27	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,14 (0,18)	28	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-3,15 (0,19)	0,01 [-0,53; 0,54] p=0,9742	0,01 [-0,52; 0,54]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,74 (0,35)	20	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 4,00]	-2,53 (0,39)	-0,21 [-1,33; 0,90] p=0,6984	-0,11 [-0,68; 0,45]
nein	55	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,13 (0,14)	68	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,81 (0,13)	-0,32 [-0,69; 0,05] p=0,0903	-0,30 [-0,65; 0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-416: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	80	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,06 (0,13)	86	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,78 (0,13)	-0,28 [-0,60; 0,05] p=0,0915	-0,24 [-0,54; 0,07]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	28	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,20 (0,20)	37	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-2,81 (0,19)	-0,39 [-0,94; 0,16] p=0,1610	-0,35 [-0,84; 0,15]
weiblich	52	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,04 (0,17)	49	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,67 (0,16)	-0,37 [-0,79; 0,05] p=0,0853	-0,31 [-0,70; 0,08]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	24	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-2,75 (0,24)	28	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,62 (0,23)	-0,13 [-0,82; 0,55] p=0,6983	-0,11 [-0,65; 0,44]
35-54 Jahre	41	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,44 (0,18)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,90 (0,18)	-0,54 [-0,98; - 0,09] p=0,0189	-0,47 [-0,91; -0,02]
55+ Jahre	15	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-3,01 (0,42)	18	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; -1,00]	-3,36 (0,30)	0,34 [-0,74; 1,43] p=0,5099	0,23 [-0,45; 0,92]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,27 (0,32)	24	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; -1,00]	-2,91 (0,26)	-0,36 [-1,20; 0,48] p=0,3871	-0,27 [-0,90; 0,35]
Europa	40	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,06 (0,17)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,98 (0,17)	-0,08 [-0,55; 0,39] p=0,7430	-0,07 [-0,51; 0,37]
Südamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; -1,00]	-3,47 (0,21)	23	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,11 (0,22)	-0,36 [-0,95; 0,22] p=0,2209	-0,34 [-0,93; 0,24]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,74 (0,22)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,62 (0,23)	-0,12 [-0,69; 0,45] p=0,6828	-0,08 [-0,50; 0,34]
> Median	32	4,00 [2,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-3,83 (0,25)	46	4,00 [1,00; 6,00]	-3,50 [-6,00; 2,00]	-3,14 (0,20)	-0,68 [-1,28; - 0,09] p=0,0244	-0,49 [-0,95; -0,03]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	29	4,00 [2,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-3,29 (0,18)	31	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,76 (0,17)	-0,53 [-1,01; - 0,04] p=0,0343	-0,54 [-1,06; -0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	51	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,11 (0,17)	55	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,79 (0,16)	-0,32 [-0,76; 0,11] p=0,1410	-0,26 [-0,65; 0,12]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	55	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,02 (0,17)	56	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,67 (0,17)	-0,35 [-0,82; 0,11] p=0,1326	-0,27 [-0,65; 0,10]
nein	25	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,44 (0,21)	30	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,15 (0,19)	-0,29 [-0,86; 0,29] p=0,3153	-0,27 [-0,80; 0,26]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,14 (0,25)	18	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,31 (0,27)	-0,83 [-1,55; - 0,10] p=0,0276	-0,65 [-1,26; -0,04]
nein	52	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,02 (0,14)	68	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,76 (0,13)	-0,25 [-0,60; 0,09] p=0,1459	-0,24 [-0,61; 0,12]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-417: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	112	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,45 (0,12)	112	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,89 (0,12)	-0,56 [-0,87; - 0,25] p=0,0005	-0,45 [-0,71; -0,18]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,51 (0,21)	46	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,22)	-0,38 [-0,97; 0,22] p=0,2099	-0,26 [-0,68; 0,15]
weiblich	68	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,50 (0,17)	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,71 (0,17)	-0,79 [-1,23; - 0,34] p=0,0007	-0,57 [-0,91; -0,22]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,29 (0,25)	40	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,64 (0,23)	-0,65 [-1,30; 0,01] p=0,0525	-0,43 [-0,88; 0,02]
35-54 Jahre	57	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-1,42 (0,18)	50	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,87 (0,20)	-0,54 [-1,04; - 0,05] p=0,0327	-0,38 [-0,76; 0,00]
55+ Jahre	18	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,47)	22	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,20 (0,35)	-0,45 [-1,73; 0,84] p=0,4765	-0,24 [-0,87; 0,39]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	4,00 [2,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,53 (0,25)	37	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,92 (0,22)	-0,62 [-1,28; 0,04] p=0,0665	-0,46 [-0,96; 0,03]
Europa	59	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,47 (0,17)	48	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,79 (0,19)	-0,68 [-1,16; - 0,19] p=0,0071	-0,52 [-0,91; -0,13]
Südamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,35 (0,27)	27	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,82 (0,25)	-0,53 [-1,24; 0,17] p=0,1357	-0,40 [-0,95; 0,15]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	62	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,28 (0,19)	52	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,71 (0,19)	-0,57 [-1,05; - 0,08] p=0,0218	-0,39 [-0,76; -0,02]
> Median	50	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,73 (0,22)	60	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,04 (0,18)	-0,68 [-1,19; - 0,17] p=0,0091	-0,46 [-0,84; -0,08]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	43	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,52 (0,19)	43	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,11 (0,20)	-0,42 [-0,93; 0,10] p=0,1123	-0,32 [-0,74; 0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	69	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,43 (0,15)	69	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,83 (0,16)	-0,60 [-1,00; - 0,19] p=0,0041	-0,47 [-0,81; -0,13]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	76	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,27 (0,15)	71	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,16)	-0,38 [-0,80; 0,03] p=0,0714	-0,28 [-0,61; 0,04]
nein	36	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,80 (0,21)	41	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,19)	-0,94 [-1,49; - 0,38] p=0,0014	-0,75 [-1,21; -0,28]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	36	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-0,97 (0,28)	23	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,71 (0,35)	-0,26 [-1,18; 0,66] p=0,5682	-0,15 [-0,68; 0,37]
nein	76	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,55 (0,14)	89	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,14)	-0,67 [-1,04; - 0,29] p=0,0006	-0,52 [-0,83; -0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-418: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	108	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,43 (0,13)	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,26 (0,13)	-0,17 [-0,51; 0,17] p=0,3291	-0,13 [-0,39; 0,14]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,62 (0,23)	45	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,57 (0,24)	-0,04 [-0,72; 0,64] p=0,9002	-0,03 [-0,45; 0,39]
weiblich	65	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,39 (0,18)	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,21 (0,18)	-0,19 [-0,67; 0,29] p=0,4397	-0,13 [-0,47; 0,22]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	36	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,00 (0,27)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,09 (0,26)	0,09 [-0,65; 0,83] p=0,8055	0,05 [-0,40; 0,51]
35-54 Jahre	56	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,53 (0,20)	51	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,14 (0,22)	-0,38 [-0,92; 0,16] p=0,1629	-0,25 [-0,63; 0,13]
55+ Jahre	16	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,56 (0,38)	21	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,77 (0,30)	0,21 [-0,83; 1,25] p=0,6755	0,14 [-0,51; 0,79]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	4,00 [2,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,72 (0,30)	37	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,66 (0,26)	-0,06 [-0,86; 0,75] p=0,8849	-0,04 [-0,53; 0,45]
Europa	56	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,38 (0,18)	48	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,10 (0,19)	-0,28 [-0,79; 0,24] p=0,2892	-0,20 [-0,59; 0,18]
Südamerika	24	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,44 (0,31)	26	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,31)	-0,12 [-0,97; 0,72] p=0,7702	-0,08 [-0,63; 0,48]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	59	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,27 (0,21)	52	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,15 (0,21)	-0,12 [-0,66; 0,41] p=0,6462	-0,08 [-0,45; 0,29]
> Median	49	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-1,57 (0,23)	59	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,34 (0,20)	-0,23 [-0,78; 0,31] p=0,3931	-0,15 [-0,53; 0,23]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	42	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,23)	41	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,21 (0,24)	-0,30 [-0,91; 0,32] p=0,3374	-0,19 [-0,63; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,42 (0,16)	70	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,25 (0,17)	-0,17 [-0,61; 0,27] p=0,4502	-0,12 [-0,46; 0,21]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,31 (0,17)	71	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,11 (0,19)	-0,21 [-0,68; 0,27] p=0,3877	-0,14 [-0,46; 0,19]
nein	34	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,23)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,59 (0,20)	0,12 [-0,47; 0,71] p=0,6844	0,09 [-0,36; 0,55]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,43 (0,32)	23	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-0,94 (0,39)	-0,49 [-1,56; 0,58] p=0,3572	-0,26 [-0,78; 0,27]
nein	73	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,39 (0,16)	88	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,29 (0,15)	-0,10 [-0,52; 0,33] p=0,6535	-0,07 [-0,38; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-419: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	107	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,92 (0,15)	111	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,82 (0,15)	-0,09 [-0,48; 0,30] p=0,6388	-0,06 [-0,33; 0,21]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,03 (0,27)	45	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,01 (0,30)	-0,02 [-0,82; 0,78] p=0,9548	-0,01 [-0,43; 0,41]
weiblich	65	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,81 (0,21)	66	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,78 (0,20)	-0,03 [-0,56; 0,50] p=0,9160	-0,02 [-0,36; 0,33]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	34	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,82 (0,30)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,75 (0,27)	-0,07 [-0,86; 0,72] p=0,8633	-0,04 [-0,50; 0,42]
35-54 Jahre	56	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,00 (0,22)	50	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,65 (0,25)	-0,35 [-0,96; 0,26] p=0,2605	-0,20 [-0,58; 0,18]
55+ Jahre	17	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-2,39 (0,52)	21	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,85 (0,40)	-0,54 [-2,01; 0,93] p=0,4497	-0,27 [-0,91; 0,38]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,11 (0,29)	36	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,21 (0,26)	0,10 [-0,68; 0,88] p=0,7986	0,06 [-0,43; 0,56]
Europa	54	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,77 (0,20)	49	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,46 (0,21)	-0,31 [-0,87; 0,25] p=0,2775	-0,21 [-0,60; 0,18]
Südamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,94 (0,32)	26	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,97 (0,31)	0,03 [-0,83; 0,90] p=0,9366	0,02 [-0,53; 0,57]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,91 (0,25)	52	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,90 (0,25)	-0,01 [-0,64; 0,61] p=0,9728	-0,01 [-0,38; 0,37]
> Median	49	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,18 (0,25)	59	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,93 (0,22)	-0,24 [-0,83; 0,35] p=0,4209	-0,14 [-0,52; 0,24]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	41	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,86 (0,27)	43	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,63 (0,27)	-0,23 [-0,93; 0,48] p=0,5185	-0,13 [-0,56; 0,30]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	66	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,86 (0,18)	68	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,83 (0,19)	-0,03 [-0,52; 0,47] p=0,9165	-0,02 [-0,36; 0,32]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,74 (0,19)	71	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,71 (0,21)	-0,02 [-0,55; 0,51] p=0,9333	-0,01 [-0,34; 0,31]
nein	33	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,97 (0,24)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,87 (0,21)	-0,09 [-0,72; 0,53] p=0,7655	-0,07 [-0,53; 0,39]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,20 (0,35)	24	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,62 (0,42)	-0,57 [-1,72; 0,57] p=0,3174	-0,27 [-0,79; 0,25]
nein	72	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,82 (0,18)	87	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,81 (0,17)	-0,01 [-0,48; 0,46] p=0,9587	-0,01 [-0,32; 0,30]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-420: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,19 (0,15)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,22 (0,14)	0,03 [-0,35; 0,41] p=0,8903	0,02 [-0,26; 0,29]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	39	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,07 (0,24)	41	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,77 (0,28)	0,70 [-0,02; 1,42] p=0,0577	0,42 [-0,02; 0,86]
weiblich	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,24 (0,20)	64	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,90 (0,17)	-0,34 [-0,82; 0,15] p=0,1704	-0,23 [-0,58; 0,12]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	32	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,06 (0,29)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,91 (0,25)	-0,15 [-0,90; 0,59] p=0,6789	-0,09 [-0,56; 0,37]
35-54 Jahre	50	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,22 (0,22)	46	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,26 (0,24)	0,03 [-0,56; 0,63] p=0,9084	0,02 [-0,38; 0,42]
55+ Jahre	17	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-2,60 (0,47)	20	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,21 (0,38)	-0,39 [-1,77; 1,00] p=0,5618	-0,21 [-0,86; 0,44]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; -1,00]	-2,60 (0,26)	33	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,37 (0,23)	-0,23 [-0,93; 0,47] p=0,5133	-0,17 [-0,70; 0,35]
Europa	52	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,04 (0,21)	46	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,21 (0,22)	0,17 [-0,42; 0,76] p=0,5645	0,11 [-0,28; 0,51]
Südamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,14 (0,31)	26	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,76 (0,29)	-0,37 [-1,20; 0,46] p=0,3722	-0,25 [-0,81; 0,32]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	55	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,35 (0,22)	50	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,29 (0,21)	-0,06 [-0,60; 0,48] p=0,8297	-0,04 [-0,42; 0,35]
> Median	44	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,32 (0,27)	55	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,42 (0,23)	0,10 [-0,56; 0,75] p=0,7724	0,05 [-0,34; 0,45]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	38	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,23 (0,26)	41	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,31 (0,26)	0,07 [-0,61; 0,76] p=0,8273	0,05 [-0,40; 0,49]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	61	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,00 (0,18)	64	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,00 (0,18)	0,00 [-0,48; 0,49] p=0,9976	0,00 [-0,35; 0,35]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	68	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,02 (0,19)	67	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,12 (0,20)	0,10 [-0,42; 0,62] p=0,6938	0,06 [-0,27; 0,40]
nein	31	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,42 (0,28)	38	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,26 (0,23)	-0,16 [-0,88; 0,55] p=0,6498	-0,11 [-0,58; 0,37]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,18 (0,30)	23	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,10 (0,35)	-0,08 [-1,05; 0,88] p=0,8597	-0,05 [-0,58; 0,49]
nein	67	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,07 (0,18)	82	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,20 (0,17)	0,13 [-0,33; 0,58] p=0,5836	0,08 [-0,24; 0,41]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-421: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	95	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,59 (0,13)	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,30 (0,13)	-0,29 [-0,64; 0,06] p=0,1014	-0,23 [-0,51; 0,06]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,83 (0,23)	37	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,48 (0,25)	-0,36 [-1,04; 0,33] p=0,3015	-0,24 [-0,69; 0,22]
weiblich	58	4,00 [1,00; 6,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,25 (0,18)	62	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,12 (0,16)	-0,12 [-0,55; 0,31] p=0,5693	-0,10 [-0,45; 0,26]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	29	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,20 (0,27)	37	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,10 (0,23)	-0,10 [-0,83; 0,62] p=0,7754	-0,07 [-0,56; 0,42]
35-54 Jahre	51	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; -1,00]	-2,84 (0,19)	42	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,34 (0,22)	-0,50 [-1,01; 0,01] p=0,0524	-0,36 [-0,78; 0,05]
55+ Jahre	15	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,88 (0,48)	20	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,24 (0,37)	-0,63 [-2,01; 0,75] p=0,3427	-0,36 [-1,03; 0,32]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	21	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,74 (0,26)	31	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,50 (0,21)	-0,24 [-0,92; 0,44] p=0,4771	-0,20 [-0,76; 0,36]
Europa	52	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,65 (0,18)	45	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,38 (0,19)	-0,27 [-0,77; 0,24] p=0,3014	-0,20 [-0,60; 0,20]
Südamerika	22	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-2,56 (0,29)	23	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,05 (0,29)	-0,52 [-1,32; 0,29] p=0,2042	-0,37 [-0,96; 0,22]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	53	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,53 (0,21)	45	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,94 (0,22)	-0,59 [-1,14; - 0,03] p=0,0382	-0,39 [-0,79; 0,01]
> Median	42	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; -1,00]	-2,95 (0,26)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,69 (0,22)	-0,26 [-0,88; 0,36] p=0,4089	-0,16 [-0,56; 0,25]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	36	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,67 (0,21)	37	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,22)	-0,44 [-1,01; 0,13] p=0,1294	-0,33 [-0,80; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	59	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,38 (0,16)	62	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-2,09 (0,16)	-0,30 [-0,73; 0,14] p=0,1811	-0,24 [-0,59; 0,12]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,45 (0,16)	65	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 2,00]	-2,26 (0,17)	-0,19 [-0,64; 0,27] p=0,4111	-0,14 [-0,48; 0,21]
nein	29	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; -1,00]	-2,64 (0,27)	34	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,20 (0,24)	-0,44 [-1,17; 0,29] p=0,2318	-0,31 [-0,80; 0,19]
Veränderung des CGI-SS-R zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	33	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,44 (0,27)	23	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 2,00]	-1,76 (0,32)	-0,68 [-1,53; 0,17] p=0,1139	-0,43 [-0,97; 0,11]
nein	62	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,57 (0,15)	76	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,42 (0,15)	-0,15 [-0,55; 0,26] p=0,4798	-0,11 [-0,45; 0,22]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SS-R (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-422: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	69/115 (60,0%)	66/115 (57,4%)	1,11 [0,65; 1,90] p=0,6880	1,05 [0,83; 1,32] p=0,6997	2,70% [-11,10%; 16,60%] p=0,7002
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5796					
männlich	26/45 (57,8%)	28/47 (59,6%)	0,50 [0,19; 1,31] p=0,1234	0,69 [0,43; 1,12] p=0,1371	-22,60% [-51,70%; 6,50%] p=0,1279
weiblich	43/70 (61,4%)	38/68 (55,9%)	1,46 [0,61; 3,52] p=0,3888	1,13 [0,84; 1,51] p=0,4095	7,60% [-9,90%; 25,00%] p=0,3956
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5676					
18-34 Jahre	18/37 (48,6%)	20/41 (48,8%)	0,75 [0,25; 2,25] p=0,5945	0,86 [0,47; 1,59] p=0,6312	-7,50% [-36,20%; 21,20%] p=0,6096
35-54 Jahre	39/59 (66,1%)	30/52 (57,7%)	1,96 [0,75; 5,13] p=0,1522	1,28 [0,89; 1,85] p=0,1815	14,90% [-5,70%; 35,50%] p=0,1564
55+ Jahre	12/19 (63,2%)	16/22 (72,7%)	NA [NA; NA] NA	2,33 [1,07; 5,09] p=0,0334	57,10% [24,80%; 89,50%] p=0,0005
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8166					
Nordamerika	15/30 (50,0%)	17/37 (45,9%)	1,29 [0,50; 3,35] p=0,5832	1,17 [0,64; 2,12] p=0,6116	7,30% [-20,30%; 34,90%] p=0,6030
Europa	39/60 (65,0%)	34/50 (68,0%)	0,95 [0,43; 2,10] p=0,8916	0,98 [0,73; 1,32] p=0,8954	-1,30% [-20,90%; 18,20%] p=0,8956

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	15/25 (60,0%)	15/28 (53,6%)	1,24 [0,41; 3,79] p=0,6949	1,09 [0,70; 1,71] p=0,6940	5,30% [-22,10%; 32,80%] p=0,7032
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8166					
≤ Median	38/63 (60,3%)	30/53 (56,6%)	0,84 [0,36; 1,99] p=0,6843	0,93 [0,66; 1,32] p=0,6924	-4,00% [-23,80%; 15,70%] p=0,6904
> Median	31/51 (60,8%)	36/60 (60,0%)	1,02 [0,44; 2,36] p=0,9614	1,01 [0,70; 1,46] p=0,9627	0,50% [-21,20%; 22,20%] p=0,9627
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6293					
AD Mono	25/45 (55,6%)	25/44 (56,8%)	0,87 [0,38; 2,01] p=0,7288	0,93 [0,62; 1,40] p=0,7414	-3,80% [-26,70%; 19,00%] p=0,7434
AD plus Augmentationstherapie	44/70 (62,9%)	41/71 (57,7%)	1,32 [0,66; 2,65] p=0,4251	1,12 [0,84; 1,49] p=0,4410	6,90% [-10,40%; 24,20%] p=0,4375
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6293					
ja	46/78 (59,0%)	43/72 (59,7%)	1,16 [0,54; 2,47] p=0,6991	1,06 [0,80; 1,41] p=0,6997	3,40% [-13,80%; 20,50%] p=0,7019
nein	23/36 (63,9%)	23/41 (56,1%)	5,23 [1,03; 26,56] p=0,0516	1,53 [1,04; 2,25] p=0,0311	29,70% [3,40%; 56,00%] p=0,0266
Ende der Suizidalität zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6142					
ja	23/36 (63,9%)	14/25 (56,0%)	2,29 [0,54; 9,65] p=0,2298	1,38 [0,77; 2,46] p=0,2761	22,10% [-14,60%; 58,70%] p=0,2376
nein	46/79 (58,2%)	52/90 (57,8%)	1,09 [0,56; 2,12] p=0,7793	1,04 [0,79; 1,37] p=0,7843	2,40% [-15,20%; 19,90%] p=0,7894

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-423: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	69/115 (60,0%)	66/115 (57,4%)	1,20 [0,68; 2,12] p=0,5146	1,07 [0,86; 1,34] p=0,5260	4,30% [-8,80%; 17,40%] p=0,5207
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0991					
männlich	24/45 (53,3%)	30/47 (63,8%)	1,06 [0,35; 3,22] p=0,9210	1,02 [0,70; 1,49] p=0,9239	1,20% [-23,40%; 25,70%] p=0,9243
weiblich	45/70 (64,3%)	36/68 (52,9%)	1,58 [0,70; 3,56] p=0,2439	1,20 [0,86; 1,66] p=0,2780	11,10% [-8,20%; 30,30%] p=0,2599
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6746					
18-34 Jahre	20/37 (54,1%)	20/41 (48,8%)	1,66 [0,51; 5,37] p=0,3971	1,25 [0,72; 2,17] p=0,4200	11,60% [-15,00%; 38,10%] p=0,3937
35-54 Jahre	37/59 (62,7%)	30/52 (57,7%)	1,32 [0,52; 3,39] p=0,5455	1,10 [0,80; 1,50] p=0,5514	6,20% [-14,50%; 26,90%] p=0,5572
55+ Jahre	12/19 (63,2%)	16/22 (72,7%)	1,25 [0,13; 12,39] p=0,8415	1,06 [0,56; 2,01] p=0,8527	4,80% [-43,30%; 52,90%] p=0,8462
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2280					
Nordamerika	14/30 (46,7%)	15/37 (40,5%)	1,57 [0,56; 4,39] p=0,4042	1,30 [0,70; 2,41] p=0,4021	11,40% [-14,30%; 37,20%] p=0,3840
Europa	33/60 (55,0%)	31/50 (62,0%)	0,80 [0,37; 1,76] p=0,5606	0,91 [0,65; 1,28] p=0,5895	-5,50% [-25,30%; 14,20%] p=0,5841

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	22/25 (88,0%)	20/28 (71,4%)	2,90 [0,62; 13,52] p=0,1841	1,21 [0,92; 1,59] p=0,1644	15,40% [-5,90%; 36,60%] p=0,1557
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2280					
≤ Median	39/63 (61,9%)	33/53 (62,3%)	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6650	0,94 [0,73; 1,22] p=0,6525	-3,90% [-21,50%; 13,60%] p=0,6601
> Median	30/51 (58,8%)	33/60 (55,0%)	1,27 [0,57; 2,83] p=0,5220	1,13 [0,74; 1,73] p=0,5602	7,00% [-15,90%; 29,80%] p=0,5500
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7357					
AD Mono	25/45 (55,6%)	22/44 (50,0%)	1,32 [0,55; 3,17] p=0,5145	1,14 [0,76; 1,73] p=0,5221	7,10% [-14,80%; 29,10%] p=0,5246
AD plus Augmentationstherapie	44/70 (62,9%)	44/71 (62,0%)	1,12 [0,53; 2,37] p=0,7622	1,04 [0,80; 1,35] p=0,7699	2,50% [-13,70%; 18,70%] p=0,7637
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7357					
ja	46/78 (59,0%)	40/72 (55,6%)	1,21 [0,56; 2,62] p=0,6244	1,07 [0,81; 1,42] p=0,6150	4,30% [-12,70%; 21,20%] p=0,6215
nein	23/36 (63,9%)	26/41 (63,4%)	3,29 [0,70; 15,36] p=0,1241	1,41 [0,91; 2,18] p=0,1285	22,50% [-4,50%; 49,50%] p=0,1020
Ende der Suizidalität zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0820					
ja	25/36 (69,4%)	12/25 (48,0%)	NA [NA; NA] NA	1,63 [1,09; 2,45] p=0,0181	38,70% [13,30%; 64,20%] p=0,0029
nein	44/79 (55,7%)	54/90 (60,0%)	1,00 [0,49; 2,01] p=0,9908	1,00 [0,76; 1,32] p=0,9911	-0,10% [-16,60%; 16,40%] p=0,9911

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-424: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	38/115 (33,0%)	20/115 (17,4%)	3,03 [1,35; 6,81] p=0,0072	1,85 [1,17; 2,93] p=0,0085	14,20% [4,40%; 24,10%] p=0,0047
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7802					
männlich	12/45 (26,7%)	7/47 (14,9%)	0,67 [0,09; 4,83] p=0,7129	0,80 [0,24; 2,70] p=0,7195	-3,00% [-17,10%; 11,20%] p=0,6800
weiblich	26/70 (37,1%)	13/68 (19,1%)	3,87 [1,20; 12,51] p=0,0105	2,25 [1,20; 4,24] p=0,0119	21,20% [5,80%; 36,50%] p=0,0069
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9995					
18-34 Jahre	12/37 (32,4%)	7/41 (17,1%)	2,23 [0,53; 9,35] p=0,2987	1,56 [0,69; 3,56] p=0,2888	12,20% [-9,50%; 34,00%] p=0,2703
35-54 Jahre	21/59 (35,6%)	10/52 (19,2%)	3,52 [1,15; 10,80] p=0,0180	2,21 [1,09; 4,49] p=0,0286	22,30% [4,10%; 40,40%] p=0,0162
55+ Jahre	5/19 (26,3%)	3/22 (13,6%)	3,00 [0,29; 31,47] p=0,3035	2,20 [0,52; 9,36] p=0,2857	28,60% [-23,80%; 80,90%] p=0,2845
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7218					
Nordamerika	9/30 (30,0%)	7/37 (18,9%)	1,88 [0,45; 7,84] p=0,4097	1,44 [0,63; 3,31] p=0,3896	8,50% [-10,50%; 27,50%] p=0,3821
Europa	22/60 (36,7%)	8/50 (16,0%)	9,43 [1,72; 51,61] p=0,0039	2,58 [1,29; 5,15] p=0,0071	21,30% [8,40%; 34,10%] p=0,0011

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	7/25 (28,0%)	5/28 (17,9%)	1,55 [0,39; 6,14] p=0,5273	1,35 [0,52; 3,47] p=0,5362	7,10% [-15,30%; 29,50%] p=0,5339
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6028					
≤ Median	21/63 (33,3%)	12/53 (22,6%)	2,16 [0,77; 6,07] p=0,1504	1,57 [0,86; 2,87] p=0,1458	13,10% [-3,70%; 29,90%] p=0,1275
> Median	17/51 (33,3%)	8/60 (13,3%)	4,54 [0,94; 21,96] p=0,0337	2,07 [0,97; 4,43] p=0,0604	15,60% [1,40%; 29,80%] p=0,0313
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3815					
AD Mono	12/45 (26,7%)	8/44 (18,2%)	1,71 [0,46; 6,38] p=0,4391	1,35 [0,64; 2,86] p=0,4285	6,00% [-8,70%; 20,70%] p=0,4261
AD plus Augmentationstherapie	26/70 (37,1%)	12/71 (16,9%)	4,20 [1,47; 12,02] p=0,0063	2,17 [1,21; 3,89] p=0,0091	19,50% [6,50%; 32,50%] p=0,0033
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6595					
ja	23/78 (29,5%)	13/72 (18,1%)	1,91 [0,79; 4,62] p=0,1355	1,55 [0,86; 2,79] p=0,1474	11,00% [-3,90%; 25,90%] p=0,1473
nein	15/36 (41,7%)	7/41 (17,1%)	NA [NA; NA] NA	2,98 [1,26; 7,07] p=0,0133	35,50% [14,50%; 56,50%] p=0,0009
Ende der Suizidalität zu Tag 1, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5779					
ja	9/36 (25,0%)	4/25 (16,0%)	0,82 [0,13; 5,08] p=0,8217	0,86 [0,24; 3,04] p=0,8185	-3,20% [-31,90%; 25,60%] p=0,8300
nein	29/79 (36,7%)	16/90 (17,8%)	4,29 [1,50; 12,21] p=0,0073	2,02 [1,22; 3,36] p=0,0067	18,40% [6,00%; 30,80%] p=0,0037

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-425: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	36/115 (31,3%)	35/115 (30,4%)	1,08 [0,56; 2,09] p=0,8081	1,05 [0,72; 1,51] p=0,8132	1,40% [-9,90%; 12,70%] p=0,8101
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7213					
männlich	14/45 (31,1%)	13/47 (27,7%)	0,95 [0,20; 4,43] p=0,9512	0,98 [0,46; 2,07] p=0,9499	-0,60% [-18,40%; 17,20%] p=0,9478
weiblich	22/70 (31,4%)	22/68 (32,4%)	1,14 [0,49; 2,67] p=0,7546	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7572	2,80% [-15,20%; 20,90%] p=0,7589
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2574					
18-34 Jahre	9/37 (24,3%)	10/41 (24,4%)	0,63 [0,14; 2,84] p=0,5413	0,80 [0,39; 1,66] p=0,5492	-6,80% [-28,20%; 14,60%] p=0,5329
35-54 Jahre	23/59 (39,0%)	16/52 (30,8%)	1,52 [0,55; 4,21] p=0,4254	1,28 [0,68; 2,41] p=0,4432	8,00% [-11,20%; 27,10%] p=0,4159
55+ Jahre	4/19 (21,1%)	9/22 (40,9%)	NA [NA; NA] p=0,1573	0,64 [0,26; 1,55] p=0,3214	-19,00% [-48,10%; 10,00%] p=0,1994
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7619					
Nordamerika	10/30 (33,3%)	13/37 (35,1%)	0,81 [0,23; 2,88] p=0,7341	0,90 [0,49; 1,67] p=0,7461	-3,40% [-24,10%; 17,30%] p=0,7452
Europa	18/60 (30,0%)	12/50 (24,0%)	1,53 [0,56; 4,16] p=0,3989	1,28 [0,70; 2,34] p=0,4147	6,80% [-8,90%; 22,60%] p=0,3963

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	8/25 (32,0%)	10/28 (35,7%)	0,83 [0,24; 2,89] p=0,7678	0,90 [0,43; 1,85] p=0,7686	-3,80% [-28,50%; 21,00%] p=0,7653
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7619					
≤ Median	18/63 (28,6%)	21/53 (39,6%)	0,94 [0,35; 2,55] p=0,9107	0,97 [0,57; 1,64] p=0,9117	-1,00% [-18,10%; 16,10%] p=0,9090
> Median	18/51 (35,3%)	14/60 (23,3%)	1,65 [0,58; 4,69] p=0,3113	1,36 [0,71; 2,59] p=0,3562	8,80% [-9,10%; 26,60%] p=0,3375
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9274					
AD Mono	14/45 (31,1%)	13/44 (29,5%)	1,10 [0,36; 3,35] p=0,8650	1,05 [0,61; 1,79] p=0,8655	1,50% [-15,70%; 18,70%] p=0,8650
AD plus Augmentationstherapie	22/70 (31,4%)	22/71 (31,0%)	1,07 [0,48; 2,43] p=0,8601	1,04 [0,63; 1,73] p=0,8655	1,30% [-13,50%; 16,20%] p=0,8624
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9274					
ja	25/78 (32,1%)	20/72 (27,8%)	1,47 [0,66; 3,30] p=0,3379	1,25 [0,78; 2,00] p=0,3471	7,90% [-8,30%; 24,10%] p=0,3407
nein	11/36 (30,6%)	15/41 (36,6%)	0,99 [0,18; 5,36] p=0,9876	1,00 [0,50; 1,99] p=0,9896	-0,20% [-24,10%; 23,80%] p=0,9885
Ende der Suizidalität zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9477					
ja	12/36 (33,3%)	8/25 (32,0%)	2,12 [0,45; 9,90] p=0,3564	1,50 [0,65; 3,44] p=0,3384	17,10% [-16,90%; 51,20%] p=0,3243
nein	24/79 (30,4%)	27/90 (30,0%)	0,88 [0,39; 2,00] p=0,7489	0,93 [0,59; 1,47] p=0,7601	-2,20% [-16,30%; 11,90%] p=0,7567

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-426: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	52/115 (45,2%)	51/115 (44,3%)	1,02 [0,56; 1,85] p=0,9566	1,01 [0,77; 1,32] p=0,9560	0,30% [-12,00%; 12,70%] p=0,9560
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6887					
männlich	18/45 (40,0%)	17/47 (36,2%)	1,42 [0,46; 4,36] p=0,5246	1,24 [0,62; 2,46] p=0,5456	7,70% [-16,90%; 32,30%] p=0,5376
weiblich	34/70 (48,6%)	34/68 (50,0%)	0,79 [0,34; 1,81] p=0,5745	0,90 [0,62; 1,30] p=0,5689	-5,30% [-23,70%; 13,00%] p=0,5694
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6434					
18-34 Jahre	15/37 (40,5%)	18/41 (43,9%)	0,87 [0,24; 3,10] p=0,8273	0,94 [0,53; 1,68] p=0,8369	-2,70% [-27,50%; 22,10%] p=0,8297
35-54 Jahre	30/59 (50,8%)	23/52 (44,2%)	1,12 [0,40; 3,13] p=0,8404	1,04 [0,68; 1,60] p=0,8425	2,00% [-16,80%; 20,80%] p=0,8337
55+ Jahre	7/19 (36,8%)	10/22 (45,5%)	1,50 [0,07; 32,41] p=0,8084	1,11 [0,47; 2,60] p=0,8084	4,80% [-31,30%; 40,90%] p=0,7959
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8013					
Nordamerika	14/30 (46,7%)	17/37 (45,9%)	0,79 [0,26; 2,37] p=0,6755	0,89 [0,52; 1,53] p=0,6774	-5,30% [-29,40%; 18,90%] p=0,6697
Europa	25/60 (41,7%)	18/50 (36,0%)	1,32 [0,52; 3,30] p=0,5631	1,14 [0,74; 1,73] p=0,5539	5,10% [-11,90%; 22,10%] p=0,5552

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	13/25 (52,0%)	16/28 (57,1%)	0,89 [0,27; 2,90] p=0,8483	0,95 [0,60; 1,53] p=0,8452	-2,60% [-28,60%; 23,50%] p=0,8471
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8013					
≤ Median	28/63 (44,4%)	30/53 (56,6%)	0,67 [0,27; 1,67] p=0,3996	0,84 [0,57; 1,24] p=0,3867	-8,30% [-26,90%; 10,40%] p=0,3832
> Median	24/51 (47,1%)	21/60 (35,0%)	1,52 [0,54; 4,29] p=0,4268	1,19 [0,78; 1,81] p=0,4230	7,30% [-10,60%; 25,20%] p=0,4254
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6194					
AD Mono	18/45 (40,0%)	19/44 (43,2%)	0,82 [0,31; 2,16] p=0,6969	0,91 [0,57; 1,45] p=0,6926	-4,00% [-23,80%; 15,90%] p=0,6943
AD plus Augmentationstherapie	34/70 (48,6%)	32/71 (45,1%)	1,16 [0,54; 2,51] p=0,7060	1,07 [0,76; 1,49] p=0,7023	3,10% [-12,60%; 18,80%] p=0,7006
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6194					
ja	35/78 (44,9%)	32/72 (44,4%)	0,87 [0,39; 1,94] p=0,7440	0,95 [0,68; 1,32] p=0,7393	-2,80% [-18,90%; 13,40%] p=0,7391
nein	17/36 (47,2%)	19/41 (46,3%)	2,22 [0,44; 11,23] p=0,3294	1,33 [0,75; 2,36] p=0,3255	13,70% [-12,20%; 39,60%] p=0,2991
Ende der Suizidalität zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9349					
ja	19/36 (52,8%)	13/25 (52,0%)	1,39 [0,31; 6,15] p=0,6454	1,14 [0,61; 2,13] p=0,6731	7,70% [-27,20%; 42,50%] p=0,6668
nein	33/79 (41,8%)	38/90 (42,2%)	0,99 [0,48; 2,05] p=0,9795	1,00 [0,70; 1,42] p=0,9788	-0,20% [-16,20%; 15,70%] p=0,9793

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-427: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	53/115 (46,1%)	54/115 (47,0%)	0,83 [0,46; 1,48] p=0,5132	0,91 [0,69; 1,20] p=0,5199	-4,20% [-16,90%; 8,50%] p=0,5208
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3149					
männlich	17/45 (37,8%)	22/47 (46,8%)	0,41 [0,11; 1,51] p=0,1623	0,66 [0,36; 1,22] p=0,1849	-16,10% [-38,10%; 6,00%] p=0,1527
weiblich	36/70 (51,4%)	32/68 (47,1%)	1,23 [0,55; 2,74] p=0,6094	1,10 [0,75; 1,62] p=0,6129	5,00% [-14,20%; 24,10%] p=0,6114
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8357					
18-34 Jahre	15/37 (40,5%)	19/41 (46,3%)	0,54 [0,15; 1,91] p=0,3366	0,77 [0,44; 1,33] p=0,3453	-12,90% [-38,40%; 12,60%] p=0,3204
35-54 Jahre	31/59 (52,5%)	26/52 (50,0%)	0,93 [0,38; 2,26] p=0,8716	0,97 [0,62; 1,50] p=0,8752	-1,80% [-23,50%; 20,00%] p=0,8742
55+ Jahre	7/19 (36,8%)	9/22 (40,9%)	NA [NA; NA] NA	2,75 [0,81; 9,30] p=0,1036	33,30% [-1,60%; 68,30%] p=0,0614
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6232					
Nordamerika	13/30 (43,3%)	16/37 (43,2%)	0,88 [0,31; 2,52] p=0,8106	0,93 [0,51; 1,71] p=0,8191	-3,00% [-28,10%; 22,20%] p=0,8168
Europa	27/60 (45,0%)	26/50 (52,0%)	0,58 [0,23; 1,44] p=0,2436	0,81 [0,56; 1,15] p=0,2347	-10,20% [-27,10%; 6,70%] p=0,2359

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	13/25 (52,0%)	12/28 (42,9%)	1,29 [0,43; 3,92] p=0,6368	1,14 [0,65; 2,01] p=0,6491	6,40% [-21,20%; 34,10%] p=0,6482
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6232					
≤ Median	31/63 (49,2%)	28/53 (52,8%)	0,50 [0,19; 1,31] p=0,1512	0,77 [0,55; 1,09] p=0,1410	-13,30% [-31,10%; 4,60%] p=0,1457
> Median	22/51 (43,1%)	26/60 (43,3%)	0,97 [0,42; 2,24] p=0,9455	0,98 [0,58; 1,65] p=0,9479	-0,70% [-22,50%; 21,00%] p=0,9482
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1674					
AD Mono	19/45 (42,2%)	24/44 (54,5%)	0,48 [0,19; 1,22] p=0,1039	0,70 [0,46; 1,08] p=0,1108	-17,10% [-37,80%; 3,60%] p=0,1060
AD plus Augmentationstherapie	34/70 (48,6%)	30/71 (42,3%)	1,22 [0,56; 2,62] p=0,6153	1,09 [0,76; 1,57] p=0,6212	4,00% [-11,70%; 19,80%] p=0,6174
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1674					
ja	33/78 (42,3%)	34/72 (47,2%)	0,73 [0,34; 1,57] p=0,4173	0,86 [0,60; 1,23] p=0,4078	-7,00% [-24,10%; 10,00%] p=0,4188
nein	20/36 (55,6%)	20/41 (48,8%)	3,58 [0,47; 26,95] p=0,1599	1,44 [0,89; 2,32] p=0,1383	18,10% [-5,70%; 41,90%] p=0,1363
Ende der Suizidalität zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9613					
ja	18/36 (50,0%)	13/25 (52,0%)	0,94 [0,21; 4,16] p=0,9405	0,98 [0,52; 1,84] p=0,9397	-1,40% [-36,40%; 33,60%] p=0,9397
nein	35/79 (44,3%)	41/90 (45,6%)	0,75 [0,36; 1,56] p=0,4419	0,87 [0,62; 1,23] p=0,4365	-6,30% [-22,20%; 9,60%] p=0,4406

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-428: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Ende der Suizidalität (CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/115 (53,9%)	58/115 (50,4%)	1,29 [0,72; 2,30] p=0,3931	1,11 [0,87; 1,41] p=0,4002	5,50% [-7,20%; 18,20%] p=0,3967
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3572					
männlich	24/45 (53,3%)	20/47 (42,6%)	1,05 [0,38; 2,88] p=0,9279	1,02 [0,60; 1,76] p=0,9306	1,20% [-25,90%; 28,30%] p=0,9314
weiblich	38/70 (54,3%)	38/68 (55,9%)	0,87 [0,36; 2,10] p=0,7558	0,95 [0,72; 1,27] p=0,7516	-2,80% [-20,10%; 14,50%] p=0,7508
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0514					
18-34 Jahre	16/37 (43,2%)	20/41 (48,8%)	0,39 [0,09; 1,73] p=0,2034	0,72 [0,42; 1,22] p=0,2217	-15,60% [-38,60%; 7,30%] p=0,1809
35-54 Jahre	40/59 (67,8%)	26/52 (50,0%)	4,99 [1,43; 17,43] p=0,0049	1,56 [1,10; 2,22] p=0,0127	26,70% [8,70%; 44,70%] p=0,0036
55+ Jahre	6/19 (31,6%)	12/22 (54,5%)	1,67 [0,14; 19,17] p=0,6949	1,22 [0,49; 3,08] p=0,6703	9,50% [-35,50%; 54,50%] p=0,6782
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9391					
Nordamerika	14/30 (46,7%)	15/37 (40,5%)	1,52 [0,53; 4,36] p=0,4190	1,27 [0,69; 2,33] p=0,4446	10,10% [-15,00%; 35,20%] p=0,4318
Europa	34/60 (56,7%)	28/50 (56,0%)	1,26 [0,55; 2,86] p=0,5834	1,10 [0,78; 1,54] p=0,5872	5,30% [-13,60%; 24,20%] p=0,5832

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	14/25 (56,0%)	15/28 (53,6%)	1,04 [0,27; 3,97] p=0,9586	1,01 [0,69; 1,48] p=0,9571	0,60% [-22,20%; 23,50%] p=0,9584
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9391					
≤ Median	35/63 (55,6%)	28/53 (52,8%)	1,15 [0,42; 3,15] p=0,7935	1,04 [0,76; 1,42] p=0,7904	2,30% [-14,50%; 19,00%] p=0,7914
> Median	27/51 (52,9%)	30/60 (50,0%)	1,28 [0,51; 3,19] p=0,6041	1,11 [0,74; 1,67] p=0,5987	5,40% [-14,60%; 25,30%] p=0,5964
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5748					
AD Mono	23/45 (51,1%)	23/44 (52,3%)	0,94 [0,38; 2,30] p=0,8879	0,97 [0,65; 1,46] p=0,8904	-1,50% [-22,90%; 19,90%] p=0,8913
AD plus Augmentationstherapie	39/70 (55,7%)	35/71 (49,3%)	1,62 [0,75; 3,54] p=0,2214	1,20 [0,89; 1,63] p=0,2261	9,90% [-5,80%; 25,60%] p=0,2144
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5748					
ja	41/78 (52,6%)	37/72 (51,4%)	1,08 [0,51; 2,30] p=0,8375	1,03 [0,78; 1,36] p=0,8306	1,80% [-15,40%; 18,90%] p=0,8387
nein	21/36 (58,3%)	21/41 (51,2%)	5,63 [0,58; 54,55] p=0,0904	1,51 [0,97; 2,36] p=0,0652	24,40% [1,40%; 47,50%] p=0,0376
Ende der Suizidalität zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5262					
ja	21/36 (58,3%)	12/25 (48,0%)	1,59 [0,38; 6,67] p=0,4994	1,19 [0,69; 2,06] p=0,5334	11,70% [-24,50%; 47,90%] p=0,5260
nein	41/79 (51,9%)	46/90 (51,1%)	1,04 [0,52; 2,07] p=0,9097	1,02 [0,75; 1,38] p=0,9090	1,00% [-15,90%; 17,90%] p=0,9117

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-429: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ende der Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	92/115 (80,0%)	0,13 [0,07; 0,23]	93/115 (80,9%)	0,16 [0,13; 0,33]	1,20 [0,90; 1,60] p=0,2192
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8933					
männlich	33/45 (73,3%)	0,26 [0,07; 0,33]	37/47 (78,7%)	0,23 [0,10; 0,49]	1,14 [0,71; 1,83] p=0,5755
weiblich	59/70 (84,3%)	0,10 [0,07; 0,16]	56/68 (82,4%)	0,13 [0,10; 0,33]	1,20 [0,83; 1,74] p=0,3222
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4935					
18-34 Jahre	29/37 (78,4%)	0,23 [0,07; 0,39]	31/41 (75,6%)	0,26 [0,13; 0,46]	1,11 [0,67; 1,84] p=0,6878
35-54 Jahre	48/59 (81,4%)	0,10 [0,07; 0,16]	41/52 (78,8%)	0,23 [0,07; 0,33]	1,43 [0,94; 2,18] p=0,0963
55+ Jahre	15/19 (78,9%)	0,13 [0,03; 0,46]	21/22 (95,5%)	0,13 [0,07; 0,33]	0,86 [0,44; 1,69] p=0,6705
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6968					
Nordamerika	24/30 (80,0%)	0,13 [0,07; 0,33]	26/37 (70,3%)	0,26 [0,07; 0,39]	1,29 [0,74; 2,24] p=0,3734
Europa	49/60 (81,7%)	0,13 [0,03; 0,26]	43/50 (86,0%)	0,23 [0,13; 0,33]	1,33 [0,88; 2,02] p=0,1722

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Südamerika	19/25 (76,0%)	0,10 [0,07; 0,26]	24/28 (85,7%)	0,13 [0,07; 0,39]	0,92 [0,51; 1,69] p=0,7944
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6673					
≤ Median	51/63 (81,0%)	0,13 [0,07; 0,23]	46/53 (86,8%)	0,13 [0,07; 0,23]	1,01 [0,68; 1,50] p=0,9781
> Median	41/51 (80,4%)	0,13 [0,07; 0,39]	47/60 (78,3%)	0,33 [0,13; 0,39]	1,35 [0,89; 2,06] p=0,1621
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,1070					
AD Mono	34/45 (75,6%)	0,26 [0,07; 0,36]	37/44 (84,1%)	0,16 [0,10; 0,33]	0,87 [0,54; 1,39] p=0,5509
AD plus Augmentationstherapie	58/70 (82,9%)	0,10 [0,07; 0,16]	56/71 (78,9%)	0,26 [0,10; 0,36]	1,46 [1,01; 2,11] p=0,0454
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7458					
ja	61/78 (78,2%)	0,13 [0,07; 0,26]	59/72 (81,9%)	0,23 [0,13; 0,33]	1,11 [0,78; 1,59] p=0,5665
nein	31/36 (86,1%)	0,13 [0,03; 0,26]	34/41 (82,9%)	0,13 [0,07; 0,36]	1,45 [0,89; 2,37] p=0,1402
Zeit bis zum Ende der Suizidalität (bis zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7029					
ja	28/36 (77,8%)	0,12 [0,07; 0,26]	21/25 (84,0%)	0,16 [0,07; 0,39]	1,09 [0,62; 1,93] p=0,7615
nein	64/79 (81,0%)	0,13 [0,07; 0,26]	72/90 (80,0%)	0,23 [0,13; 0,33]	1,25 [0,89; 1,75] p=0,1988

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-430: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ende der Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	103/115 (89,6%)	0,13 [0,07; 0,20]	101/115 (87,8%)	0,16 [0,10; 0,26]	1,22 [0,93; 1,61] p=0,1555
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7428					
männlich	37/45 (82,2%)	0,26 [0,07; 0,33]	42/47 (89,4%)	0,23 [0,10; 0,49]	1,11 [0,71; 1,74] p=0,6390
weiblich	66/70 (94,3%)	0,10 [0,03; 0,16]	59/68 (86,8%)	0,13 [0,10; 0,26]	1,26 [0,88; 1,79] p=0,2044
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4702					
18-34 Jahre	33/37 (89,2%)	0,23 [0,07; 0,39]	34/41 (82,9%)	0,20 [0,13; 0,46]	1,10 [0,68; 1,79] p=0,6826
35-54 Jahre	53/59 (89,8%)	0,10 [0,07; 0,16]	45/52 (86,5%)	0,23 [0,07; 0,33]	1,49 [0,99; 2,23] p=0,0542
55+ Jahre	17/19 (89,5%)	0,13 [0,03; 0,46]	22/22 (100,0%)	0,12 [0,07; 0,33]	0,90 [0,47; 1,70] p=0,7340
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6209					
Nordamerika	28/30 (93,3%)	0,13 [0,07; 0,33]	29/37 (78,4%)	0,16 [0,07; 0,39]	1,36 [0,81; 2,29] p=0,2490
Europa	51/60 (85,0%)	0,13 [0,03; 0,26]	46/50 (92,0%)	0,23 [0,10; 0,33]	1,37 [0,91; 2,06] p=0,1343

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Südamerika	24/25 (96,0%)	0,10 [0,07; 0,26]	26/28 (92,9%)	0,13 [0,07; 0,39]	0,92 [0,52; 1,62] p=0,7675
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3339					
≤ Median	58/63 (92,1%)	0,13 [0,07; 0,23]	48/53 (90,6%)	0,10 [0,07; 0,23]	1,04 [0,71; 1,53] p=0,8336
> Median	45/51 (88,2%)	0,13 [0,07; 0,30]	53/60 (88,3%)	0,26 [0,13; 0,39]	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0528
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3223					
AD Mono	40/45 (88,9%)	0,20 [0,07; 0,33]	37/44 (84,1%)	0,16 [0,10; 0,33]	1,01 [0,65; 1,58] p=0,9574
AD plus Augmentationstherapie	63/70 (90,0%)	0,10 [0,03; 0,13]	64/71 (90,1%)	0,20 [0,10; 0,36]	1,37 [0,96; 1,94] p=0,0820
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4357					
ja	71/78 (91,0%)	0,13 [0,07; 0,26]	64/72 (88,9%)	0,23 [0,13; 0,33]	1,14 [0,81; 1,61] p=0,4358
nein	32/36 (88,9%)	0,13 [0,03; 0,26]	37/41 (90,2%)	0,13 [0,07; 0,33]	1,45 [0,89; 2,37] p=0,1322
Zeit bis zum Ende der Suizidalität, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6575					
ja	34/36 (94,4%)	0,12 [0,07; 0,20]	22/25 (88,0%)	0,16 [0,07; 0,39]	1,07 [0,61; 1,86] p=0,8160
nein	69/79 (87,3%)	0,13 [0,07; 0,26]	79/90 (87,8%)	0,16 [0,10; 0,26]	1,26 [0,91; 1,74] p=0,1644

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-431: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	85	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,03 (0,12)	88	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,67 (0,12)	-0,36 [-0,68; - 0,04] p=0,0294	-0,32 [-0,62; -0,02]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	31	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,24 (0,22)	38	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,98 (0,21)	-0,26 [-0,89; 0,37] p=0,4084	-0,20 [-0,68; 0,27]
weiblich	54	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,84 (0,18)	50	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,51 (0,17)	-0,33 [-0,79; 0,14] p=0,1635	-0,25 [-0,64; 0,13]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	27	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,09 (0,24)	29	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; -1,00]	-2,74 (0,24)	-0,35 [-1,08; 0,38] p=0,3353	-0,27 [-0,80; 0,26]
35-54 Jahre	43	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,21 (0,18)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,47 (0,19)	-0,74 [-1,23; - 0,24] p=0,0041	-0,60 [-1,04; -0,16]
55+ Jahre	15	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,38 (0,37)	19	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-2,66 (0,27)	-0,72 [-1,75; 0,32] p=0,1584	-0,54 [-1,24; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	22	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,92 (0,25)	28	4,00 [2,00; 6,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,48 (0,22)	-0,43 [-1,12; 0,25] p=0,2077	-0,36 [-0,92; 0,20]
Europa	42	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,26 (0,14)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,73 (0,14)	-0,54 [-0,92; - 0,15] p=0,0067	-0,59 [-1,03; -0,15]
Südamerika	21	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,91 (0,24)	20	3,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-2,85 (0,25)	-0,06 [-0,75; 0,64] p=0,8727	-0,05 [-0,66; 0,56]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	50	3,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,64 (0,23)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,40 (0,25)	-0,23 [-0,86; 0,39] p=0,4578	-0,15 [-0,56; 0,27]
> Median	35	4,00 [1,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; -1,00]	-3,78 (0,25)	48	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,85 (0,20)	-0,92 [-1,53; - 0,31] p=0,0038	-0,63 [-1,08; -0,19]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	31	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-3,02 (0,24)	35	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,80 (0,23)	-0,22 [-0,87; 0,43] p=0,4969	-0,16 [-0,64; 0,32]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	54	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-2,98 (0,15)	53	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,54 (0,15)	-0,44 [-0,84; - 0,03] p=0,0345	-0,40 [-0,79; -0,02]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	58	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,00 (0,17)	60	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,68 (0,17)	-0,33 [-0,78; 0,13] p=0,1600	-0,25 [-0,61; 0,11]
nein	27	3,50 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,92 (0,16)	28	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,66 (0,17)	-0,26 [-0,72; 0,20] p=0,2557	-0,30 [-0,83; 0,23]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,78 (0,34)	20	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,49 (0,38)	-0,30 [-1,38; 0,79] p=0,5808	-0,16 [-0,73; 0,41]
nein	55	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,12 (0,14)	68	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,70 (0,13)	-0,43 [-0,79; - 0,06] p=0,0230	-0,40 [-0,76; -0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-432: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	80	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,96 (0,12)	86	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,72 (0,12)	-0,24 [-0,54; 0,06] p=0,1105	-0,22 [-0,53; 0,08]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	28	4,00 [0,00; 6,00]	-3,50 [-5,00; 3,00]	-2,88 (0,16)	37	4,00 [1,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-2,69 (0,15)	-0,19 [-0,63; 0,25] p=0,3915	-0,21 [-0,70; 0,28]
weiblich	52	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,08 (0,16)	49	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,67 (0,15)	-0,40 [-0,80; - 0,01] p=0,0455	-0,36 [-0,76; 0,03]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	24	4,00 [2,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 3,00]	-3,00 (0,19)	28	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,54 (0,19)	-0,46 [-1,04; 0,12] p=0,1134	-0,46 [-1,01; 0,09]
35-54 Jahre	41	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,24 (0,16)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,84 (0,17)	-0,40 [-0,81; 0,01] p=0,0561	-0,38 [-0,82; 0,06]
55+ Jahre	15	4,00 [0,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-3,02 (0,34)	18	4,00 [1,00; 5,00]	-4,00 [-5,00; 1,00]	-2,74 (0,24)	-0,29 [-1,16; 0,58] p=0,4943	-0,24 [-0,93; 0,45]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-3,22 (0,30)	24	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,56 (0,25)	-0,66 [-1,45; 0,13] p=0,0976	-0,53 [-1,16; 0,10]
Europa	40	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,88 (0,14)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-3,08 (0,14)	0,20 [-0,17; 0,58] p=0,2824	0,23 [-0,21; 0,68]
Südamerika	23	4,00 [2,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	-3,48 (0,20)	23	3,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,01 (0,20)	-0,48 [-1,04; 0,08] p=0,0904	-0,49 [-1,07; 0,10]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	3,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,58 (0,20)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,39 (0,22)	-0,19 [-0,73; 0,35] p=0,4787	-0,14 [-0,56; 0,28]
> Median	32	4,00 [1,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; -1,00]	-3,93 (0,24)	46	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,09 (0,20)	-0,84 [-1,41; - 0,26] p=0,0051	-0,62 [-1,08; -0,15]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	29	4,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 3,00]	-3,02 (0,16)	31	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,75 (0,15)	-0,28 [-0,71; 0,16] p=0,2058	-0,32 [-0,83; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	51	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,16 (0,15)	55	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,71 (0,15)	-0,45 [-0,84; - 0,06] p=0,0231	-0,41 [-0,80; -0,03]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	55	4,00 [0,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 3,00]	-3,03 (0,16)	56	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,69 (0,16)	-0,35 [-0,78; 0,08] p=0,1120	-0,29 [-0,66; 0,08]
nein	25	3,50 [0,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,06 (0,15)	30	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,82 (0,13)	-0,25 [-0,63; 0,14] p=0,2039	-0,34 [-0,87; 0,20]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	4,00 [0,00; 6,00]	-3,50 [-5,00; 0,00]	-3,33 (0,25)	18	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,65 (0,27)	-0,68 [-1,40; 0,05] p=0,0652	-0,54 [-1,14; 0,07]
nein	52	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,90 (0,12)	68	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,59 (0,11)	-0,31 [-0,61; 0,00] p=0,0487	-0,33 [-0,70; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-433: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	112	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,13 (0,10)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,71 (0,11)	-0,41 [-0,69; - 0,13] p=0,0043	-0,37 [-0,63; -0,10]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,20 (0,20)	46	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-1,00 (0,21)	-0,20 [-0,78; 0,37] p=0,4830	-0,15 [-0,56; 0,27]
weiblich	68	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,09 (0,14)	66	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,62 (0,14)	-0,46 [-0,83; - 0,09] p=0,0147	-0,40 [-0,75; -0,06]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,11 (0,22)	40	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,62 (0,21)	-0,49 [-1,08; 0,10] p=0,0991	-0,37 [-0,82; 0,08]
35-54 Jahre	57	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,07 (0,18)	50	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,51 (0,20)	-0,55 [-1,03; - 0,08] p=0,0233	-0,41 [-0,79; -0,02]
55+ Jahre	18	4,00 [0,00; 5,00]	-0,50 [-3,00; 0,00]	-0,98 (0,28)	22	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,07 (0,21)	0,09 [-0,68; 0,85] p=0,8173	0,08 [-0,55; 0,70]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,25 (0,24)	37	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,65 (0,21)	-0,60 [-1,22; 0,03] p=0,0614	-0,47 [-0,97; 0,03]
Europa	59	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,19 (0,16)	48	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,64 (0,17)	-0,55 [-1,01; - 0,10] p=0,0165	-0,46 [-0,85; -0,07]
Südamerika	25	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,90 (0,19)	27	3,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,52 (0,18)	-0,37 [-0,87; 0,12] p=0,1377	-0,40 [-0,95; 0,15]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	62	3,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 3,00]	-0,92 (0,16)	52	3,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,46 (0,16)	-0,46 [-0,87; - 0,05] p=0,0274	-0,37 [-0,75; 0,00]
> Median	50	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-1,53 (0,21)	60	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,84 (0,18)	-0,70 [-1,18; - 0,21] p=0,0056	-0,49 [-0,87; -0,11]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	43	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,31 (0,18)	43	4,00 [2,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,89 (0,19)	-0,42 [-0,90; 0,06] p=0,0867	-0,34 [-0,77; 0,08]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	69	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,05 (0,13)	69	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,64 (0,14)	-0,41 [-0,77; - 0,05] p=0,0260	-0,36 [-0,70; -0,03]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	76	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-1,05 (0,14)	71	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,79 (0,16)	-0,26 [-0,66; 0,14] p=0,1940	-0,20 [-0,53; 0,12]
nein	36	3,50 [0,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,29 (0,17)	41	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,71 (0,15)	-0,59 [-1,01; - 0,16] p=0,0085	-0,59 [-1,05; -0,13]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	36	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 3,00]	-0,70 (0,25)	23	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-2,00; 2,00]	-0,56 (0,31)	-0,14 [-0,97; 0,69] p=0,7360	-0,09 [-0,61; 0,43]
nein	76	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,23 (0,12)	89	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,12)	-0,54 [-0,87; - 0,22] p=0,0012	-0,49 [-0,80; -0,18]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-434: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	108	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,40 (0,12)	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,97 (0,13)	-0,43 [-0,76; - 0,10] p=0,0113	-0,33 [-0,60; -0,06]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,67 (0,24)	45	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,09 (0,26)	-0,59 [-1,30; 0,13] p=0,1042	-0,35 [-0,77; 0,07]
weiblich	65	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,23 (0,16)	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,98 (0,15)	-0,25 [-0,66; 0,16] p=0,2231	-0,20 [-0,55; 0,14]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	36	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,18 (0,25)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,82 (0,24)	-0,35 [-1,04; 0,34] p=0,3080	-0,23 [-0,69; 0,22]
35-54 Jahre	56	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,48 (0,19)	51	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,78 (0,22)	-0,70 [-1,23; - 0,17] p=0,0098	-0,47 [-0,85; -0,08]
55+ Jahre	16	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,41 (0,34)	21	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,20 (0,27)	-0,21 [-1,14; 0,72] p=0,6408	-0,16 [-0,81; 0,49]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,60 (0,26)	37	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,02 (0,23)	-0,58 [-1,27; 0,12] p=0,1008	-0,41 [-0,91; 0,08]
Europa	56	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,40 (0,18)	48	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,20)	-0,52 [-1,04; 0,00] p=0,0483	-0,38 [-0,77; 0,01]
Südamerika	24	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,34 (0,27)	26	3,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,15 (0,26)	-0,19 [-0,91; 0,53] p=0,5925	-0,14 [-0,70; 0,41]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	59	3,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,33 (0,17)	52	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,82 (0,17)	-0,50 [-0,93; - 0,07] p=0,0220	-0,40 [-0,77; -0,02]
> Median	49	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,59 (0,24)	59	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,06 (0,21)	-0,53 [-1,11; 0,05] p=0,0703	-0,32 [-0,70; 0,06]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	42	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,53 (0,22)	41	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,94 (0,23)	-0,59 [-1,18; 0,00] p=0,0516	-0,40 [-0,84; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	66	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,37 (0,16)	70	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,93 (0,16)	-0,44 [-0,86; - 0,02] p=0,0418	-0,33 [-0,67; 0,00]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 2,00]	-1,37 (0,16)	71	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,83 (0,17)	-0,54 [-0,99; - 0,09] p=0,0201	-0,37 [-0,70; -0,04]
nein	34	3,50 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,22)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,22 (0,20)	-0,14 [-0,72; 0,43] p=0,6155	-0,11 [-0,57; 0,35]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,14 (0,32)	23	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,65 (0,39)	-0,49 [-1,56; 0,57] p=0,3517	-0,26 [-0,79; 0,27]
nein	73	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,38 (0,15)	88	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,97 (0,15)	-0,40 [-0,81; 0,00] p=0,0505	-0,30 [-0,61; 0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-435: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	107	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,84 (0,14)	111	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,67 (0,14)	-0,17 [-0,55; 0,21] p=0,3789	-0,11 [-0,38; 0,15]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,96 (0,26)	45	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,97 (0,29)	0,01 [-0,76; 0,77] p=0,9879	0,00 [-0,42; 0,42]
weiblich	65	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,75 (0,20)	66	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,65 (0,19)	-0,10 [-0,62; 0,42] p=0,7047	-0,06 [-0,41; 0,28]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	34	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,09 (0,30)	40	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,80 (0,26)	-0,28 [-1,06; 0,50] p=0,4704	-0,16 [-0,62; 0,29]
35-54 Jahre	56	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,85 (0,21)	50	4,00 [1,00; 6,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,35 (0,24)	-0,50 [-1,08; 0,07] p=0,0851	-0,31 [-0,69; 0,08]
55+ Jahre	17	4,00 [0,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,67 (0,52)	21	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,47 (0,40)	-0,20 [-1,65; 1,25] p=0,7727	-0,10 [-0,74; 0,54]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,91 (0,27)	36	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,94 (0,23)	0,03 [-0,68; 0,74] p=0,9256	0,02 [-0,47; 0,52]
Europa	54	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,75 (0,20)	49	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,29 (0,22)	-0,46 [-1,03; 0,12] p=0,1159	-0,30 [-0,69; 0,09]
Südamerika	25	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,95 (0,33)	26	3,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,07 (0,32)	0,12 [-0,78; 1,03] p=0,7847	0,07 [-0,48; 0,62]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	3,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,86 (0,22)	52	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,74 (0,22)	-0,13 [-0,69; 0,44] p=0,6577	-0,08 [-0,45; 0,30]
> Median	49	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,17 (0,27)	59	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,62 (0,23)	-0,55 [-1,18; 0,08] p=0,0882	-0,30 [-0,68; 0,08]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	41	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,15 (0,29)	43	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,57 (0,30)	-0,58 [-1,35; 0,18] p=0,1324	-0,31 [-0,74; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	66	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,63 (0,16)	68	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,65 (0,17)	0,02 [-0,43; 0,46] p=0,9437	0,01 [-0,33; 0,35]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	4,00 [0,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,68 (0,19)	71	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,20)	-0,07 [-0,60; 0,46] p=0,7945	-0,04 [-0,37; 0,28]
nein	33	3,50 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,88 (0,22)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-1,50 [-4,00; 2,00]	-1,75 (0,20)	-0,12 [-0,70; 0,46] p=0,6683	-0,10 [-0,56; 0,36]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,98 (0,36)	24	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,58 (0,43)	-0,41 [-1,59; 0,77] p=0,4860	-0,19 [-0,71; 0,33]
nein	72	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,76 (0,16)	87	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,66 (0,16)	-0,10 [-0,53; 0,33] p=0,6608	-0,07 [-0,38; 0,25]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-436: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	98	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,19 (0,14)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,01 (0,14)	-0,18 [-0,54; 0,17] p=0,3133	-0,13 [-0,41; 0,14]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	38	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,09 (0,26)	41	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,40 (0,30)	0,30 [-0,47; 1,08] p=0,4308	0,17 [-0,27; 0,61]
weiblich	60	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,33 (0,18)	64	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,86 (0,15)	-0,47 [-0,90; - 0,04] p=0,0329	-0,36 [-0,72; -0,01]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	32	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,22 (0,28)	39	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,00 (0,24)	-0,23 [-0,93; 0,48] p=0,5239	-0,15 [-0,61; 0,32]
35-54 Jahre	50	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,15 (0,21)	46	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,85 (0,23)	-0,30 [-0,85; 0,26] p=0,2943	-0,19 [-0,59; 0,21]
55+ Jahre	16	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-2,43 (0,53)	20	4,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-1,96 (0,38)	-0,47 [-1,91; 0,97] p=0,5000	-0,24 [-0,90; 0,42]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,40 (0,28)	33	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,14 (0,24)	-0,26 [-1,00; 0,48] p=0,4861	-0,19 [-0,71; 0,34]
Europa	51	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,08 (0,20)	46	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,97 (0,21)	-0,11 [-0,67; 0,44] p=0,6919	-0,08 [-0,48; 0,32]
Südamerika	23	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,41 (0,29)	26	3,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,76 (0,27)	-0,66 [-1,44; 0,13] p=0,0981	-0,46 [-1,03; 0,10]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	55	3,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,35 (0,21)	50	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,14 (0,21)	-0,21 [-0,75; 0,32] p=0,4299	-0,14 [-0,52; 0,25]
> Median	43	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,43 (0,25)	55	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,98 (0,21)	-0,45 [-1,04; 0,14] p=0,1361	-0,28 [-0,68; 0,12]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	37	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,33 (0,24)	41	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,21 (0,23)	-0,12 [-0,75; 0,51] p=0,7035	-0,08 [-0,53; 0,36]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	61	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,05 (0,17)	64	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,75 (0,17)	-0,30 [-0,76; 0,16] p=0,1938	-0,22 [-0,57; 0,13]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	68	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,22 (0,18)	67	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,02 (0,19)	-0,20 [-0,70; 0,30] p=0,4242	-0,13 [-0,47; 0,21]
nein	30	3,50 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,13 (0,27)	38	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,95 (0,21)	-0,18 [-0,83; 0,47] p=0,5811	-0,13 [-0,61; 0,35]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,39 (0,30)	23	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,80 (0,34)	-0,59 [-1,54; 0,36] p=0,2128	-0,35 [-0,89; 0,19]
nein	66	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,99 (0,16)	82	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,93 (0,16)	-0,06 [-0,47; 0,36] p=0,7876	-0,04 [-0,36; 0,28]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-437: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des unmittelbaren Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-I aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	95	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,54 (0,13)	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,24 (0,13)	-0,29 [-0,64; 0,05] p=0,0941	-0,23 [-0,51; 0,05]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,64 (0,23)	37	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,37 (0,25)	-0,27 [-0,94; 0,41] p=0,4270	-0,18 [-0,64; 0,28]
weiblich	58	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,28 (0,18)	62	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,10 (0,15)	-0,18 [-0,60; 0,25] p=0,4131	-0,14 [-0,49; 0,22]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	29	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,41 (0,26)	37	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,22 (0,22)	-0,19 [-0,88; 0,50] p=0,5803	-0,14 [-0,63; 0,35]
35-54 Jahre	51	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,50 (0,19)	42	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,03 (0,22)	-0,47 [-0,98; 0,04] p=0,0694	-0,34 [-0,75; 0,07]
55+ Jahre	15	4,00 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,97 (0,45)	20	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,17 (0,34)	-0,81 [-2,10; 0,49] p=0,2033	-0,49 [-1,17; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	21	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,69 (0,25)	31	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,40 (0,20)	-0,29 [-0,93; 0,36] p=0,3759	-0,25 [-0,81; 0,31]
Europa	52	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,43 (0,18)	45	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,21 (0,19)	-0,22 [-0,73; 0,30] p=0,4025	-0,17 [-0,56; 0,23]
Südamerika	22	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,69 (0,29)	23	3,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,13 (0,28)	-0,56 [-1,35; 0,23] p=0,1617	-0,41 [-1,00; 0,18]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	53	3,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,46 (0,21)	45	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,79 (0,22)	-0,67 [-1,23; - 0,11] p=0,0198	-0,44 [-0,84; -0,03]
> Median	42	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,10 (0,26)	54	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,67 (0,22)	-0,43 [-1,05; 0,20] p=0,1761	-0,26 [-0,66; 0,15]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	36	4,00 [0,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-2,74 (0,20)	37	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,19 (0,21)	-0,55 [-1,11; 0,00] p=0,0516	-0,43 [-0,90; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	59	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,26 (0,15)	62	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,95 (0,15)	-0,31 [-0,73; 0,10] p=0,1405	-0,26 [-0,62; 0,10]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [0,00; 6,00]	-2,50 [-6,00; 1,00]	-2,55 (0,16)	65	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,25 (0,17)	-0,30 [-0,74; 0,15] p=0,1908	-0,22 [-0,56; 0,12]
nein	29	3,50 [0,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,27 (0,24)	34	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,14 (0,22)	-0,12 [-0,76; 0,52] p=0,6996	-0,09 [-0,59; 0,40]
Veränderung des CGI-SR-I zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	33	4,00 [0,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,47 (0,27)	23	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,70 (0,32)	-0,76 [-1,60; 0,08] p=0,0732	-0,49 [-1,04; 0,05]
nein	62	4,00 [0,00; 6,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,53 (0,15)	76	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,32 (0,15)	-0,21 [-0,61; 0,20] p=0,3136	-0,16 [-0,50; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-I (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-438: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	85	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,13 (0,13)	88	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,92 (0,12)	-0,22 [-0,55; 0,12] p=0,2007	-0,19 [-0,48; 0,11]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	31	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,32 (0,22)	38	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,29 (0,21)	-0,03 [-0,64; 0,58] p=0,9234	-0,02 [-0,50; 0,45]
weiblich	54	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,01 (0,19)	50	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,82 (0,17)	-0,19 [-0,65; 0,28] p=0,4233	-0,14 [-0,53; 0,24]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	27	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,24)	29	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,90 (0,24)	-0,33 [-1,05; 0,40] p=0,3631	-0,25 [-0,78; 0,28]
35-54 Jahre	43	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,29 (0,22)	40	3,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,79 (0,22)	-0,49 [-1,07; 0,09] p=0,0953	-0,34 [-0,78; 0,09]
55+ Jahre	15	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,80 (0,29)	19	4,50 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-1,93 (0,22)	-0,86 [-1,68; - 0,05] p=0,0400	-0,82 [-1,52; -0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	22	4,00 [2,00; 6,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,84 (0,31)	28	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,60 (0,28)	-0,25 [-1,08; 0,59] p=0,5584	-0,17 [-0,72; 0,39]
Europa	42	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,53 (0,16)	40	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,18 (0,16)	-0,35 [-0,78; 0,08] p=0,1132	-0,34 [-0,77; 0,10]
Südamerika	21	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,11 (0,22)	20	3,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,33 (0,23)	0,22 [-0,42; 0,86] p=0,4961	0,21 [-0,41; 0,82]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	50	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,02 (0,22)	40	3,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,67 (0,23)	-0,35 [-0,94; 0,24] p=0,2429	-0,23 [-0,65; 0,19]
> Median	35	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,73 (0,28)	48	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,00 (0,22)	-0,73 [-1,39; - 0,06] p=0,0331	-0,46 [-0,90; -0,02]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	31	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,30 (0,24)	35	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,07 (0,24)	-0,23 [-0,90; 0,45] p=0,5011	-0,16 [-0,65; 0,32]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	54	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,97 (0,15)	53	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,75 (0,16)	-0,22 [-0,65; 0,20] p=0,2999	-0,20 [-0,57; 0,18]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	58	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,08 (0,16)	60	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,91 (0,16)	-0,17 [-0,61; 0,26] p=0,4289	-0,14 [-0,50; 0,22]
nein	27	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,12 (0,23)	28	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,79 (0,24)	-0,33 [-0,99; 0,33] p=0,3195	-0,26 [-0,79; 0,27]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,87 (0,31)	20	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,82 (0,34)	-0,05 [-1,03; 0,93] p=0,9218	-0,03 [-0,59; 0,54]
nein	55	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,22 (0,15)	68	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-1,84 (0,14)	-0,39 [-0,78; 0,01] p=0,0556	-0,34 [-0,70; 0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-439: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	80	4,00 [1,00; 6,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,38 (0,13)	86	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,10 (0,13)	-0,28 [-0,60; 0,04] p=0,0876	-0,24 [-0,55; 0,07]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	28	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,35 (0,20)	37	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,25 (0,19)	-0,10 [-0,66; 0,45] p=0,7038	-0,09 [-0,58; 0,40]
weiblich	52	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,40 (0,17)	49	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,96 (0,15)	-0,43 [-0,84; - 0,02] p=0,0388	-0,38 [-0,77; 0,02]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	24	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,60 (0,20)	28	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,99 (0,20)	-0,61 [-1,22; 0,00] p=0,0488	-0,59 [-1,15; -0,03]
35-54 Jahre	41	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,55 (0,18)	40	3,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,84 (0,18)	-0,71 [-1,16; - 0,26] p=0,0025	-0,61 [-1,06; -0,17]
55+ Jahre	15	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-2,57 (0,40)	18	4,50 [1,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	-2,42 (0,29)	-0,15 [-1,20; 0,89] p=0,7598	-0,11 [-0,79; 0,58]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,29 (0,34)	24	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,95 (0,29)	-0,34 [-1,24; 0,56] p=0,4488	-0,24 [-0,86; 0,39]
Europa	40	4,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,59 (0,19)	39	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,44 (0,19)	-0,15 [-0,66; 0,35] p=0,5480	-0,13 [-0,57; 0,31]
Südamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,51 (0,24)	23	3,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,26 (0,24)	-0,25 [-0,91; 0,41] p=0,4531	-0,21 [-0,79; 0,37]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,20 (0,20)	40	3,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,87 (0,22)	-0,33 [-0,86; 0,20] p=0,2213	-0,24 [-0,66; 0,19]
> Median	32	4,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,21 (0,22)	46	4,00 [2,00; 6,00]	-2,50 [-6,00; 0,00]	-2,41 (0,18)	-0,80 [-1,32; - 0,28] p=0,0035	-0,64 [-1,11; -0,18]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	29	4,00 [2,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,61 (0,18)	31	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,34 (0,18)	-0,27 [-0,77; 0,24] p=0,2912	-0,27 [-0,78; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	51	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,43 (0,17)	55	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,01 (0,16)	-0,42 [-0,85; 0,02] p=0,0586	-0,34 [-0,72; 0,04]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	55	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,43 (0,17)	56	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,04 (0,16)	-0,39 [-0,84; 0,06] p=0,0880	-0,31 [-0,69; 0,06]
nein	25	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,55 (0,21)	30	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,15 (0,19)	-0,39 [-0,94; 0,15] p=0,1504	-0,38 [-0,92; 0,16]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,53 (0,24)	18	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,80 (0,26)	-0,73 [-1,43; - 0,03] p=0,0418	-0,59 [-1,20; 0,01]
nein	52	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,35 (0,15)	68	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,01 (0,14)	-0,34 [-0,70; 0,03] p=0,0719	-0,30 [-0,67; 0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-440: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,69 (0,09)	112	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,41 (0,09)	-0,28 [-0,51; - 0,04] p=0,0224	-0,29 [-0,56; -0,03]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,85 (0,16)	46	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,53 (0,17)	-0,32 [-0,78; 0,15] p=0,1746	-0,28 [-0,70; 0,13]
weiblich	68	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,67 (0,12)	66	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,37 (0,12)	-0,29 [-0,62; 0,04] p=0,0808	-0,29 [-0,63; 0,05]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,59 (0,19)	40	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,36 (0,18)	-0,23 [-0,73; 0,28] p=0,3708	-0,20 [-0,65; 0,25]
35-54 Jahre	57	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,14)	50	3,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,21 (0,15)	-0,48 [-0,85; - 0,10] p=0,0139	-0,44 [-0,83; -0,06]
55+ Jahre	18	4,00 [1,00; 5,00]	-0,50 [-2,00; 0,00]	-0,65 (0,27)	22	4,50 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-0,96 (0,20)	0,30 [-0,42; 1,02] p=0,3875	0,29 [-0,34; 0,92]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,40 (0,17)	37	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,42 (0,15)	0,03 [-0,44; 0,49] p=0,9083	0,03 [-0,46; 0,52]
Europa	59	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,83 (0,13)	48	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,42 (0,14)	-0,42 [-0,79; - 0,04] p=0,0286	-0,42 [-0,80; -0,03]
Südamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,80 (0,22)	27	3,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,44 (0,21)	-0,36 [-0,94; 0,23] p=0,2265	-0,32 [-0,87; 0,23]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	62	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 3,00]	-0,63 (0,13)	52	3,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,25 (0,14)	-0,38 [-0,72; - 0,04] p=0,0293	-0,37 [-0,74; 0,00]
> Median	50	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-0,99 (0,17)	60	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,48 (0,14)	-0,51 [-0,91; - 0,12] p=0,0113	-0,45 [-0,83; -0,07]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	43	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,85 (0,15)	43	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,56 (0,16)	-0,29 [-0,69; 0,12] p=0,1641	-0,28 [-0,70; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	69	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,59 (0,11)	69	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,33 (0,12)	-0,26 [-0,57; 0,05] p=0,1001	-0,27 [-0,60; 0,07]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	76	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,67 (0,11)	71	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,44 (0,12)	-0,23 [-0,54; 0,09] p=0,1533	-0,23 [-0,55; 0,10]
nein	36	4,00 [1,00; 5,00]	-0,50 [-4,00; 3,00]	-0,70 (0,19)	41	3,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,34 (0,17)	-0,36 [-0,84; 0,13] p=0,1472	-0,32 [-0,77; 0,13]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	36	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,48 (0,23)	23	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-2,00; 1,00]	-0,58 (0,28)	0,10 [-0,64; 0,84] p=0,7859	0,07 [-0,45; 0,60]
nein	76	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,75 (0,10)	89	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,33 (0,10)	-0,42 [-0,69; - 0,15] p=0,0027	-0,45 [-0,76; -0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-441: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	108	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,90 (0,10)	111	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,56 (0,10)	-0,34 [-0,62; - 0,07] p=0,0144	-0,32 [-0,58; -0,05]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,08 (0,19)	45	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,71 (0,20)	-0,37 [-0,93; 0,19] p=0,1963	-0,28 [-0,70; 0,14]
weiblich	65	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,14)	66	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,51 (0,13)	-0,42 [-0,78; - 0,06] p=0,0241	-0,38 [-0,72; -0,03]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	36	4,00 [2,00; 6,00]	-0,50 [-4,00; 3,00]	-0,55 (0,20)	39	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,79 (0,19)	0,24 [-0,30; 0,78] p=0,3719	0,20 [-0,25; 0,66]
35-54 Jahre	56	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,09 (0,15)	51	3,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,36 (0,17)	-0,74 [-1,14; - 0,33] p=0,0006	-0,64 [-1,02; -0,25]
55+ Jahre	16	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,71 (0,32)	21	4,50 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,68 (0,26)	-0,03 [-0,91; 0,85] p=0,9387	-0,03 [-0,68; 0,62]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,79 (0,21)	37	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,72 (0,19)	-0,07 [-0,64; 0,50] p=0,8060	-0,06 [-0,55; 0,43]
Europa	56	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,95 (0,15)	48	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,53 (0,16)	-0,42 [-0,84; 0,00] p=0,0502	-0,38 [-0,77; 0,01]
Südamerika	24	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,08 (0,25)	26	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,65 (0,24)	-0,43 [-1,10; 0,24] p=0,2017	-0,34 [-0,90; 0,21]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	59	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,99 (0,16)	52	3,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,46 (0,16)	-0,52 [-0,94; - 0,11] p=0,0133	-0,43 [-0,81; -0,05]
> Median	49	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,04 (0,20)	59	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,63 (0,17)	-0,42 [-0,88; 0,05] p=0,0780	-0,31 [-0,69; 0,07]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	42	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,07 (0,17)	41	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,73 (0,18)	-0,33 [-0,80; 0,13] p=0,1582	-0,29 [-0,72; 0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-0,83 (0,13)	70	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,38 (0,14)	-0,44 [-0,81; - 0,08] p=0,0170	-0,39 [-0,73; -0,05]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,85 (0,13)	71	4,00 [2,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,45 (0,14)	-0,40 [-0,76; - 0,05] p=0,0254	-0,36 [-0,69; -0,03]
nein	34	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,93 (0,20)	40	3,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,76 (0,18)	-0,17 [-0,68; 0,34] p=0,5021	-0,15 [-0,61; 0,31]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,93 (0,23)	23	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,24 (0,28)	-0,69 [-1,47; 0,09] p=0,0794	-0,49 [-1,03; 0,04]
nein	73	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,83 (0,13)	88	4,00 [1,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,61 (0,13)	-0,22 [-0,57; 0,13] p=0,2100	-0,19 [-0,50; 0,12]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-442: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	107	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,27 (0,11)	111	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,04 (0,11)	-0,23 [-0,53; 0,07] p=0,1334	-0,19 [-0,46; 0,07]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,29 (0,19)	45	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,28 (0,21)	-0,01 [-0,58; 0,57] p=0,9854	0,00 [-0,42; 0,42]
weiblich	65	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,29 (0,15)	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,96 (0,15)	-0,32 [-0,72; 0,08] p=0,1156	-0,26 [-0,61; 0,08]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	34	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,26 (0,24)	40	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,33 (0,21)	0,07 [-0,55; 0,70] p=0,8117	0,05 [-0,40; 0,51]
35-54 Jahre	56	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,18)	50	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,69 (0,20)	-0,68 [-1,16; - 0,20] p=0,0063	-0,50 [-0,89; -0,11]
55+ Jahre	17	4,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-1,10 (0,35)	21	4,50 [1,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,99 (0,27)	-0,11 [-1,10; 0,88] p=0,8160	-0,08 [-0,72; 0,56]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,09 (0,24)	36	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,20 (0,21)	0,11 [-0,54; 0,76] p=0,7433	0,08 [-0,41; 0,58]
Europa	54	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,20 (0,17)	49	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,18)	-0,22 [-0,69; 0,25] p=0,3548	-0,18 [-0,56; 0,21]
Südamerika	25	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,73 (0,24)	26	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,23)	-0,42 [-1,05; 0,22] p=0,1950	-0,35 [-0,90; 0,20]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,39 (0,18)	52	3,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,03 (0,18)	-0,36 [-0,81; 0,10] p=0,1244	-0,26 [-0,64; 0,11]
> Median	49	4,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,55 (0,22)	59	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,06 (0,19)	-0,49 [-1,02; 0,04] p=0,0719	-0,32 [-0,70; 0,06]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	41	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,52 (0,22)	43	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,88 (0,24)	-0,65 [-1,25; - 0,04] p=0,0379	-0,43 [-0,86; 0,00]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	66	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,10 (0,13)	68	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,08 (0,14)	-0,02 [-0,39; 0,34] p=0,8983	-0,02 [-0,36; 0,32]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,32 (0,15)	71	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-0,95 (0,16)	-0,37 [-0,77; 0,03] p=0,0725	-0,29 [-0,61; 0,04]
nein	33	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,78 (0,20)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,10 (0,18)	0,32 [-0,20; 0,84] p=0,2204	0,28 [-0,18; 0,74]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,70 (0,27)	24	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,85 (0,32)	-0,84 [-1,72; 0,03] p=0,0589	-0,52 [-1,05; 0,01]
nein	72	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,07 (0,14)	87	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,03 (0,13)	-0,04 [-0,41; 0,32] p=0,8209	-0,03 [-0,35; 0,28]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-443: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	99	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,58 (0,12)	105	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,44 (0,12)	-0,14 [-0,46; 0,18] p=0,3801	-0,12 [-0,39; 0,16]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	39	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,52 (0,21)	41	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,12 (0,24)	0,60 [-0,02; 1,22] p=0,0593	0,42 [-0,03; 0,86]
weiblich	60	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,70 (0,17)	64	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,16 (0,15)	-0,54 [-0,95; - 0,13] p=0,0104	-0,44 [-0,80; -0,08]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	32	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,25)	39	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,69 (0,21)	0,08 [-0,56; 0,72] p=0,7971	0,06 [-0,41; 0,53]
35-54 Jahre	50	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,67 (0,19)	46	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,11 (0,21)	-0,56 [-1,07; - 0,05] p=0,0313	-0,40 [-0,81; 0,00]
55+ Jahre	17	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,77 (0,35)	20	4,50 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,54 (0,29)	-0,23 [-1,28; 0,82] p=0,6480	-0,16 [-0,81; 0,48]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,73 (0,26)	33	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,22)	-0,25 [-0,94; 0,44] p=0,4691	-0,19 [-0,72; 0,33]
Europa	52	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,56 (0,18)	46	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,47 (0,19)	-0,09 [-0,61; 0,42] p=0,7192	-0,07 [-0,47; 0,33]
Südamerika	23	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,76 (0,23)	26	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,46 (0,22)	-0,30 [-0,92; 0,32] p=0,3383	-0,26 [-0,83; 0,30]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	55	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,78 (0,19)	50	3,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,44 (0,19)	-0,34 [-0,82; 0,14] p=0,1668	-0,24 [-0,63; 0,14]
> Median	44	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,76 (0,26)	55	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,44 (0,21)	-0,32 [-0,93; 0,29] p=0,2969	-0,20 [-0,59; 0,20]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	38	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,80 (0,24)	41	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,81 (0,24)	0,01 [-0,63; 0,66] p=0,9632	0,01 [-0,43; 0,45]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	61	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,43 (0,14)	64	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,14 (0,14)	-0,30 [-0,68; 0,08] p=0,1202	-0,26 [-0,62; 0,09]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	68	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,56 (0,16)	67	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 3,00]	-1,33 (0,16)	-0,23 [-0,65; 0,20] p=0,2942	-0,17 [-0,51; 0,17]
nein	31	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,45 (0,22)	38	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,52 (0,18)	0,08 [-0,48; 0,63] p=0,7822	0,06 [-0,41; 0,54]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,41 (0,24)	23	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,12 (0,27)	-0,28 [-1,03; 0,47] p=0,4459	-0,21 [-0,75; 0,33]
nein	67	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,52 (0,15)	82	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,14)	-0,01 [-0,40; 0,37] p=0,9528	-0,01 [-0,33; 0,31]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-444: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des langfristigen Suizid-Risikos gemäß CGI-SR-LT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	95	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,75 (0,11)	99	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,44 (0,11)	-0,31 [-0,61; - 0,01] p=0,0433	-0,28 [-0,56; 0,00]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,01 (0,19)	37	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,36 (0,21)	-0,66 [-1,22; - 0,10] p=0,0228	-0,53 [-1,00; -0,07]
weiblich	58	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,16)	62	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,50 (0,14)	-0,01 [-0,39; 0,38] p=0,9717	-0,01 [-0,36; 0,35]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	29	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,58 (0,23)	37	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,55 (0,19)	-0,03 [-0,62; 0,57] p=0,9232	-0,02 [-0,51; 0,46]
35-54 Jahre	51	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,83 (0,18)	42	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,21)	-0,41 [-0,90; 0,09] p=0,1050	-0,30 [-0,72; 0,11]
55+ Jahre	15	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-2,13 (0,35)	20	4,50 [1,00; 6,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,20 (0,28)	-0,93 [-1,96; 0,09] p=0,0715	-0,70 [-1,40; -0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	21	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,38 (0,27)	31	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,55 (0,22)	0,17 [-0,52; 0,87] p=0,6194	0,14 [-0,41; 0,69]
Europa	52	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,85 (0,16)	45	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,60 (0,17)	-0,25 [-0,69; 0,19] p=0,2665	-0,22 [-0,62; 0,18]
Südamerika	22	4,00 [1,00; 6,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,23 (0,24)	23	3,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,46 (0,24)	-0,77 [-1,44; - 0,10] p=0,0245	-0,66 [-1,26; -0,06]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	53	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,82 (0,19)	45	3,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,08 (0,20)	-0,73 [-1,23; - 0,23] p=0,0045	-0,54 [-0,94; -0,13]
> Median	42	4,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,30 (0,22)	54	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,68 (0,18)	-0,62 [-1,15; - 0,09] p=0,0223	-0,44 [-0,85; -0,03]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	36	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,12 (0,20)	37	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,47 (0,21)	-0,66 [-1,22; - 0,09] p=0,0234	-0,51 [-0,98; -0,05]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	59	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 2,00]	-1,44 (0,14)	62	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,18 (0,14)	-0,26 [-0,63; 0,11] p=0,1661	-0,24 [-0,60; 0,11]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,82 (0,15)	65	4,00 [2,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,55 (0,16)	-0,27 [-0,68; 0,14] p=0,1932	-0,22 [-0,56; 0,13]
nein	29	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,30 (0,15)	34	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,06 (0,13)	-0,23 [-0,63; 0,16] p=0,2375	-0,29 [-0,79; 0,21]
Veränderung des CGI-SR-LT zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	33	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,75 (0,28)	23	4,00 [2,00; 6,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-0,92 (0,33)	-0,83 [-1,70; 0,04] p=0,0614	-0,52 [-1,06; 0,03]
nein	62	4,00 [1,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,67 (0,12)	76	4,00 [1,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,12)	-0,20 [-0,53; 0,13] p=0,2306	-0,20 [-0,53; 0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR-LT (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-445: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	85	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,56 (0,13)	88	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,38 (0,13)	-0,18 [-0,53; 0,17] p=0,3060	-0,15 [-0,45; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	31	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,83 (0,21)	38	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,68 (0,20)	-0,15 [-0,74; 0,45] p=0,6251	-0,12 [-0,59; 0,36]
weiblich	54	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,34 (0,20)	50	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,15 (0,19)	-0,19 [-0,71; 0,33] p=0,4654	-0,13 [-0,52; 0,25]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	27	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,35 (0,28)	29	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,35 (0,28)	-0,01 [-0,82; 0,81] p=0,9879	0,00 [-0,53; 0,52]
35-54 Jahre	43	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,94 (0,19)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 4,00]	-2,32 (0,20)	-0,62 [-1,13; - 0,12] p=0,0162	-0,50 [-0,94; -0,06]
55+ Jahre	15	3,00 [2,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-2,96 (0,27)	19	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,40 (0,20)	-0,56 [-1,32; 0,20] p=0,1349	-0,58 [-1,27; 0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	22	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,60 (0,25)	28	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,36 (0,22)	-0,24 [-0,90; 0,42] p=0,4645	-0,21 [-0,77; 0,35]
Europa	42	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 2,00]	-2,78 (0,15)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 4,00]	-2,44 (0,15)	-0,35 [-0,76; 0,07] p=0,1014	-0,35 [-0,79; 0,09]
Südamerika	21	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,33 (0,26)	20	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,54 (0,27)	0,21 [-0,53; 0,95] p=0,5672	0,17 [-0,44; 0,78]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	50	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,15 (0,23)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,16 (0,25)	0,01 [-0,61; 0,63] p=0,9705	0,01 [-0,41; 0,42]
> Median	35	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-3,30 (0,27)	48	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 4,00]	-2,63 (0,21)	-0,68 [-1,32; - 0,03] p=0,0396	-0,44 [-0,88; 0,00]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	31	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; 1,00]	-2,40 (0,23)	35	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,17 (0,22)	-0,23 [-0,84; 0,38] p=0,4513	-0,18 [-0,66; 0,31]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	54	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,56 (0,16)	53	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,48 (0,16)	-0,09 [-0,53; 0,35] p=0,6871	-0,08 [-0,46; 0,30]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	58	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,37 (0,17)	60	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 4,00]	-2,31 (0,17)	-0,07 [-0,54; 0,41] p=0,7812	-0,05 [-0,41; 0,31]
nein	27	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,72 (0,15)	28	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,46 (0,16)	-0,27 [-0,70; 0,16] p=0,2152	-0,33 [-0,86; 0,20]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,62 (0,36)	20	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 4,00]	-2,41 (0,39)	-0,22 [-1,34; 0,91] p=0,6955	-0,11 [-0,68; 0,45]
nein	55	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,58 (0,14)	68	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,28 (0,14)	-0,30 [-0,68; 0,08] p=0,1222	-0,27 [-0,63; 0,09]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-446: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	80	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,68 (0,11)	86	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 3,00]	-2,37 (0,11)	-0,30 [-0,57; - 0,04] p=0,0265	-0,31 [-0,62; -0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	28	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,79 (0,19)	37	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,40 (0,18)	-0,39 [-0,91; 0,14] p=0,1417	-0,36 [-0,85; 0,14]
weiblich	52	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,69 (0,15)	49	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 3,00]	-2,34 (0,13)	-0,35 [-0,71; 0,01] p=0,0546	-0,35 [-0,74; 0,04]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	24	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,57 (0,19)	28	3,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,69 (0,19)	0,12 [-0,45; 0,68] p=0,6713	0,12 [-0,42; 0,67]
35-54 Jahre	41	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,89 (0,17)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 3,00]	-2,30 (0,18)	-0,59 [-1,02; - 0,17] p=0,0074	-0,54 [-0,98; -0,09]
55+ Jahre	15	3,00 [2,00; 4,00]	-3,00 [-4,00; -1,00]	-2,45 (0,20)	18	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,65 (0,15)	0,20 [-0,34; 0,74] p=0,4464	0,27 [-0,42; 0,96]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,90 (0,22)	24	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,58 (0,18)	-0,32 [-0,90; 0,26] p=0,2664	-0,35 [-0,98; 0,27]
Europa	40	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,53 (0,15)	39	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 3,00]	-2,39 (0,15)	-0,14 [-0,56; 0,27] p=0,4887	-0,15 [-0,59; 0,29]
Südamerika	23	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -2,00]	-3,11 (0,19)	23	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 1,00]	-2,83 (0,19)	-0,28 [-0,79; 0,23] p=0,2795	-0,30 [-0,88; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,32 (0,20)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,00 (0,21)	-0,32 [-0,84; 0,20] p=0,2249	-0,23 [-0,66; 0,19]
> Median	32	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-3,24 (0,25)	46	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,82 (0,21)	-0,41 [-1,03; 0,20] p=0,1796	-0,29 [-0,74; 0,17]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	29	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,65 (0,15)	31	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,46 (0,14)	-0,20 [-0,59; 0,20] p=0,3192	-0,25 [-0,76; 0,26]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	51	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,82 (0,15)	55	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 3,00]	-2,33 (0,14)	-0,49 [-0,86; - 0,12] p=0,0109	-0,47 [-0,85; -0,08]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	55	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,61 (0,14)	56	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 3,00]	-2,28 (0,14)	-0,33 [-0,70; 0,04] p=0,0778	-0,32 [-0,70; 0,05]
nein	25	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-3,03 (0,18)	30	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-2,68 (0,16)	-0,35 [-0,82; 0,13] p=0,1478	-0,38 [-0,92; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; -1,00]	-3,08 (0,24)	18	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 3,00]	-2,29 (0,26)	-0,79 [-1,48; - 0,10] p=0,0262	-0,64 [-1,25; -0,04]
nein	52	3,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,55 (0,12)	68	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,26 (0,11)	-0,29 [-0,59; 0,00] p=0,0503	-0,33 [-0,69; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-447: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	112	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,12)	112	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,97 (0,12)	-0,55 [-0,87; - 0,22] p=0,0010	-0,42 [-0,69; -0,16]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,56 (0,20)	46	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,00 (0,21)	-0,56 [-1,14; 0,01] p=0,0549	-0,40 [-0,82; 0,01]
weiblich	68	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,50 (0,18)	66	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,91 (0,17)	-0,59 [-1,06; - 0,12] p=0,0138	-0,41 [-0,75; -0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	37	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,25)	40	3,00 [1,00; 5,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,67 (0,23)	-0,94 [-1,61; - 0,27] p=0,0070	-0,62 [-1,08; -0,16]
35-54 Jahre	57	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,52 (0,19)	50	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,15 (0,21)	-0,37 [-0,87; 0,13] p=0,1471	-0,26 [-0,64; 0,13]
55+ Jahre	18	3,00 [2,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,00 (0,52)	22	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,02 (0,39)	0,02 [-1,41; 1,44] p=0,9825	0,01 [-0,62; 0,63]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,62 (0,23)	37	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,20)	-0,69 [-1,31; - 0,07] p=0,0306	-0,55 [-1,05; -0,05]
Europa	59	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,48 (0,17)	48	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,03 (0,19)	-0,45 [-0,93; 0,03] p=0,0686	-0,35 [-0,73; 0,04]
Südamerika	25	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,30)	27	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,93 (0,29)	-0,68 [-1,47; 0,11] p=0,0884	-0,45 [-1,00; 0,10]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	62	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,18)	52	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,80 (0,19)	-0,68 [-1,14; - 0,21] p=0,0049	-0,48 [-0,86; -0,11]
> Median	50	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,79 (0,23)	60	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,15 (0,20)	-0,64 [-1,19; - 0,09] p=0,0233	-0,40 [-0,78; -0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	43	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,22)	43	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,93 (0,23)	-0,75 [-1,32; - 0,18] p=0,0113	-0,51 [-0,94; -0,08]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	69	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,39 (0,15)	69	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,99 (0,16)	-0,39 [-0,81; 0,02] p=0,0613	-0,31 [-0,64; 0,03]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	76	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,45 (0,16)	71	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,06 (0,18)	-0,39 [-0,85; 0,06] p=0,0869	-0,27 [-0,60; 0,05]
nein	36	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,54 (0,20)	41	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,93 (0,17)	-0,61 [-1,12; - 0,10] p=0,0191	-0,53 [-0,98; -0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	36	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,29 (0,31)	23	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,97 (0,39)	-0,32 [-1,34; 0,70] p=0,5292	-0,17 [-0,69; 0,35]
nein	76	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,49 (0,14)	89	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,96 (0,14)	-0,53 [-0,90; - 0,16] p=0,0053	-0,42 [-0,73; -0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-448: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	108	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,44 (0,12)	111	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,29 (0,13)	-0,16 [-0,49; 0,18] p=0,3506	-0,12 [-0,39; 0,14]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,21)	45	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,44 (0,22)	-0,03 [-0,65; 0,60] p=0,9350	-0,02 [-0,43; 0,40]
weiblich	65	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,40 (0,18)	66	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,31 (0,17)	-0,09 [-0,56; 0,37] p=0,6923	-0,07 [-0,41; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	36	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,29 (0,26)	39	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,27 (0,25)	-0,02 [-0,74; 0,70] p=0,9487	-0,01 [-0,47; 0,44]
35-54 Jahre	56	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,46 (0,19)	51	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,21)	-0,32 [-0,84; 0,19] p=0,2161	-0,22 [-0,60; 0,16]
55+ Jahre	16	3,00 [2,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,26 (0,38)	21	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,34 (0,30)	0,08 [-0,97; 1,12] p=0,8787	0,05 [-0,60; 0,70]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	3,00 [2,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,70 (0,26)	37	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,66 (0,22)	-0,03 [-0,72; 0,66] p=0,9222	-0,02 [-0,52; 0,47]
Europa	56	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,34 (0,15)	48	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,09 (0,17)	-0,25 [-0,69; 0,18] p=0,2514	-0,22 [-0,61; 0,17]
Südamerika	24	3,00 [2,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,47 (0,32)	26	3,00 [2,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,31)	-0,04 [-0,88; 0,81] p=0,9317	-0,02 [-0,58; 0,53]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	59	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,40 (0,19)	52	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,13 (0,20)	-0,27 [-0,76; 0,23] p=0,2848	-0,18 [-0,56; 0,19]
> Median	49	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,64 (0,23)	59	4,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,41 (0,20)	-0,23 [-0,77; 0,31] p=0,4020	-0,15 [-0,53; 0,23]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	42	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,41 (0,22)	41	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,16 (0,23)	-0,26 [-0,85; 0,34] p=0,3951	-0,17 [-0,60; 0,26]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	66	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,54 (0,15)	70	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,33 (0,16)	-0,21 [-0,63; 0,21] p=0,3227	-0,16 [-0,50; 0,18]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,42 (0,17)	71	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,26 (0,18)	-0,16 [-0,62; 0,31] p=0,5018	-0,11 [-0,43; 0,22]
nein	34	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,41 (0,23)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,39 (0,20)	-0,02 [-0,61; 0,56] p=0,9358	-0,02 [-0,47; 0,44]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,57 (0,31)	23	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,13 (0,38)	-0,44 [-1,48; 0,60] p=0,3979	-0,24 [-0,76; 0,29]
nein	73	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,15)	88	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,26 (0,15)	-0,11 [-0,51; 0,28] p=0,5722	-0,09 [-0,40; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-449: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	107	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,78 (0,13)	111	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,51 (0,13)	-0,27 [-0,62; 0,08] p=0,1338	-0,19 [-0,46; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,77 (0,25)	45	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,52 (0,27)	-0,26 [-0,99; 0,47] p=0,4838	-0,15 [-0,57; 0,27]
weiblich	65	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,73 (0,18)	66	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,49 (0,17)	-0,24 [-0,71; 0,23] p=0,3207	-0,16 [-0,51; 0,18]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	34	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,76 (0,32)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,49 (0,28)	-0,27 [-1,11; 0,57] p=0,5193	-0,15 [-0,61; 0,31]
35-54 Jahre	56	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,91 (0,19)	50	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,48 (0,21)	-0,43 [-0,93; 0,08] p=0,0979	-0,30 [-0,68; 0,09]
55+ Jahre	17	3,00 [2,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,73 (0,43)	21	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,24 (0,33)	-0,49 [-1,70; 0,72] p=0,4084	-0,29 [-0,93; 0,35]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,03 (0,23)	36	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,81 (0,21)	-0,23 [-0,85; 0,40] p=0,4756	-0,18 [-0,68; 0,32]
Europa	54	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,63 (0,17)	49	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,19 (0,18)	-0,43 [-0,91; 0,04] p=0,0716	-0,35 [-0,74; 0,04]
Südamerika	25	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,76 (0,30)	26	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,82 (0,29)	0,05 [-0,74; 0,85] p=0,8913	0,04 [-0,51; 0,59]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,81 (0,21)	52	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,56 (0,21)	-0,25 [-0,78; 0,28] p=0,3580	-0,16 [-0,53; 0,22]
> Median	49	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,01 (0,24)	59	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,20)	-0,39 [-0,95; 0,17] p=0,1652	-0,24 [-0,63; 0,14]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	41	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,69 (0,25)	43	3,00 [1,00; 5,00]	-1,00 [-5,00; 1,00]	-1,37 (0,26)	-0,32 [-0,97; 0,34] p=0,3398	-0,19 [-0,62; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	66	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,81 (0,16)	68	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,56 (0,17)	-0,26 [-0,70; 0,19] p=0,2592	-0,19 [-0,53; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,66 (0,17)	71	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,57 (0,18)	-0,09 [-0,56; 0,38] p=0,7095	-0,06 [-0,39; 0,27]
nein	33	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,21)	40	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,36 (0,18)	-0,28 [-0,81; 0,25] p=0,2935	-0,24 [-0,70; 0,22]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,04 (0,30)	24	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,69 (0,36)	-0,35 [-1,32; 0,62] p=0,4660	-0,20 [-0,72; 0,32]
nein	72	3,00 [1,00; 5,00]	-1,50 [-5,00; 1,00]	-1,62 (0,15)	87	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,36 (0,15)	-0,26 [-0,67; 0,15] p=0,2171	-0,19 [-0,50; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-450: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	99	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,05 (0,13)	105	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,95 (0,13)	-0,11 [-0,45; 0,23] p=0,5359	-0,08 [-0,36; 0,19]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	39	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,89 (0,23)	41	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,31 (0,26)	0,42 [-0,25; 1,09] p=0,2183	0,27 [-0,17; 0,71]
weiblich	60	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,19)	64	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,74 (0,16)	-0,36 [-0,82; 0,10] p=0,1243	-0,26 [-0,61; 0,09]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	32	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,03 (0,27)	39	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,23)	-0,35 [-1,04; 0,34] p=0,3152	-0,23 [-0,70; 0,24]
35-54 Jahre	50	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,10 (0,19)	46	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,99 (0,21)	-0,11 [-0,62; 0,40] p=0,6679	-0,08 [-0,48; 0,32]
55+ Jahre	17	3,00 [2,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,09 (0,48)	20	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,83 (0,39)	-0,26 [-1,69; 1,16] p=0,6997	-0,14 [-0,79; 0,51]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-4,00; 0,00]	-2,46 (0,23)	33	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,06 (0,19)	-0,40 [-1,00; 0,20] p=0,1902	-0,35 [-0,88; 0,18]
Europa	52	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,91 (0,16)	46	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,94 (0,17)	0,03 [-0,43; 0,49] p=0,9000	0,02 [-0,37; 0,42]
Südamerika	23	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,07 (0,30)	26	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,91 (0,28)	-0,16 [-0,95; 0,64] p=0,6950	-0,11 [-0,67; 0,46]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	55	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,19 (0,20)	50	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,99 (0,20)	-0,20 [-0,71; 0,30] p=0,4323	-0,14 [-0,52; 0,25]
> Median	44	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,15 (0,23)	55	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,08 (0,19)	-0,07 [-0,62; 0,48] p=0,7963	-0,05 [-0,45; 0,35]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	38	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,85 (0,22)	41	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,98 (0,21)	0,13 [-0,44; 0,70] p=0,6452	0,10 [-0,35; 0,54]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	61	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,02 (0,17)	64	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,78 (0,17)	-0,24 [-0,69; 0,20] p=0,2784	-0,18 [-0,54; 0,17]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	68	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,94 (0,17)	67	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,92 (0,18)	-0,03 [-0,50; 0,44] p=0,9083	-0,02 [-0,36; 0,32]
nein	31	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,13 (0,26)	38	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,99 (0,21)	-0,14 [-0,80; 0,52] p=0,6633	-0,10 [-0,58; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,12 (0,27)	23	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,97 (0,31)	-0,15 [-1,01; 0,71] p=0,7203	-0,10 [-0,64; 0,44]
nein	67	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,94 (0,16)	82	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,81 (0,15)	-0,12 [-0,53; 0,29] p=0,5494	-0,09 [-0,41; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-451: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	95	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,30 (0,12)	99	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,99 (0,12)	-0,31 [-0,63; 0,01] p=0,0598	-0,26 [-0,54; 0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,43 (0,20)	37	4,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,13 (0,21)	-0,30 [-0,88; 0,28] p=0,2973	-0,24 [-0,69; 0,22]
weiblich	58	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,98 (0,17)	62	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,85 (0,15)	-0,13 [-0,55; 0,29] p=0,5476	-0,10 [-0,46; 0,26]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	29	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,05 (0,24)	37	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,88 (0,20)	-0,18 [-0,81; 0,46] p=0,5767	-0,14 [-0,63; 0,35]
35-54 Jahre	51	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,47 (0,18)	42	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-2,00 (0,21)	-0,48 [-0,98; 0,02] p=0,0614	-0,35 [-0,76; 0,06]
55+ Jahre	15	3,00 [2,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,29 (0,39)	20	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,73 (0,30)	-0,56 [-1,68; 0,56] p=0,3055	-0,39 [-1,06; 0,29]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	21	3,00 [2,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 0,00]	-2,47 (0,22)	31	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,16 (0,18)	-0,31 [-0,88; 0,25] p=0,2742	-0,31 [-0,87; 0,25]
Europa	52	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,28 (0,15)	45	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,08 (0,16)	-0,21 [-0,63; 0,22] p=0,3450	-0,19 [-0,59; 0,21]
Südamerika	22	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,25 (0,30)	23	3,00 [2,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,93 (0,30)	-0,33 [-1,15; 0,49] p=0,4241	-0,23 [-0,81; 0,36]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	53	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,20 (0,21)	45	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,61 (0,22)	-0,59 [-1,15; - 0,03] p=0,0401	-0,38 [-0,78; 0,02]
> Median	42	4,00 [1,00; 5,00]	-2,50 [-5,00; 1,00]	-2,68 (0,25)	54	4,00 [1,00; 5,00]	-3,00 [-5,00; 2,00]	-2,38 (0,21)	-0,29 [-0,88; 0,30] p=0,3298	-0,19 [-0,59; 0,22]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	36	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-2,25 (0,17)	37	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-1,92 (0,18)	-0,33 [-0,79; 0,13] p=0,1516	-0,31 [-0,78; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	59	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,09 (0,16)	62	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,73 (0,16)	-0,36 [-0,79; 0,07] p=0,0970	-0,29 [-0,65; 0,07]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	66	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,23 (0,15)	65	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-2,01 (0,16)	-0,22 [-0,64; 0,20] p=0,3025	-0,17 [-0,52; 0,17]
nein	29	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,99 (0,25)	34	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,88 (0,21)	-0,11 [-0,76; 0,54] p=0,7307	-0,08 [-0,58; 0,41]
Veränderung des SIBAT Modul 7 zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	33	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,54 (0,28)	23	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,91 (0,34)	-0,62 [-1,52; 0,28] p=0,1679	-0,38 [-0,91; 0,16]
nein	62	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 1,00]	-2,18 (0,15)	76	3,00 [1,00; 5,00]	-2,00 [-5,00; 2,00]	-1,98 (0,14)	-0,20 [-0,59; 0,18] p=0,2945	-0,17 [-0,51; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertezeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertezeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline FoST (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-452: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	84	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,80 (0,11)	88	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,79 (0,11)	-0,01 [-0,31; 0,29] p=0,9346	-0,01 [-0,31; 0,29]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	31	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,95 (0,17)	39	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,89 (0,16)	-0,06 [-0,53; 0,42] p=0,8136	-0,06 [-0,53; 0,41]
weiblich	53	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,73 (0,18)	49	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,70 (0,17)	-0,02 [-0,47; 0,42] p=0,9134	-0,02 [-0,41; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	26	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,71 (0,26)	29	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,25)	-0,02 [-0,75; 0,70] p=0,9513	-0,02 [-0,55; 0,51]
35-54 Jahre	43	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,19 (0,14)	39	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,88 (0,15)	-0,31 [-0,70; 0,07] p=0,1102	-0,34 [-0,77; 0,10]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	15	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 4,00]	-1,83 (0,19)	20	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,52 (0,14)	-0,30 [-0,84; 0,23] p=0,2468	-0,43 [-1,11; 0,25]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	22	2,50 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,65 (0,21)	28	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,19)	-0,03 [-0,60; 0,54] p=0,9147	-0,03 [-0,59; 0,53]
Europa	41	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,28 (0,12)	39	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,12 (0,12)	-0,16 [-0,48; 0,16] p=0,3247	-0,21 [-0,65; 0,23]
Südamerika	21	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,28 (0,26)	21	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,69 (0,26)	0,41 [-0,32; 1,14] p=0,2626	0,34 [-0,27; 0,95]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	50	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 4,00]	-1,41 (0,25)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,54 (0,27)	0,13 [-0,55; 0,80] p=0,7054	0,07 [-0,34; 0,49]
> Median	34	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,49 (0,25)	48	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,39 (0,19)	-0,10 [-0,69; 0,50] p=0,7408	-0,07 [-0,51; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	31	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 2,00]	-1,62 (0,19)	36	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,46 (0,18)	-0,16 [-0,66; 0,34] p=0,5296	-0,15 [-0,63; 0,33]
AD + Augmentation	53	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,84 (0,14)	52	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,89 (0,14)	0,04 [-0,34; 0,43] p=0,8270	0,04 [-0,34; 0,42]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	57	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,79 (0,16)	60	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,80 (0,16)	0,00 [-0,43; 0,44] p=0,9832	0,00 [-0,36; 0,37]
nein	27	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,84 (0,12)	28	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,12)	-0,20 [-0,53; 0,14] p=0,2349	-0,32 [-0,85; 0,22]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,73 (0,31)	21	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,66 (0,33)	-0,08 [-1,04; 0,88] p=0,8708	-0,05 [-0,60; 0,51]
nein	54	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,88 (0,12)	67	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,76 (0,11)	-0,11 [-0,42; 0,20] p=0,4772	-0,13 [-0,48; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-453: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	80	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,85 (0,10)	86	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,73 (0,09)	-0,12 [-0,36; 0,11] p=0,2987	-0,14 [-0,45; 0,16]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	28	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,78 (0,18)	37	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,62 (0,16)	-0,15 [-0,62; 0,32] p=0,5155	-0,16 [-0,65; 0,33]
weiblich	52	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,94 (0,12)	49	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,81 (0,11)	-0,13 [-0,43; 0,17] p=0,3835	-0,16 [-0,55; 0,23]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	24	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,85 (0,18)	28	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,82 (0,17)	-0,03 [-0,54; 0,49] p=0,9139	-0,03 [-0,58; 0,51]
35-54 Jahre	41	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,10 (0,14)	40	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,90 (0,15)	-0,20 [-0,57; 0,17] p=0,2768	-0,21 [-0,65; 0,22]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	15	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,54 (0,27)	18	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,20)	-0,11 [-0,82; 0,60] p=0,7509	-0,11 [-0,80; 0,57]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	2,50 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,93 (0,16)	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,60 (0,14)	-0,34 [-0,76; 0,09] p=0,1178	-0,50 [-1,13; 0,13]
Europa	40	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,06 (0,12)	39	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,07 (0,12)	0,01 [-0,33; 0,35] p=0,9552	0,01 [-0,43; 0,45]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,19)	23	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,75 (0,19)	0,07 [-0,45; 0,58] p=0,7933	0,07 [-0,51; 0,65]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,20)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,48 (0,21)	0,06 [-0,47; 0,59] p=0,8320	0,04 [-0,38; 0,46]
> Median	32	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,39 (0,29)	46	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-2,30 (0,24)	-0,09 [-0,79; 0,60] p=0,7913	-0,06 [-0,51; 0,40]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	29	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,72 (0,13)	31	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,51 (0,12)	-0,21 [-0,56; 0,14] p=0,2288	-0,30 [-0,81; 0,21]
AD + Augmentation	51	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,01 (0,12)	55	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,82 (0,12)	-0,19 [-0,50; 0,12] p=0,2276	-0,22 [-0,60; 0,17]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	55	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,91 (0,12)	56	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,82 (0,12)	-0,09 [-0,40; 0,23] p=0,5848	-0,10 [-0,47; 0,27]
nein	25	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,99 (0,15)	30	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,13)	-0,47 [-0,86; - 0,08] p=0,0193	-0,64 [-1,18; -0,09]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,87 (0,20)	18	3,00 [0,00; 4,00]	-2,50 [-4,00; 1,00]	-1,94 (0,21)	0,06 [-0,51; 0,64] p=0,8209	0,06 [-0,53; 0,66]
nein	52	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,81 (0,11)	68	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,60 (0,11)	-0,21 [-0,49; 0,07] p=0,1427	-0,25 [-0,61; 0,11]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-454: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,90 (0,09)	111	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,71 (0,10)	-0,19 [-0,44; 0,06] p=0,1382	-0,19 [-0,45; 0,08]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,94 (0,17)	46	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,85 (0,18)	-0,10 [-0,58; 0,38] p=0,6842	-0,09 [-0,50; 0,33]
weiblich	65	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,98 (0,14)	65	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,58 (0,14)	-0,40 [-0,76; - 0,04] p=0,0319	-0,36 [-0,70; -0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	36	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,87 (0,19)	39	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,60 (0,18)	-0,27 [-0,78; 0,24] p=0,2989	-0,23 [-0,69; 0,22]
35-54 Jahre	56	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,82 (0,15)	50	3,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,60 (0,16)	-0,23 [-0,62; 0,16] p=0,2500	-0,20 [-0,58; 0,18]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	17	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,56 (0,38)	22	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,67 (0,29)	0,11 [-0,93; 1,14] p=0,8283	0,07 [-0,56; 0,71]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,05 (0,17)	37	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,72 (0,15)	-0,33 [-0,79; 0,13] p=0,1516	-0,36 [-0,85; 0,14]
Europa	58	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,84 (0,14)	48	3,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,63 (0,15)	-0,21 [-0,62; 0,19] p=0,3004	-0,20 [-0,58; 0,19]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,99 (0,22)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,92 (0,21)	-0,06 [-0,64; 0,51] p=0,8244	-0,06 [-0,62; 0,50]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	60	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,75 (0,16)	51	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,67 (0,17)	-0,08 [-0,49; 0,33] p=0,6944	-0,07 [-0,44; 0,31]
> Median	49	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,19 (0,18)	60	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,91 (0,15)	-0,28 [-0,70; 0,13] p=0,1775	-0,23 [-0,61; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,08 (0,16)	42	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,78 (0,18)	-0,30 [-0,75; 0,15] p=0,1813	-0,27 [-0,70; 0,16]
AD + Augmentation	66	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,81 (0,12)	69	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,64 (0,13)	-0,17 [-0,49; 0,15] p=0,2926	-0,17 [-0,51; 0,17]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	73	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,91 (0,12)	70	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,73 (0,13)	-0,18 [-0,51; 0,14] p=0,2628	-0,18 [-0,50; 0,15]
nein	36	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,79 (0,20)	41	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,53 (0,18)	-0,26 [-0,78; 0,26] p=0,3266	-0,22 [-0,67; 0,23]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	34	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,10 (0,21)	23	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,51 (0,26)	-0,59 [-1,27; 0,09] p=0,0866	-0,48 [-1,01; 0,06]
nein	75	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,82 (0,12)	88	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,73 (0,12)	-0,09 [-0,41; 0,22] p=0,5549	-0,09 [-0,40; 0,22]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-455: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	106	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,11 (0,11)	110	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,11)	-0,13 [-0,43; 0,16] p=0,3731	-0,12 [-0,38; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,20 (0,18)	45	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,05 (0,19)	-0,15 [-0,67; 0,37] p=0,5641	-0,12 [-0,54; 0,30]
weiblich	63	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,08 (0,16)	65	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-0,94 (0,16)	-0,14 [-0,57; 0,28] p=0,5042	-0,11 [-0,46; 0,24]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	36	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,19)	38	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,05 (0,18)	-0,09 [-0,60; 0,43] p=0,7315	-0,08 [-0,53; 0,38]
35-54 Jahre	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,13 (0,18)	50	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,81 (0,19)	-0,31 [-0,79; 0,17] p=0,1990	-0,23 [-0,62; 0,15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	16	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,41 (0,34)	22	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,31 (0,26)	-0,10 [-1,02; 0,82] p=0,8218	-0,08 [-0,72; 0,57]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	29	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,18 (0,18)	37	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,19 (0,16)	0,01 [-0,47; 0,50] p=0,9525	0,01 [-0,47; 0,50]
Europa	54	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,19 (0,15)	47	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,92 (0,16)	-0,28 [-0,70; 0,15] p=0,2037	-0,25 [-0,64; 0,14]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,04 (0,26)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,06 (0,24)	0,01 [-0,67; 0,70] p=0,9656	0,01 [-0,55; 0,57]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,17 (0,17)	51	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,04 (0,17)	-0,13 [-0,55; 0,29] p=0,5432	-0,11 [-0,48; 0,27]
> Median	48	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-1,25 (0,22)	59	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,20)	-0,12 [-0,65; 0,42] p=0,6624	-0,08 [-0,46; 0,30]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,86 (0,17)	42	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,00 (0,18)	0,14 [-0,32; 0,59] p=0,5478	0,12 [-0,31; 0,55]
AD + Augmentation	63	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,16 (0,14)	68	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,85 (0,15)	-0,31 [-0,70; 0,08] p=0,1183	-0,26 [-0,60; 0,08]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	73	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,20 (0,15)	71	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,09 (0,15)	-0,11 [-0,51; 0,29] p=0,5844	-0,09 [-0,41; 0,24]
nein	33	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-0,83 (0,19)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,73 (0,16)	-0,10 [-0,59; 0,38] p=0,6622	-0,10 [-0,56; 0,36]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,72 (0,29)	23	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,18 (0,34)	-0,54 [-1,47; 0,38] p=0,2394	-0,33 [-0,87; 0,21]
nein	74	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,99 (0,12)	87	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,81 (0,12)	-0,17 [-0,51; 0,16] p=0,3049	-0,15 [-0,46; 0,16]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-456: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	107	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,23 (0,11)	109	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,12 (0,11)	-0,11 [-0,41; 0,18] p=0,4481	-0,10 [-0,37; 0,17]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,21 (0,20)	45	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,21)	-0,06 [-0,63; 0,52] p=0,8442	-0,04 [-0,46; 0,38]
weiblich	65	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,18 (0,16)	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,16)	-0,03 [-0,45; 0,39] p=0,8886	-0,02 [-0,37; 0,32]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	34	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,39 (0,23)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,21 (0,20)	-0,18 [-0,78; 0,41] p=0,5402	-0,14 [-0,59; 0,32]
35-54 Jahre	56	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,14)	48	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,18 (0,16)	-0,20 [-0,59; 0,18] p=0,2928	-0,19 [-0,58; 0,20]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	17	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [-3,00; 4,00]	-1,04 (0,28)	21	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,45 (0,21)	-0,59 [-1,36; 0,18] p=0,1252	-0,55 [-1,21; 0,10]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	2,50 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,54 (0,18)	36	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,31 (0,16)	-0,23 [-0,72; 0,26] p=0,3540	-0,23 [-0,73; 0,26]
Europa	54	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,23 (0,15)	47	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,16)	-0,25 [-0,67; 0,16] p=0,2298	-0,23 [-0,63; 0,16]
Südamerika	25	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-0,94 (0,26)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,25 (0,25)	0,31 [-0,39; 1,01] p=0,3775	0,23 [-0,32; 0,79]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 4,00]	-1,25 (0,20)	51	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,20 (0,20)	-0,05 [-0,56; 0,45] p=0,8358	-0,04 [-0,41; 0,34]
> Median	49	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,21)	58	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,18)	-0,16 [-0,67; 0,35] p=0,5308	-0,11 [-0,49; 0,27]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	41	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,19)	43	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,99 (0,19)	-0,16 [-0,66; 0,34] p=0,5310	-0,13 [-0,55; 0,30]
AD + Augmentation	66	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,21 (0,14)	66	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,08 (0,15)	-0,13 [-0,52; 0,26] p=0,4994	-0,11 [-0,45; 0,23]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,16 (0,14)	69	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,26 (0,15)	0,10 [-0,29; 0,50] p=0,6134	0,08 [-0,25; 0,41]
nein	33	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,26 (0,20)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,74 (0,17)	-0,52 [-1,04; 0,00] p=0,0514	-0,45 [-0,92; 0,01]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,50 (0,29)	23	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,50 (0,35)	0,00 [-0,95; 0,94] p=0,9955	0,00 [-0,53; 0,52]
nein	72	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,13)	86	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,13)	-0,20 [-0,55; 0,14] p=0,2487	-0,18 [-0,49; 0,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-457: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	98	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,53 (0,11)	105	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,11)	-0,01 [-0,31; 0,28] p=0,9247	-0,01 [-0,29; 0,26]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	39	3,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,47 (0,18)	42	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,78 (0,20)	0,31 [-0,22; 0,83] p=0,2508	0,25 [-0,19; 0,69]
weiblich	59	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,59 (0,16)	63	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,29 (0,15)	-0,31 [-0,72; 0,10] p=0,1383	-0,25 [-0,61; 0,10]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	31	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,55 (0,24)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,20)	-0,13 [-0,74; 0,49] p=0,6763	-0,10 [-0,57; 0,38]
35-54 Jahre	50	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,14)	45	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,73 (0,16)	0,09 [-0,29; 0,48] p=0,6250	0,09 [-0,31; 0,49]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	17	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 4,00]	-1,48 (0,38)	21	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,83 (0,29)	-0,65 [-1,71; 0,41] p=0,2124	-0,44 [-1,09; 0,20]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	2,50 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,62 (0,20)	34	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,53 (0,17)	-0,09 [-0,61; 0,43] p=0,7281	-0,09 [-0,61; 0,43]
Europa	51	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,14)	45	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,15)	-0,04 [-0,44; 0,37] p=0,8557	-0,04 [-0,44; 0,36]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,42 (0,25)	26	3,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-3,00; 1,00]	-1,41 (0,24)	-0,01 [-0,68; 0,65] p=0,9648	-0,01 [-0,57; 0,55]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 4,00]	-1,51 (0,21)	50	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,21)	0,00 [-0,52; 0,53] p=0,9989	0,00 [-0,38; 0,38]
> Median	44	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,90 (0,23)	55	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,82 (0,19)	-0,08 [-0,62; 0,46] p=0,7636	-0,06 [-0,45; 0,34]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	38	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,46 (0,20)	41	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,48 (0,20)	0,02 [-0,51; 0,56] p=0,9287	0,02 [-0,42; 0,46]
AD + Augmentation	60	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,40 (0,14)	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,14)	-0,02 [-0,39; 0,35] p=0,9141	-0,02 [-0,37; 0,33]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	68	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,55 (0,15)	67	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,65 (0,15)	0,10 [-0,31; 0,50] p=0,6392	0,08 [-0,26; 0,41]
nein	30	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,31 (0,23)	38	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,26 (0,18)	-0,05 [-0,62; 0,53] p=0,8705	-0,04 [-0,52; 0,44]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,98 (0,25)	22	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,73 (0,30)	-0,25 [-1,07; 0,57] p=0,5366	-0,17 [-0,72; 0,37]
nein	66	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,41 (0,14)	83	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,40 (0,13)	-0,01 [-0,37; 0,34] p=0,9436	-0,01 [-0,33; 0,31]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-458: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung der Häufigkeit von Suizidgedanken – aktuell – gemäß SIBAT Modul 5 (Mein Risiko) Frage 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	96	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,57 (0,11)	97	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,58 (0,11)	0,01 [-0,29; 0,31] p=0,9555	0,01 [-0,27; 0,29]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,57 (0,17)	37	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,53 (0,19)	-0,03 [-0,54; 0,48] p=0,8960	-0,03 [-0,49; 0,43]
weiblich	59	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,34 (0,16)	60	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,15)	0,09 [-0,31; 0,49] p=0,6533	0,08 [-0,28; 0,44]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	30	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,36 (0,22)	36	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,40 (0,19)	0,04 [-0,55; 0,62] p=0,9033	0,03 [-0,46; 0,51]
35-54 Jahre	51	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,71 (0,16)	41	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,74 (0,18)	0,02 [-0,41; 0,45] p=0,9169	0,02 [-0,39; 0,43]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	15	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 4,00]	-1,55 (0,26)	20	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,17 (0,20)	-0,39 [-1,14; 0,36] p=0,2885	-0,40 [-1,08; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	21	2,50 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,67 (0,22)	31	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,58 (0,18)	-0,09 [-0,67; 0,48] p=0,7453	-0,09 [-0,65; 0,46]
Europa	52	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,74 (0,14)	43	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,85 (0,15)	0,12 [-0,28; 0,51] p=0,5591	0,12 [-0,29; 0,52]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,40 (0,26)	23	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,40 (0,26)	0,00 [-0,71; 0,71] p=0,9975	0,00 [-0,58; 0,58]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 4,00]	-1,63 (0,22)	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,29 (0,23)	-0,34 [-0,93; 0,25] p=0,2537	-0,21 [-0,61; 0,19]
> Median	42	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,04 (0,23)	53	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-2,08 (0,19)	0,04 [-0,51; 0,59] p=0,8859	0,03 [-0,38; 0,43]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	36	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,55 (0,17)	37	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,58 (0,17)	0,02 [-0,43; 0,48] p=0,9244	0,02 [-0,44; 0,48]
AD + Augmentation	60	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,35 (0,15)	60	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,34 (0,15)	-0,01 [-0,42; 0,41] p=0,9756	-0,01 [-0,36; 0,35]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	67	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,59 (0,14)	64	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,68 (0,15)	0,09 [-0,30; 0,48] p=0,6415	0,08 [-0,27; 0,42]
nein	29	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,22 (0,23)	33	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,24 (0,20)	0,02 [-0,59; 0,63] p=0,9570	0,01 [-0,48; 0,51]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 3 zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	34	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 4,00]	-1,88 (0,24)	22	3,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,65 (0,29)	-0,23 [-1,01; 0,56] p=0,5597	-0,16 [-0,70; 0,38]
nein	62	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,47 (0,14)	75	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,42 (0,14)	-0,05 [-0,42; 0,32] p=0,7970	-0,04 [-0,38; 0,29]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 3 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-459: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	84	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,42 (0,11)	88	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,11)	-0,10 [-0,40; 0,20] p=0,5030	-0,10 [-0,40; 0,20]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	31	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,58 (0,18)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,43 (0,17)	-0,15 [-0,65; 0,36] p=0,5608	-0,14 [-0,61; 0,33]
weiblich	53	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,38 (0,16)	49	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,20 (0,15)	-0,18 [-0,58; 0,22] p=0,3715	-0,16 [-0,55; 0,23]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,24 (0,23)	29	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,14 (0,22)	-0,10 [-0,74; 0,55] p=0,7648	-0,08 [-0,61; 0,45]
35-54 Jahre	43	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,69 (0,14)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,33 (0,15)	-0,36 [-0,75; 0,03] p=0,0669	-0,38 [-0,82; 0,06]
55+ Jahre	15	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-2,00; 3,00]	-1,61 (0,27)	20	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,30 (0,20)	-0,31 [-1,04; 0,43] p=0,3837	-0,31 [-0,99; 0,36]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	22	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,43 (0,19)	28	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,44 (0,17)	0,00 [-0,51; 0,52] p=0,9904	0,00 [-0,56; 0,56]
Europa	41	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,54 (0,12)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,25 (0,12)	-0,29 [-0,62; 0,04] p=0,0806	-0,38 [-0,82; 0,06]
Südamerika	21	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,13 (0,25)	21	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,52 (0,25)	0,40 [-0,30; 1,10] p=0,2594	0,34 [-0,27; 0,95]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	50	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 3,00]	-1,24 (0,20)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,12 (0,22)	-0,12 [-0,67; 0,42] p=0,6550	-0,09 [-0,50; 0,33]
> Median	34	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,69 (0,25)	48	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,82 (0,20)	0,14 [-0,47; 0,75] p=0,6542	0,10 [-0,34; 0,54]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	31	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 2,00]	-1,42 (0,19)	36	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,16 (0,19)	-0,25 [-0,78; 0,27] p=0,3328	-0,23 [-0,71; 0,26]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	53	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,43 (0,13)	52	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,14)	-0,06 [-0,43; 0,31] p=0,7627	-0,06 [-0,44; 0,33]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	57	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,50 (0,15)	60	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,34 (0,15)	-0,15 [-0,56; 0,26] p=0,4628	-0,13 [-0,49; 0,23]
nein	27	1,50 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,19 (0,18)	28	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,24 (0,19)	0,05 [-0,48; 0,58] p=0,8428	0,05 [-0,48; 0,58]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	30	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 3,00]	-1,44 (0,28)	21	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,06 (0,30)	-0,38 [-1,24; 0,48] p=0,3751	-0,26 [-0,81; 0,30]
nein	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,50 (0,13)	67	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,12)	-0,18 [-0,52; 0,15] p=0,2857	-0,19 [-0,55; 0,17]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-460: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	80	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,56 (0,08)	86	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,47 (0,08)	-0,09 [-0,30; 0,12] p=0,4016	-0,12 [-0,42; 0,19]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	28	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,49 (0,16)	37	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,41 (0,15)	-0,07 [-0,50; 0,36] p=0,7295	-0,08 [-0,58; 0,41]
weiblich	52	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,68 (0,10)	49	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,49 (0,10)	-0,19 [-0,44; 0,07] p=0,1436	-0,26 [-0,66; 0,13]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	24	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,48 (0,15)	28	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,57 (0,14)	0,09 [-0,34; 0,52] p=0,6818	0,11 [-0,43; 0,66]
35-54 Jahre	41	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,73 (0,12)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,48 (0,13)	-0,25 [-0,56; 0,06] p=0,1148	-0,31 [-0,75; 0,13]
55+ Jahre	15	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-2,00; 0,00]	-1,31 (0,31)	18	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,36 (0,23)	0,06 [-0,75; 0,86] p=0,8796	0,05 [-0,63; 0,74]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; -1,00]	-1,72 (0,15)	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,58 (0,13)	-0,14 [-0,54; 0,26] p=0,4784	-0,22 [-0,85; 0,40]
Europa	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,49 (0,11)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,51 (0,12)	0,02 [-0,30; 0,33] p=0,9132	0,02 [-0,42; 0,46]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,64 (0,17)	23	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,55 (0,17)	-0,09 [-0,56; 0,38] p=0,6981	-0,11 [-0,69; 0,47]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	48	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,33 (0,17)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,24 (0,18)	-0,08 [-0,52; 0,35] p=0,7029	-0,07 [-0,49; 0,35]
> Median	32	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,76 (0,23)	46	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,95 (0,19)	0,19 [-0,37; 0,75] p=0,5002	0,14 [-0,31; 0,59]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	29	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 0,00]	-1,44 (0,10)	31	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,24 (0,10)	-0,20 [-0,47; 0,06] p=0,1310	-0,38 [-0,89; 0,13]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	51	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,65 (0,11)	55	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,56 (0,11)	-0,09 [-0,38; 0,19] p=0,5255	-0,11 [-0,49; 0,27]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	55	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,72 (0,11)	56	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,49 (0,11)	-0,24 [-0,53; 0,05] p=0,1064	-0,29 [-0,67; 0,08]
nein	25	1,50 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,47 (0,14)	30	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,44 (0,12)	-0,03 [-0,40; 0,34] p=0,8600	-0,05 [-0,58; 0,48]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,68 (0,16)	18	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 0,00]	-1,32 (0,18)	-0,36 [-0,84; 0,12] p=0,1375	-0,43 [-1,02; 0,17]
nein	52	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,46 (0,10)	68	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,44 (0,10)	-0,02 [-0,28; 0,23] p=0,8686	-0,03 [-0,39; 0,33]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-461: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	109	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,58 (0,09)	111	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,35 (0,09)	-0,23 [-0,47; 0,01] p=0,0577	-0,24 [-0,51; 0,02]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	44	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,67 (0,15)	46	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,48 (0,16)	-0,18 [-0,62; 0,26] p=0,4115	-0,17 [-0,59; 0,24]
weiblich	65	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,53 (0,13)	65	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,26 (0,13)	-0,27 [-0,62; 0,09] p=0,1368	-0,25 [-0,59; 0,10]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	36	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,57 (0,19)	39	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,20 (0,18)	-0,37 [-0,88; 0,14] p=0,1491	-0,32 [-0,78; 0,13]
35-54 Jahre	56	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,54 (0,14)	50	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,38 (0,15)	-0,16 [-0,52; 0,20] p=0,3758	-0,15 [-0,54; 0,23]
55+ Jahre	17	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,57 (0,30)	22	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,61 (0,23)	0,04 [-0,77; 0,85] p=0,9171	0,03 [-0,60; 0,67]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,46 (0,18)	37	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,43 (0,15)	-0,03 [-0,50; 0,44] p=0,9109	-0,03 [-0,52; 0,46]
Europa	58	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,56 (0,10)	48	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,37 (0,12)	-0,19 [-0,49; 0,11] p=0,2138	-0,24 [-0,62; 0,15]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 0,00]	-0,64 (0,22)	26	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,33 (0,21)	-0,31 [-0,89; 0,27] p=0,2885	-0,29 [-0,85; 0,28]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	60	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,49 (0,12)	51	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,23 (0,12)	-0,25 [-0,55; 0,05] p=0,1019	-0,28 [-0,66; 0,09]
> Median	49	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,71 (0,20)	60	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,56 (0,17)	-0,16 [-0,62; 0,30] p=0,5005	-0,12 [-0,49; 0,26]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	43	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,47 (0,14)	42	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,57 (0,15)	0,10 [-0,28; 0,48] p=0,6038	0,11 [-0,32; 0,53]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	66	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,57 (0,12)	69	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,15 (0,12)	-0,41 [-0,73; - 0,10] p=0,0096	-0,42 [-0,76; -0,08]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	73	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,64 (0,12)	70	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,41 (0,13)	-0,23 [-0,57; 0,11] p=0,1789	-0,21 [-0,54; 0,12]
nein	36	1,50 [0,00; 3,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,44 (0,14)	41	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,19 (0,12)	-0,24 [-0,60; 0,12] p=0,1826	-0,29 [-0,74; 0,16]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 1+4h, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	34	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,52 (0,19)	23	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,34 (0,24)	-0,18 [-0,83; 0,46] p=0,5660	-0,16 [-0,69; 0,37]
nein	75	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,61 (0,11)	88	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,23 (0,11)	-0,39 [-0,67; - 0,11] p=0,0074	-0,40 [-0,71; -0,09]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-462: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	106	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,62 (0,09)	110	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,57 (0,10)	-0,06 [-0,31; 0,20] p=0,6620	-0,06 [-0,32; 0,21]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,68 (0,15)	45	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 0,00]	-0,57 (0,16)	-0,11 [-0,56; 0,34] p=0,6223	-0,11 [-0,52; 0,31]
weiblich	63	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,66 (0,14)	65	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,53 (0,13)	-0,13 [-0,49; 0,23] p=0,4806	-0,12 [-0,47; 0,23]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	36	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,66 (0,19)	38	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,52 (0,18)	-0,14 [-0,65; 0,37] p=0,5751	-0,13 [-0,58; 0,33]
35-54 Jahre	54	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,56 (0,16)	50	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,54 (0,17)	-0,02 [-0,43; 0,40] p=0,9297	-0,02 [-0,40; 0,37]
55+ Jahre	16	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [-2,00; 1,00]	-0,92 (0,26)	22	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,92 (0,20)	0,00 [-0,70; 0,70] p=0,9991	0,00 [-0,64; 0,64]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	29	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,77 (0,16)	37	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,90 (0,14)	0,13 [-0,29; 0,55] p=0,5447	0,15 [-0,34; 0,64]
Europa	54	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 2,00]	-0,58 (0,12)	47	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,43 (0,13)	-0,16 [-0,49; 0,18] p=0,3548	-0,18 [-0,57; 0,21]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,77 (0,24)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-3,00; 1,00]	-0,83 (0,23)	0,06 [-0,58; 0,71] p=0,8409	0,05 [-0,51; 0,62]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-2,00; 2,00]	-0,64 (0,14)	51	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,52 (0,14)	-0,12 [-0,48; 0,24] p=0,5123	-0,11 [-0,49; 0,26]
> Median	48	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,75 (0,21)	59	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,76 (0,18)	0,01 [-0,48; 0,51] p=0,9605	0,01 [-0,37; 0,39]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	43	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,34 (0,14)	42	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,60 (0,16)	0,25 [-0,15; 0,65] p=0,2121	0,25 [-0,17; 0,68]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	63	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 2,00]	-0,69 (0,13)	68	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,48 (0,13)	-0,21 [-0,55; 0,14] p=0,2340	-0,20 [-0,54; 0,15]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	73	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 1,00]	-0,68 (0,13)	71	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,62 (0,14)	-0,06 [-0,41; 0,29] p=0,7342	-0,05 [-0,38; 0,27]
nein	33	1,50 [0,00; 3,00]	0,00 [-2,00; 2,00]	-0,38 (0,16)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,51 (0,14)	0,13 [-0,28; 0,55] p=0,5281	0,14 [-0,32; 0,61]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	2,00 [0,00; 4,00]	-0,50 [-4,00; 1,00]	-0,87 (0,25)	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,86 (0,29)	-0,02 [-0,82; 0,78] p=0,9632	-0,01 [-0,55; 0,52]
nein	74	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 2,00]	-0,63 (0,11)	87	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,39 (0,11)	-0,24 [-0,53; 0,04] p=0,0909	-0,25 [-0,56; 0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-463: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	107	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,83 (0,11)	109	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,87 (0,11)	0,04 [-0,24; 0,33] p=0,7780	0,04 [-0,23; 0,30]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	42	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,88 (0,18)	45	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,76 (0,20)	-0,11 [-0,66; 0,43] p=0,6747	-0,09 [-0,51; 0,33]
weiblich	65	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,80 (0,15)	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,14)	0,18 [-0,21; 0,57] p=0,3585	0,15 [-0,19; 0,50]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	34	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,98 (0,23)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,76 (0,20)	-0,22 [-0,80; 0,37] p=0,4593	-0,17 [-0,62; 0,29]
35-54 Jahre	56	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,15)	48	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,90 (0,17)	-0,03 [-0,45; 0,38] p=0,8663	-0,03 [-0,42; 0,36]
55+ Jahre	17	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [-2,00; 3,00]	-0,74 (0,32)	21	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,59 (0,25)	-0,15 [-1,02; 0,72] p=0,7154	-0,12 [-0,76; 0,52]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,92 (0,17)	36	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,12 (0,15)	0,21 [-0,26; 0,67] p=0,3763	0,22 [-0,27; 0,72]
Europa	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,14)	47	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-3,00; 1,00]	-0,74 (0,15)	-0,11 [-0,50; 0,28] p=0,5739	-0,11 [-0,50; 0,28]
Südamerika	25	2,00 [0,00; 4,00]	0,00 [-4,00; 3,00]	-0,64 (0,24)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,01 (0,24)	0,37 [-0,28; 1,02] p=0,2547	0,30 [-0,25; 0,86]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	58	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 3,00]	-0,93 (0,15)	51	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,88 (0,15)	-0,05 [-0,44; 0,34] p=0,8066	-0,04 [-0,42; 0,33]
> Median	49	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,95 (0,23)	58	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,09 (0,20)	0,14 [-0,41; 0,70] p=0,6048	0,09 [-0,29; 0,47]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	41	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,79 (0,18)	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,75 (0,19)	-0,03 [-0,54; 0,47] p=0,8912	-0,03 [-0,46; 0,40]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	66	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,82 (0,14)	66	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,86 (0,14)	0,03 [-0,34; 0,41] p=0,8620	0,03 [-0,31; 0,37]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,88 (0,14)	69	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,99 (0,15)	0,11 [-0,28; 0,50] p=0,5787	0,09 [-0,24; 0,42]
nein	33	1,50 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,74 (0,20)	40	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,65 (0,17)	-0,10 [-0,61; 0,42] p=0,7114	-0,08 [-0,55; 0,38]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 4, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	35	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,02 (0,26)	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,01 (0,31)	-0,01 [-0,85; 0,84] p=0,9876	0,00 [-0,53; 0,52]
nein	72	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,77 (0,13)	86	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,73 (0,13)	-0,04 [-0,38; 0,30] p=0,8297	-0,03 [-0,35; 0,28]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-464: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	98	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,14 (0,11)	105	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,13 (0,10)	-0,01 [-0,29; 0,27] p=0,9477	-0,01 [-0,28; 0,27]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	39	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,17)	42	2,00 [0,00; 4,00]	-1,50 [-4,00; 1,00]	-1,43 (0,19)	0,24 [-0,26; 0,75] p=0,3384	0,21 [-0,23; 0,65]
weiblich	59	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,13 (0,16)	63	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,93 (0,14)	-0,20 [-0,59; 0,20] p=0,3189	-0,17 [-0,53; 0,19]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	31	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-0,96 (0,20)	39	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,91 (0,17)	-0,05 [-0,55; 0,45] p=0,8465	-0,04 [-0,52; 0,43]
35-54 Jahre	50	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,25 (0,15)	45	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,38 (0,17)	0,13 [-0,27; 0,54] p=0,5167	0,12 [-0,28; 0,52]
55+ Jahre	17	2,00 [0,00; 3,00]	0,00 [-2,00; 3,00]	-1,14 (0,37)	21	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-0,67 (0,29)	-0,47 [-1,49; 0,54] p=0,3366	-0,33 [-0,97; 0,32]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	24	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,30 (0,17)	34	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,39 (0,14)	0,09 [-0,37; 0,54] p=0,7026	0,10 [-0,42; 0,62]
Europa	51	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,23 (0,14)	45	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,07 (0,15)	-0,16 [-0,55; 0,23] p=0,4212	-0,16 [-0,56; 0,24]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-0,97 (0,25)	26	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,24)	0,17 [-0,50; 0,85] p=0,6045	0,14 [-0,42; 0,70]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 3,00]	-1,32 (0,19)	50	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,17 (0,18)	-0,15 [-0,62; 0,32] p=0,5234	-0,11 [-0,50; 0,27]
> Median	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,29 (0,21)	55	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,40 (0,18)	0,11 [-0,40; 0,61] p=0,6754	0,08 [-0,32; 0,47]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	38	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,17 (0,20)	41	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,07 (0,20)	-0,10 [-0,62; 0,43] p=0,7129	-0,08 [-0,52; 0,36]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	60	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,05 (0,13)	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,12 (0,13)	0,08 [-0,28; 0,43] p=0,6699	0,07 [-0,28; 0,42]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	68	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,19 (0,14)	67	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,22 (0,14)	0,03 [-0,36; 0,41] p=0,8928	0,02 [-0,32; 0,36]
nein	30	1,50 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-0,93 (0,20)	38	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,01 (0,17)	0,08 [-0,44; 0,59] p=0,7662	0,07 [-0,41; 0,55]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 8, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	32	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,21 (0,25)	22	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,24 (0,29)	0,03 [-0,79; 0,84] p=0,9481	0,02 [-0,53; 0,56]
nein	66	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,12 (0,13)	83	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,03 (0,12)	-0,09 [-0,42; 0,24] p=0,5835	-0,08 [-0,41; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertzeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertzeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-465: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Selbsteinschätzung des Suizidrisikos in naher Zukunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	96	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,33 (0,10)	97	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,23 (0,10)	-0,10 [-0,36; 0,17] p=0,4742	-0,10 [-0,38; 0,18]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	37	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,37 (0,14)	37	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,22 (0,15)	-0,15 [-0,57; 0,26] p=0,4579	-0,17 [-0,63; 0,29]
weiblich	59	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,20 (0,15)	60	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,14)	-0,02 [-0,39; 0,35] p=0,8962	-0,02 [-0,38; 0,34]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	30	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,01 (0,18)	36	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,03 (0,16)	0,01 [-0,47; 0,50] p=0,9522	0,01 [-0,47; 0,50]
35-54 Jahre	51	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,54 (0,15)	41	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,40 (0,18)	-0,15 [-0,56; 0,27] p=0,4884	-0,13 [-0,54; 0,28]
55+ Jahre	15	2,00 [0,00; 3,00]	-1,00 [-2,00; 3,00]	-1,36 (0,31)	20	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,09 (0,24)	-0,28 [-1,15; 0,60] p=0,5146	-0,24 [-0,91; 0,43]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	21	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,45 (0,18)	31	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 0,00]	-1,54 (0,15)	0,09 [-0,37; 0,55] p=0,6958	0,11 [-0,45; 0,66]
Europa	52	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,29 (0,12)	43	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,15 (0,13)	-0,14 [-0,48; 0,20] p=0,4081	-0,17 [-0,57; 0,24]
Südamerika	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,20 (0,24)	23	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,27 (0,24)	0,07 [-0,58; 0,72] p=0,8244	0,06 [-0,52; 0,64]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	54	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,55 (0,18)	44	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,02 (0,19)	-0,53 [-1,01; - 0,04] p=0,0331	-0,40 [-0,80; 0,00]
> Median	42	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,50 (0,23)	53	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,72 (0,19)	0,23 [-0,32; 0,77] p=0,4106	0,16 [-0,25; 0,56]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	36	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 1,00]	-1,40 (0,16)	37	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,17)	-0,23 [-0,67; 0,22] p=0,3068	-0,22 [-0,69; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	60	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,19 (0,13)	60	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,15 (0,13)	-0,04 [-0,39; 0,32] p=0,8362	-0,04 [-0,39; 0,32]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	67	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,40 (0,13)	64	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,32 (0,14)	-0,07 [-0,44; 0,29] p=0,6943	-0,07 [-0,41; 0,28]
nein	29	1,50 [0,00; 3,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,06 (0,17)	33	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 0,00]	-1,09 (0,15)	0,04 [-0,41; 0,48] p=0,8701	0,04 [-0,46; 0,54]
Veränderung des SIBAT Modul 5 Item 4 zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	34	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 3,00]	-1,39 (0,26)	22	2,00 [0,00; 4,00]	-2,00 [-3,00; 1,00]	-1,22 (0,31)	-0,17 [-1,01; 0,67] p=0,6796	-0,11 [-0,65; 0,42]
nein	62	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-1,30 (0,11)	75	2,00 [0,00; 4,00]	-1,00 [-4,00; 1,00]	-1,18 (0,11)	-0,12 [-0,41; 0,18] p=0,4401	-0,13 [-0,46; 0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswerte- zeitpunkt	Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline SIBAT Modul 5 Item 4 (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-466: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	92	38,92 (21,64)	64,88 (2,41)	25,66 (2,41)	95	39,08 (23,80)	57,57 (2,43)	18,35 (2,43)	7,31 [0,73; 13,89] p=0,0297	0,31 [0,02; 0,60]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	34	39,68 (20,88)	60,64 (3,94)	21,42 (3,94)	41	45,57 (25,53)	58,83 (3,83)	19,61 (3,83)	1,81 [-8,91; 12,52] p=0,7400	0,07 [-0,38; 0,53]
weiblich	58	38,43 (22,26)	67,52 (3,12)	28,30 (3,12)	54	34,56 (21,58)	56,62 (3,15)	17,40 (3,15)	10,90 [2,31; 19,49] p=0,0131	0,46 [0,09; 0,84]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	28	41,72 (20,51)	62,22 (4,32)	23,00 (4,32)	33	50,08 (24,66)	52,15 (4,09)	12,94 (4,09)	10,07 [-1,37; 21,51] p=0,0842	0,43 [-0,08; 0,94]
35-54 Jahre	48	38,75 (22,50)	67,82 (3,35)	28,60 (3,35)	43	30,41 (19,80)	58,40 (3,60)	19,18 (3,60)	9,42 [-0,05; 18,89] p=0,0512	0,40 [-0,02; 0,81]
55+ Jahre	16	33,89 (21,19)	59,81 (5,96)	20,59 (5,96)	19	39,19 (23,33)	64,96 (5,54)	25,74 (5,54)	-5,15 [-21,04; 10,74] p=0,5234	-0,21 [-0,88; 0,46]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	22	45,10 (21,82)	66,82 (4,56)	27,60 (4,56)	30	48,89 (24,27)	60,05 (4,02)	20,83 (4,02)	6,76 [-5,16; 18,68] p=0,2647	0,31 [-0,25; 0,86]
Europa	46	36,98 (20,87)	63,65 (3,22)	24,43 (3,22)	42	30,12 (20,11)	55,46 (3,43)	16,24 (3,43)	8,19 [-1,00; 17,38] p=0,0803	0,37 [-0,05; 0,79]
Südamerika	24	36,00 (22,60)	65,17 (4,64)	25,95 (4,64)	23	42,26 (24,16)	61,91 (4,63)	22,69 (4,63)	3,26 [-9,59; 16,11] p=0,6174	0,14 [-0,43; 0,72]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	53	42,19 (21,58)	63,59 (3,39)	22,79 (3,83)	44	44,31 (24,46)	60,14 (3,60)	15,69 (4,11)	7,10 [-3,64; 17,85] p=0,1936	0,26 [-0,15; 0,66]
> Median	39	34,94 (21,25)	66,66 (3,81)	29,14 (4,29)	51	34,55 (22,44)	55,84 (3,38)	20,18 (3,83)	8,96 [-2,07; 19,99] p=0,1107	0,33 [-0,09; 0,75]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	35	40,93 (23,14)	NA (NA)	NA (NA)	37	45,12 (27,58)	NA (NA)	NA (NA)	10,86 [0,36; 21,35] p=0,0427	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	57	37,64 (20,70)	NA (NA)	NA (NA)	58	35,32 (20,43)	NA (NA)	NA (NA)	4,90 [-3,47; 13,26] p=0,2496	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	62	38,53 (22,56)	63,98 (2,92)	24,76 (2,92)	64	40,18 (24,28)	57,01 (2,97)	17,79 (2,97)	6,96 [-1,15; 15,07] p=0,0920	0,30 [-0,06; 0,65]
nein	30	39,75 (19,83)	66,46 (4,34)	27,24 (4,34)	31	37,10 (23,07)	58,84 (4,14)	19,62 (4,14)	7,62 [-4,05; 19,29] p=0,1993	0,32 [-0,18; 0,83]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	42,53 (23,64)	66,52 (4,29)	27,30 (4,29)	23	36,00 (24,72)	54,62 (5,07)	15,41 (5,07)	11,90 [-1,03; 24,82] p=0,0709	0,49 [-0,06; 1,03]
nein	61	37,23 (20,59)	64,14 (2,95)	24,93 (2,95)	72	39,92 (23,62)	58,53 (2,79)	19,31 (2,79)	5,61 [-2,26; 13,48] p=0,1610	0,24 [-0,10; 0,58]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-467: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	78	38,92 (21,64)	69,07 (2,68)	29,67 (2,68)	86	39,08 (23,80)	65,64 (2,61)	26,24 (2,61)	3,43 [-3,80; 10,66] p=0,3505	0,14 [-0,16; 0,45]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	28	39,68 (20,88)	64,18 (4,43)	24,78 (4,43)	37	45,57 (25,53)	67,11 (4,06)	27,72 (4,06)	-2,94 [-14,65; 8,78] p=0,6215	-0,12 [-0,61; 0,37]
weiblich	50	38,43 (22,26)	72,00 (3,41)	32,61 (3,41)	49	34,56 (21,58)	64,58 (3,42)	25,18 (3,42)	7,42 [-1,95; 16,80] p=0,1201	0,31 [-0,09; 0,70]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	24	41,72 (20,51)	64,63 (4,76)	25,24 (4,76)	28	50,08 (24,66)	63,46 (4,49)	24,06 (4,49)	1,17 [-11,48; 13,82] p=0,8550	0,05 [-0,50; 0,59]
35-54 Jahre	40	38,75 (22,50)	74,53 (3,71)	35,14 (3,71)	40	30,41 (19,80)	66,05 (3,83)	26,66 (3,83)	8,48 [-1,81; 18,77] p=0,1056	0,35 [-0,09; 0,79]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	14	33,89 (21,19)	60,26 (6,38)	20,87 (6,38)	18	39,19 (23,33)	68,66 (5,75)	29,27 (5,75)	-8,40 [-25,19; 8,39] p=0,3250	-0,34 [-1,04; 0,37]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	45,10 (21,82)	67,45 (5,44)	28,05 (5,44)	24	48,89 (24,27)	64,81 (4,65)	25,42 (4,65)	2,63 [-11,43; 16,70] p=0,7123	0,11 [-0,51; 0,74]
Europa	38	36,98 (20,87)	70,20 (3,73)	30,81 (3,73)	39	30,12 (20,11)	66,92 (3,82)	27,53 (3,82)	3,28 [-7,18; 13,75] p=0,5368	0,14 [-0,31; 0,59]
Südamerika	23	36,00 (22,60)	70,25 (5,08)	30,86 (5,08)	23	42,26 (24,16)	68,92 (5,04)	29,52 (5,04)	1,33 [-12,72; 15,39] p=0,8518	0,05 [-0,52; 0,63]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	47	42,19 (21,58)	66,86 (3,57)	26,60 (4,21)	40	44,31 (24,46)	69,22 (3,79)	23,60 (4,49)	2,99 [-8,84; 14,83] p=0,6183	0,10 [-0,32; 0,53]
> Median	31	34,94 (21,25)	71,72 (4,18)	34,25 (4,87)	46	34,55 (22,44)	63,07 (3,56)	27,48 (4,21)	6,77 [-5,66; 19,20] p=0,2841	0,24 [-0,22; 0,70]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	28	40,93 (23,14)	NA (NA)	NA (NA)	31	45,12 (27,58)	NA (NA)	NA (NA)	3,74 [-8,08; 15,56] p=0,5330	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	50	37,64 (20,70)	NA (NA)	NA (NA)	55	35,32 (20,43)	NA (NA)	NA (NA)	2,72 [-6,40; 11,85] p=0,5570	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	55	38,53 (22,56)	67,87 (3,19)	28,48 (3,19)	56	40,18 (24,28)	62,72 (3,19)	23,32 (3,19)	5,16 [-3,66; 13,97] p=0,2499	0,22 [-0,16; 0,59]
nein	23	39,75 (19,83)	71,71 (4,85)	32,31 (4,85)	30	37,10 (23,07)	71,41 (4,42)	32,01 (4,42)	0,30 [-12,48; 13,08] p=0,9633	0,01 [-0,53; 0,56]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	42,53 (23,64)	70,19 (4,64)	30,80 (4,64)	18	36,00 (24,72)	61,05 (5,55)	21,66 (5,55)	9,14 [-4,95; 23,22] p=0,2022	0,37 [-0,23; 0,97]
nein	50	37,23 (20,59)	68,61 (3,30)	29,21 (3,30)	68	39,92 (23,62)	66,99 (2,98)	27,59 (2,98)	1,62 [-7,03; 10,28] p=0,7121	0,07 [-0,30; 0,43]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-468: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	107	38,92 (21,64)	52,92 (1,86)	13,70 (1,86)	111	39,08 (23,80)	48,36 (1,88)	9,14 (1,88)	4,56 [-0,43; 9,55] p=0,0733	0,23 [-0,03; 0,50]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	39,68 (20,88)	52,28 (2,98)	13,07 (2,98)	46	45,57 (25,53)	48,78 (3,02)	9,56 (3,02)	3,51 [-4,70; 11,71] p=0,4003	0,17 [-0,24; 0,59]
weiblich	64	38,43 (22,26)	53,32 (2,45)	14,10 (2,45)	65	34,56 (21,58)	48,13 (2,41)	8,92 (2,41)	5,18 [-1,40; 11,77] p=0,1222	0,26 [-0,08; 0,61]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	36	41,72 (20,51)	49,91 (3,31)	10,69 (3,31)	39	50,08 (24,66)	47,25 (3,19)	8,03 (3,19)	2,67 [-6,03; 11,37] p=0,5461	0,13 [-0,32; 0,59]
35-54 Jahre	55	38,75 (22,50)	55,60 (2,60)	16,38 (2,60)	51	30,41 (19,80)	47,19 (2,83)	7,97 (2,83)	8,41 [1,14; 15,68] p=0,0236	0,42 [0,04; 0,81]
55+ Jahre	16	33,89 (21,19)	49,74 (4,86)	10,52 (4,86)	21	39,19 (23,33)	53,48 (4,34)	14,26 (4,34)	-3,74 [-16,38; 8,91] p=0,5607	-0,19 [-0,84; 0,47]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Geographische Region										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Nordamerika	28	45,10 (21,82)	58,03 (3,40)	18,81 (3,40)	36	48,89 (24,27)	57,23 (3,05)	18,01 (3,05)	0,80 [-8,14; 9,75] p=0,8600	0,04 [-0,45; 0,54]
Europa	55	36,98 (20,87)	49,80 (2,46)	10,58 (2,46)	48	30,12 (20,11)	43,07 (2,66)	3,86 (2,66)	6,73 [-0,31; 13,77] p=0,0610	0,36 [-0,03; 0,75]
Südamerika	24	36,00 (22,60)	53,99 (3,70)	14,77 (3,70)	27	42,26 (24,16)	49,68 (3,52)	10,46 (3,52)	4,31 [-5,67; 14,29] p=0,3954	0,23 [-0,32; 0,78]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	59	42,19 (21,58)	51,34 (3,18)	10,04 (2,80)	52	44,31 (24,46)	52,61 (3,33)	8,63 (2,92)	1,41 [-6,11; 8,92] p=0,7126	0,07 [-0,31; 0,44]
> Median	48	34,94 (21,25)	56,24 (3,53)	18,35 (3,08)	59	34,55 (22,44)	45,11 (3,16)	9,26 (2,76)	9,09 [1,39; 16,78] p=0,0209	0,42 [0,04; 0,81]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	42	40,93 (23,14)	NA (NA)	NA (NA)	42	45,12 (27,58)	NA (NA)	NA (NA)	8,06 [0,13; 15,99] p=0,0464	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	65	37,64 (20,70)	NA (NA)	NA (NA)	69	35,32 (20,43)	NA (NA)	NA (NA)	2,22 [-4,11; 8,56] p=0,4897	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
ja	74	38,53 (22,56)	53,78 (2,23)	14,56 (2,23)	72	40,18 (24,28)	48,51 (2,31)	9,30 (2,31)	5,26 [-0,90; 11,43] p=0,0939	0,27 [-0,06; 0,60]
nein	33	39,75 (19,83)	50,93 (3,39)	11,71 (3,39)	39	37,10 (23,07)	48,10 (3,12)	8,88 (3,12)	2,83 [-6,04; 11,70] p=0,5297	0,14 [-0,32; 0,61]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 2, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	34	42,53 (23,64)	53,90 (3,39)	14,69 (3,39)	24	36,00 (24,72)	49,47 (4,05)	10,25 (4,05)	4,44 [-5,76; 14,63] p=0,3918	0,22 [-0,30; 0,75]
nein	73	37,23 (20,59)	52,46 (2,28)	13,24 (2,28)	87	39,92 (23,62)	48,05 (2,16)	8,83 (2,16)	4,41 [-1,59; 10,41] p=0,1487	0,22 [-0,09; 0,53]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Anhang 4-J Tabelle 4-469: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	103	38,92 (21,64)	60,34 (2,23)	21,12 (2,23)	103	39,08 (23,80)	55,47 (2,27)	16,25 (2,27)	4,87 [-1,22; 10,96] p=0,1165	0,21 [-0,06; 0,49]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	40	39,68 (20,88)	57,54 (3,61)	18,32 (3,61)	42	45,57 (25,53)	54,48 (3,63)	15,26 (3,63)	3,06 [-6,90; 13,02] p=0,5449	0,13 [-0,30; 0,56]
weiblich	63	38,43 (22,26)	62,18 (2,91)	22,96 (2,91)	61	34,56 (21,58)	56,21 (2,91)	16,99 (2,91)	5,96 [-1,99; 13,92] p=0,1408	0,26 [-0,10; 0,61]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	34	41,72 (20,51)	57,81 (3,93)	18,59 (3,93)	38	50,08 (24,66)	50,82 (3,76)	11,60 (3,76)	7,00 [-3,42; 17,41] p=0,1868	0,30 [-0,17; 0,77]
35-54 Jahre	52	38,75 (22,50)	64,31 (3,11)	25,09 (3,11)	47	30,41 (19,80)	59,30 (3,35)	20,08 (3,35)	5,01 [-3,76; 13,78] p=0,2615	0,22 [-0,18; 0,61]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
55+ Jahre	17	33,89 (21,19)	52,08 (5,58)	12,87 (5,58)	18	39,19 (23,33)	54,65 (5,29)	15,43 (5,29)	-2,56 [-17,58; 12,45] p=0,7367	-0,11 [-0,77; 0,55]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	26	45,10 (21,82)	65,13 (4,20)	25,91 (4,20)	33	48,89 (24,27)	59,28 (3,78)	20,06 (3,78)	5,85 [-5,23; 16,94] p=0,2993	0,27 [-0,25; 0,78]
Europa	53	36,98 (20,87)	56,94 (3,00)	17,72 (3,00)	45	30,12 (20,11)	53,46 (3,25)	14,24 (3,25)	3,48 [-5,15; 12,11] p=0,4278	0,16 [-0,24; 0,56]
Südamerika	24	36,00 (22,60)	62,04 (4,47)	22,82 (4,47)	25	42,26 (24,16)	57,92 (4,37)	18,71 (4,37)	4,11 [-8,13; 16,36] p=0,5087	0,19 [-0,38; 0,75]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	57	42,19 (21,58)	58,52 (3,19)	17,60 (3,64)	47	44,31 (24,46)	58,44 (3,38)	13,26 (3,89)	4,34 [-5,81; 14,49] p=0,4002	0,16 [-0,23; 0,55]
> Median	46	34,94 (21,25)	62,89 (3,52)	25,46 (4,01)	56	34,55 (22,44)	53,82 (3,16)	18,24 (3,61)	7,21 [-3,10; 17,53] p=0,1693	0,26 [-0,13; 0,66]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	39	40,93 (23,14)	NA (NA)	NA (NA)	40	45,12 (27,58)	NA (NA)	NA (NA)	12,37 [2,70; 22,03] p=0,0124	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD + Augmentation	64	37,64 (20,70)	NA (NA)	NA (NA)	63	35,32 (20,43)	NA (NA)	NA (NA)	0,13 [-7,57; 7,82] p=0,9744	NA [NA; NA]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	71	38,53 (22,56)	61,46 (2,68)	22,24 (2,68)	66	40,18 (24,28)	56,27 (2,79)	17,05 (2,79)	5,19 [-2,32; 12,70] p=0,1745	0,23 [-0,11; 0,56]
nein	32	39,75 (19,83)	57,82 (4,05)	18,60 (4,05)	37	37,10 (23,07)	54,08 (3,76)	14,86 (3,76)	3,74 [-7,00; 14,48] p=0,4929	0,16 [-0,31; 0,64]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Tag 11, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	34	42,53 (23,64)	63,15 (4,00)	23,94 (4,00)	22	36,00 (24,72)	55,67 (4,86)	16,46 (4,86)	7,48 [-4,75; 19,71] p=0,2289	0,32 [-0,22; 0,86]
nein	69	37,23 (20,59)	58,99 (2,73)	19,77 (2,73)	81	39,92 (23,62)	55,45 (2,59)	16,24 (2,59)	3,54 [-3,72; 10,80] p=0,3379	0,15 [-0,17; 0,47]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS-MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-470: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	87/115 (75,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	87/115 (75,7%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,28 [0,68; 2,40] p=0,4427	1,06 [0,91; 1,24] p=0,4462	4,60% [-7,20%; 16,40%] p=0,4426	1,15 [0,86; 1,55] p=0,3478
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8156								
männlich	34/45 (75,6%)	0,07 [0,07; 0,33]	35/47 (74,5%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,32 [0,30; 5,70] p=0,7239	1,04 [0,83; 1,30] p=0,7109	3,60% [-15,30%; 22,50%] p=0,7109	1,23 [0,77; 1,98] p=0,3922
weiblich	53/70 (75,7%)	0,07 [0,07; 0,36]	52/68 (76,5%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,32 [0,50; 3,43] p=0,5695	1,06 [0,86; 1,30] p=0,5776	4,70% [-11,50%; 20,80%] p=0,5712	1,10 [0,75; 1,62] p=0,6102
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8640								
18-34 Jahre	28/37 (75,7%)	0,07 [0,07; 0,39]	29/41 (70,7%)	0,33 [0,07; 0,79]	1,78 [0,50; 6,30] p=0,3558	1,18 [0,82; 1,71] p=0,3734	12,20% [-13,40%; 37,90%] p=0,3501	1,32 [0,78; 2,23] p=0,3048
35-54 Jahre	45/59 (76,3%)	0,07 [0,07; 0,33]	41/52 (78,8%)	0,26 [0,07; 0,33]	1,45 [0,56; 3,75] p=0,3971	1,11 [0,84; 1,48] p=0,4557	8,00% [-12,40%; 28,50%] p=0,4416	1,10 [0,72; 1,68] p=0,6702
55+ Jahre	14/19 (73,7%)	0,20 [0,07; 0,39]	17/22 (77,3%)	0,20 [0,07; 0,36]	NA [NA; NA] p=0,2253	1,31 [0,89; 1,93] p=0,1668	23,80% [-4,30%; 51,90%] p=0,0965	0,97 [0,48; 1,97] p=0,9387
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5692								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	23/30 (76,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	25/37 (67,6%)	0,07 [0,07; 0,82]	1,79 [0,62; 5,18] p=0,2709	1,22 [0,84; 1,77] p=0,2932	14,00% [-10,90%; 38,80%] p=0,2704	1,37 [0,77; 2,42] p=0,2833
Europa	44/60 (73,3%)	0,07 [0,07; 0,33]	40/50 (80,0%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,01 [0,38; 2,71] p=0,9777	1,00 [0,82; 1,23] p=0,9777	0,20% [-15,60%; 16,00%] p=0,9778	1,10 [0,71; 1,70] p=0,6632
Südamerika	20/25 (80,0%)	0,07 [0,07; 0,36]	22/28 (78,6%)	0,07 [0,07; 0,36]	1,15 [0,31; 4,28] p=0,8427	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8373	2,40% [-20,90%; 25,80%] p=0,8379	0,93 [0,51; 1,70] p=0,8060
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6560								
\leq Median	44/63 (69,8%)	0,33 [0,07; 0,39]	37/53 (69,8%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,06 [0,44; 2,58] p=0,8938	1,02 [0,78; 1,34] p=0,8900	1,30% [-17,80%; 20,50%] p=0,8909	1,04 [0,67; 1,61] p=0,8593
$>$ Median	43/51 (84,3%)	0,07 [NA; NA]	50/60 (83,3%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,73 [0,52; 5,82] p=0,3527	1,09 [0,90; 1,31] p=0,3647	7,30% [-8,30%; 22,90%] p=0,3604	1,39 [0,92; 2,10] p=0,1172
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3889								
AD Mono	33/45 (73,3%)	0,07 [0,07; 0,36]	29/44 (65,9%)	0,33 [0,07; 0,79]	2,01 [0,77; 5,27] p=0,1506	1,24 [0,93; 1,65] p=0,1422	15,40% [-4,90%; 35,70%] p=0,1364	1,41 [0,85; 2,33] p=0,1787
AD plus Augmentationstherapie	54/70 (77,1%)	0,07 [0,07; 0,33]	58/71 (81,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	0,87 [0,37; 2,07] p=0,7538	0,97 [0,81; 1,17] p=0,7617	-2,20% [-16,30%; 11,80%] p=0,7562	1,02 [0,70; 1,48] p=0,9072
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6590								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	61/78 (78,2%)	0,07 [0,07; 0,33]	55/72 (76,4%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,98 [0,81; 4,84] p=0,1324	1,16 [0,96; 1,41] p=0,1275	11,80% [-3,10%; 26,70%] p=0,1198	1,19 [0,83; 1,72] p=0,3448
nein	26/36 (72,2%)	0,33 [0,07; 0,39]	32/41 (78,0%)	0,33 [0,07; 0,36]	2,11 [0,48; 9,30] p=0,3424	1,20 [0,84; 1,73] p=0,3145	14,40% [-13,40%; 42,30%] p=0,3106	1,06 [0,63; 1,78] p=0,8292
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5076								
ja	28/36 (77,8%)	0,07 [0,07; 0,39]	20/25 (80,0%)	0,07 [0,07; 0,39]	1,88 [0,35; 9,95] p=0,4313	1,17 [0,76; 1,81] p=0,4693	12,60% [-19,70%; 45,00%] p=0,4449	0,90 [0,51; 1,61] p=0,7317
nein	59/79 (74,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	67/90 (74,4%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,34 [0,59; 3,07] p=0,4772	1,07 [0,89; 1,29] p=0,4859	5,00% [-9,00%; 19,10%] p=0,4823	1,25 [0,88; 1,77] p=0,2225

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-471: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	97/115 (84,3%)	0,07 [0,07; 0,33]	91/115 (79,1%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,86 [0,90; 3,85] p=0,0835	1,12 [0,98; 1,27] p=0,0877	9,20% [-1,30%; 19,70%] p=0,0848	1,25 [0,94; 1,66] p=0,1317
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8744								
männlich	37/45 (82,2%)	0,07 [0,07; 0,33]	36/47 (76,6%)	0,33 [0,07; 0,36]	5,40 [0,65; 44,74] p=0,1532	1,16 [0,98; 1,37] p=0,0803	13,10% [-2,00%; 28,20%] p=0,0900	1,31 [0,82; 2,07] p=0,2544
weiblich	60/70 (85,7%)	0,07 [0,07; 0,36]	55/68 (80,9%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,89 [0,55; 6,50] p=0,2952	1,09 [0,93; 1,27] p=0,2980	7,10% [-6,00%; 20,20%] p=0,2880	1,22 [0,85; 1,77] p=0,2839
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6552								
18-34 Jahre	31/37 (83,8%)	0,07 [0,07; 0,39]	30/41 (73,2%)	0,33 [0,07; 0,79]	3,18 [0,59; 17,10] p=0,1573	1,23 [0,92; 1,64] p=0,1609	16,30% [-4,80%; 37,50%] p=0,1303	1,47 [0,88; 2,44] p=0,1405
35-54 Jahre	50/59 (84,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	43/52 (82,7%)	0,26 [0,07; 0,33]	1,85 [0,57; 6,01] p=0,2540	1,12 [0,91; 1,37] p=0,2833	9,20% [-7,90%; 26,30%] p=0,2910	1,14 [0,76; 1,71] p=0,5352
55+ Jahre	16/19 (84,2%)	0,20 [0,07; 0,39]	18/22 (81,8%)	0,20 [0,07; 0,36]	NA [NA; NA] p=0,2253	1,31 [0,89; 1,93] p=0,1668	23,80% [-4,30%; 51,90%] p=0,0965	1,03 [0,53; 2,04] p=0,9198

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5164								
Nordamerika	24/30 (80,0%)	0,07 [0,07; 0,33]	26/37 (70,3%)	0,07 [0,07; 0,82]	1,85 [0,62; 5,51] p=0,2567	1,21 [0,86; 1,71] p=0,2821	14,00% [-10,30%; 38,20%] p=0,2584	1,47 [0,83; 2,59] p=0,1839
Europa	49/60 (81,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	42/50 (84,0%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,30 [0,43; 3,89] p=0,6269	1,04 [0,88; 1,23] p=0,6327	3,40% [-10,90%; 17,70%] p=0,6398	1,13 [0,74; 1,70] p=0,5777
Südamerika	24/25 (96,0%)	0,07 [0,07; 0,36]	23/28 (82,1%)	0,07 [0,07; 0,36]	6,72 [0,52; 86,97] p=0,1085	1,19 [0,98; 1,43] p=0,0770	15,20% [-1,30%; 31,80%] p=0,0708	1,02 [0,58; 1,82] p=0,9338
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9724								
\leq Median	52/63 (82,5%)	0,33 [0,07; 0,39]	39/53 (73,6%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,86 [0,66; 5,30] p=0,2314	1,14 [0,92; 1,41] p=0,2429	10,20% [-6,50%; 26,80%] p=0,2326	1,25 [0,82; 1,90] p=0,2962
$>$ Median	45/51 (88,2%)	0,07 [NA; NA]	52/60 (86,7%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,45 [0,40; 5,21] p=0,5489	1,05 [0,89; 1,24] p=0,5632	4,30% [-10,30%; 18,80%] p=0,5651	1,37 [0,92; 2,05] p=0,1215
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5600								
AD Mono	35/45 (77,8%)	0,07 [0,07; 0,36]	32/44 (72,7%)	0,33 [0,07; 0,79]	1,98 [0,68; 5,78] p=0,2111	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1885	12,10% [-6,20%; 30,40%] p=0,1953	1,43 [0,88; 2,31] p=0,1490
AD plus Augmentationstherapie	62/70 (88,6%)	0,07 [0,07; 0,33]	59/71 (83,1%)	0,07 [0,07; 0,33]	1,76 [0,65; 4,74] p=0,2311	1,09 [0,94; 1,27] p=0,2637	7,40% [-5,20%; 20,00%] p=0,2492	1,14 [0,80; 1,63] p=0,4810
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8053								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	68/78 (87,2%)	0,07 [0,07; 0,33]	59/72 (81,9%)	0,33 [0,07; 0,33]	2,17 [0,76; 6,19] p=0,1366	1,13 [0,97; 1,31] p=0,1256	10,20% [-3,00%; 23,30%] p=0,1289	1,28 [0,91; 1,82] p=0,1620
nein	29/36 (80,6%)	0,33 [0,07; 0,39]	32/41 (78,0%)	0,33 [0,07; 0,36]	3,36 [0,60; 18,77] p=0,1593	1,29 [0,93; 1,81] p=0,1304	20,70% [-5,40%; 46,90%] p=0,1198	1,16 [0,70; 1,93] p=0,5557
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3077								
ja	31/36 (86,1%)	0,07 [0,07; 0,39]	22/25 (88,0%)	0,07 [0,07; 0,39]	NA [NA; NA] p=0,2253	1,13 [0,95; 1,33] p=0,1658	11,30% [-5,30%; 27,80%] p=0,1824	0,84 [0,48; 1,46] p=0,5365
nein	66/79 (83,5%)	0,07 [0,07; 0,33]	69/90 (76,7%)	0,33 [0,07; 0,33]	2,56 [0,96; 6,83] p=0,0516	1,17 [1,01; 1,36] p=0,0406	13,00% [0,50%; 25,60%] p=0,0423	1,36 [0,97; 1,91] p=0,0769

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-472: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	86/115 (74,8%)	0,07 [0,07; 0,33]	84/115 (73,0%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,34 [0,73; 2,47] p=0,3410	1,08 [0,92; 1,28] p=0,3423	5,90% [-6,20%; 18,10%] p=0,3394	1,19 [0,88; 1,61] p=0,2507
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7004								
männlich	33/45 (73,3%)	0,07 [0,07; 0,33]	33/47 (70,2%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,32 [0,37; 4,70] p=0,6717	1,06 [0,81; 1,38] p=0,6597	4,80% [-16,90%; 26,50%] p=0,6670	1,32 [0,81; 2,15] p=0,2589
weiblich	53/70 (75,7%)	0,16 [0,07; 0,36]	51/68 (75,0%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,45 [0,57; 3,71] p=0,4301	1,09 [0,88; 1,34] p=0,4394	6,60% [-9,90%; 23,20%] p=0,4307	1,12 [0,76; 1,64] p=0,5767
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,6374								
18-34 Jahre	27/37 (73,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	26/41 (63,4%)	0,36 [0,07; 0,85]	2,04 [0,64; 6,45] p=0,2173	1,31 [0,85; 2,02] p=0,2235	18,40% [-9,70%; 46,40%] p=0,1996	1,51 [0,87; 2,61] p=0,1408
35-54 Jahre	45/59 (76,3%)	0,07 [0,07; 0,33]	41/52 (78,8%)	0,26 [0,07; 0,33]	1,45 [0,56; 3,75] p=0,3971	1,11 [0,84; 1,48] p=0,4557	8,00% [-12,40%; 28,50%] p=0,4416	1,04 [0,68; 1,58] p=0,8679
55+ Jahre	14/19 (73,7%)	0,20 [0,07; 0,39]	17/22 (77,3%)	0,33 [0,07; 0,39]	NA [NA; NA] p=0,2253	1,31 [0,89; 1,93] p=0,1668	23,80% [-4,30%; 51,90%] p=0,0965	1,02 [0,51; 2,08] p=0,9472

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2490								
Nordamerika	23/30 (76,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	22/37 (59,5%)	0,39 [0,07; NA]	2,36 [0,84; 6,63] p=0,0987	1,41 [0,93; 2,13] p=0,1077	22,40% [-3,20%; 48,10%] p=0,0864	1,63 [0,91; 2,95] p=0,1032
Europa	43/60 (71,7%)	0,33 [0,07; 0,39]	40/50 (80,0%)	0,33 [0,07; 0,33]	0,89 [0,35; 2,30] p=0,8111	0,97 [0,79; 1,20] p=0,8119	-2,00% [-18,30%; 14,30%] p=0,8124	1,00 [0,65; 1,55] p=0,9941
Südamerika	20/25 (80,0%)	0,07 [0,07; 0,36]	22/28 (78,6%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,15 [0,31; 4,28] p=0,8427	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8373	2,40% [-20,90%; 25,80%] p=0,8379	0,99 [0,54; 1,82] p=0,9746
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9675								
\leq Median	44/63 (69,8%)	0,33 [0,07; 0,39]	35/53 (66,0%)	0,33 [0,07; 0,76]	1,17 [0,49; 2,77] p=0,7300	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7210	3,50% [-16,10%; 23,10%] p=0,7230	1,17 [0,75; 1,82] p=0,4955
$>$ Median	42/51 (82,4%)	0,07 [NA; NA]	49/60 (81,7%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,46 [0,47; 4,54] p=0,5153	1,07 [0,88; 1,30] p=0,5166	5,40% [-10,80%; 21,60%] p=0,5150	1,32 [0,87; 2,00] p=0,1928
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3186								
AD Mono	33/45 (73,3%)	0,07 [0,07; 0,36]	28/44 (63,6%)	0,36 [0,07; 0,82]	2,17 [0,84; 5,62] p=0,1039	1,29 [0,95; 1,74] p=0,0975	17,90% [-2,80%; 38,60%] p=0,0894	1,47 [0,89; 2,44] p=0,1337
AD plus Augmentationstherapie	53/70 (75,7%)	0,26 [0,07; 0,36]	56/71 (78,9%)	0,33 [0,07; 0,33]	0,91 [0,40; 2,08] p=0,8262	0,98 [0,81; 1,19] p=0,8299	-1,60% [-16,30%; 13,00%] p=0,8273	1,04 [0,71; 1,51] p=0,8492
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4556								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	61/78 (78,2%)	0,07 [0,07; 0,33]	52/72 (72,2%)	0,33 [0,07; 0,39]	2,45 [1,01; 5,93] p=0,0510	1,23 [1,00; 1,50] p=0,0452	15,80% [0,70%; 30,80%] p=0,0400	1,27 [0,88; 1,84] p=0,2055
nein	25/36 (69,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	32/41 (78,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,66 [0,42; 6,54] p=0,4951	1,15 [0,79; 1,69] p=0,4599	10,90% [-18,50%; 40,30%] p=0,4672	1,03 [0,61; 1,74] p=0,9161
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6216								
ja	28/36 (77,8%)	0,07 [0,07; 0,39]	19/25 (76,0%)	0,07 [0,07; 0,39]	1,88 [0,35; 9,95] p=0,4313	1,17 [0,76; 1,81] p=0,4693	12,60% [-19,70%; 45,00%] p=0,4449	0,99 [0,55; 1,77] p=0,9623
nein	58/79 (73,4%)	0,16 [0,07; 0,33]	65/90 (72,2%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,33 [0,60; 2,93] p=0,4718	1,07 [0,88; 1,31] p=0,4769	5,30% [-9,40%; 20,10%] p=0,4771	1,27 [0,89; 1,82] p=0,1861

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-473: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	94/115 (81,7%)	0,07 [0,07; 0,33]	90/115 (78,3%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,49 [0,76; 2,93] p=0,2278	1,09 [0,95; 1,25] p=0,2395	6,70% [-4,40%; 17,80%] p=0,2362	1,23 [0,92; 1,64] p=0,1690
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8267								
männlich	35/45 (77,8%)	0,07 [0,07; 0,33]	35/47 (74,5%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,71 [0,41; 7,13] p=0,4828	1,09 [0,87; 1,36] p=0,4480	7,10% [-12,00%; 26,30%] p=0,4645	1,32 [0,82; 2,11] p=0,2528
weiblich	59/70 (84,3%)	0,16 [0,07; 0,36]	55/68 (80,9%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,38 [0,45; 4,18] p=0,5562	1,05 [0,88; 1,24] p=0,5802	4,10% [-10,00%; 18,20%] p=0,5657	1,18 [0,82; 1,71] p=0,3799
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5055								
18-34 Jahre	30/37 (81,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	29/41 (70,7%)	0,36 [0,07; 0,85]	2,93 [0,68; 12,69] p=0,1495	1,27 [0,92; 1,76] p=0,1423	18,40% [-4,60%; 41,40%] p=0,1176	1,62 [0,96; 2,73] p=0,0711
35-54 Jahre	49/59 (83,1%)	0,07 [0,07; 0,33]	43/52 (82,7%)	0,26 [0,07; 0,33]	1,37 [0,47; 4,01] p=0,5152	1,07 [0,85; 1,35] p=0,5614	5,40% [-12,80%; 23,70%] p=0,5596	1,05 [0,70; 1,58] p=0,8100
55+ Jahre	15/19 (78,9%)	0,20 [0,07; 0,39]	18/22 (81,8%)	0,33 [0,07; 0,39]	NA [NA; NA] p=0,2253	1,31 [0,89; 1,93] p=0,1668	23,80% [-4,30%; 51,90%] p=0,0965	1,04 [0,53; 2,07] p=0,9009

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2721								
Nordamerika	24/30 (80,0%)	0,07 [0,07; 0,33]	25/37 (67,6%)	0,39 [0,07; 1,64]	2,01 [0,69; 5,88] p=0,1826	1,26 [0,88; 1,81] p=0,2083	16,70% [-8,00%; 41,40%] p=0,1854	1,66 [0,93; 2,95] p=0,0839
Europa	48/60 (80,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	42/50 (84,0%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,09 [0,38; 3,09] p=0,8686	1,01 [0,85; 1,21] p=0,8715	1,20% [-13,70%; 16,10%] p=0,8738	1,03 [0,68; 1,56] p=0,8946
Südamerika	22/25 (88,0%)	0,07 [0,07; 0,36]	23/28 (82,1%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,61 [0,33; 7,80] p=0,5694	1,07 [0,85; 1,36] p=0,5556	6,00% [-13,70%; 25,70%] p=0,5521	0,98 [0,54; 1,76] p=0,9383
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8657								
\leq Median	50/63 (79,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	38/53 (71,7%)	0,33 [0,07; 0,76]	1,45 [0,53; 3,97] p=0,4726	1,09 [0,87; 1,36] p=0,4697	6,30% [-10,70%; 23,30%] p=0,4664	1,27 [0,83; 1,95] p=0,2601
$>$ Median	44/51 (86,3%)	0,07 [NA; NA]	52/60 (86,7%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,12 [0,34; 3,65] p=0,8494	1,02 [0,85; 1,21] p=0,8573	1,40% [-14,00%; 16,80%] p=0,8565	1,30 [0,87; 1,94] p=0,2042
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4370								
AD Mono	35/45 (77,8%)	0,07 [0,07; 0,36]	32/44 (72,7%)	0,36 [0,07; 0,82]	1,98 [0,68; 5,78] p=0,2111	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1885	12,10% [-6,20%; 30,40%] p=0,1953	1,45 [0,90; 2,36] p=0,1295
AD plus Augmentationstherapie	59/70 (84,3%)	0,26 [0,07; 0,36]	58/71 (81,7%)	0,33 [0,07; 0,33]	1,23 [0,51; 2,95] p=0,6230	1,04 [0,88; 1,24] p=0,6501	3,30% [-10,60%; 17,20%] p=0,6410	1,09 [0,76; 1,56] p=0,6519
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7328								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	66/78 (84,6%)	0,07 [0,07; 0,33]	58/72 (80,6%)	0,33 [0,07; 0,39]	1,85 [0,70; 4,85] p=0,2122	1,11 [0,95; 1,31] p=0,2008	8,90% [-4,90%; 22,60%] p=0,2062	1,27 [0,89; 1,81] p=0,1853
nein	28/36 (77,8%)	0,33 [0,07; 0,39]	32/41 (78,0%)	0,33 [0,07; 0,39]	2,40 [0,54; 10,63] p=0,2680	1,24 [0,88; 1,77] p=0,2234	17,20% [-10,70%; 45,10%] p=0,2261	1,13 [0,68; 1,88] p=0,6330
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2838								
ja	30/36 (83,3%)	0,07 [0,07; 0,39]	22/25 (88,0%)	0,07 [0,07; 0,39]	1,25 [0,12; 12,63] p=0,8415	1,03 [0,79; 1,34] p=0,8527	2,30% [-20,80%; 25,30%] p=0,8479	0,83 [0,48; 1,46] p=0,5277
nein	64/79 (81,0%)	0,16 [0,07; 0,33]	68/90 (75,6%)	0,33 [0,07; 0,36]	1,88 [0,79; 4,48] p=0,1403	1,14 [0,96; 1,35] p=0,1376	10,30% [-3,30%; 24,00%] p=0,1389	1,34 [0,95; 1,89] p=0,0926

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-474: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	67/115 (58,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	61/115 (53,0%)	0,39 [0,36; NA]	1,41 [0,82; 2,44] p=0,2175	1,17 [0,91; 1,49] p=0,2168	8,60% [-5,00%; 22,10%] p=0,2145	1,28 [0,91; 1,82] p=0,1589
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9408								
männlich	25/45 (55,6%)	0,36 [0,07; NA]	24/47 (51,1%)	0,39 [0,33; NA]	1,39 [0,47; 4,10] p=0,5600	1,13 [0,78; 1,63] p=0,5324	7,70% [-17,60%; 33,10%] p=0,5493	1,26 [0,72; 2,21] p=0,4222
weiblich	42/70 (60,0%)	0,36 [0,16; 0,39]	37/68 (54,4%)	0,39 [0,36; NA]	1,84 [0,85; 3,96] p=0,1124	1,31 [0,93; 1,86] p=0,1258	16,50% [-3,70%; 36,60%] p=0,1087	1,29 [0,83; 2,01] p=0,2565
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0899								
18-34 Jahre	22/37 (59,5%)	0,33 [0,07; NA]	14/41 (34,1%)	NA [0,39; NA]	3,88 [1,02; 14,79] p=0,0320	1,96 [1,02; 3,77] p=0,0439	31,30% [5,20%; 57,40%] p=0,0189	2,31 [1,17; 4,53] p=0,0152
35-54 Jahre	37/59 (62,7%)	0,36 [0,07; 0,39]	34/52 (65,4%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,03 [0,41; 2,63] p=0,9398	1,01 [0,72; 1,42] p=0,9431	0,80% [-19,90%; 21,40%] p=0,9431	1,07 [0,67; 1,71] p=0,7763
55+ Jahre	8/19 (42,1%)	NA [0,07; NA]	13/22 (59,1%)	0,33 [0,07; NA]	1,25 [0,13; 12,39] p=0,8415	1,08 [0,47; 2,52] p=0,8527	4,80% [-43,70%; 53,20%] p=0,8473	0,70 [0,29; 1,70] p=0,4376
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8028								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	18/30 (60,0%)	0,33 [0,07; NA]	18/37 (48,6%)	NA [0,07; NA]	1,72 [0,60; 4,91] p=0,3118	1,29 [0,78; 2,14] p=0,3299	13,00% [-12,10%; 38,10%] p=0,3085	1,36 [0,70; 2,62] p=0,3607
Europa	33/60 (55,0%)	0,39 [0,16; NA]	28/50 (56,0%)	0,36 [0,33; NA]	1,19 [0,55; 2,58] p=0,6534	1,08 [0,77; 1,54] p=0,6508	4,60% [-15,50%; 24,70%] p=0,6541	1,15 [0,69; 1,90] p=0,5911
Südamerika	16/25 (64,0%)	0,33 [0,07; NA]	15/28 (53,6%)	0,39 [0,33; NA]	1,64 [0,51; 5,29] p=0,4178	1,21 [0,77; 1,90] p=0,4015	11,20% [-15,00%; 37,40%] p=0,4030	1,44 [0,71; 2,91] p=0,3158
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5862								
\leq Median	33/63 (52,4%)	0,39 [0,33; NA]	26/53 (49,1%)	0,39 [0,33; NA]	1,18 [0,52; 2,68] p=0,6924	1,09 [0,72; 1,66] p=0,6820	4,30% [-16,40%; 25,00%] p=0,6857	1,16 [0,69; 1,94] p=0,5715
$>$ Median	34/51 (66,7%)	0,16 [0,07; 0,39]	35/60 (58,3%)	0,38 [0,33; NA]	1,80 [0,71; 4,54] p=0,2129	1,24 [0,89; 1,73] p=0,2120	13,00% [-7,10%; 33,10%] p=0,2047	1,51 [0,94; 2,43] p=0,0854
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3339								
AD Mono	24/45 (53,3%)	0,36 [0,07; NA]	18/44 (40,9%)	NA [0,36; NA]	2,28 [0,90; 5,79] p=0,0845	1,51 [0,95; 2,40] p=0,0799	19,60% [-1,50%; 40,60%] p=0,0684	1,62 [0,88; 2,99] p=0,1241
AD plus Augmentationstherapie	43/70 (61,4%)	0,36 [0,26; 0,39]	43/71 (60,6%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,07 [0,53; 2,13] p=0,8550	1,03 [0,77; 1,36] p=0,8565	1,60% [-15,80%; 19,00%] p=0,8566	1,12 [0,73; 1,71] p=0,6067
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7138								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	48/78 (61,5%)	0,36 [0,07; 0,39]	40/72 (55,6%)	0,39 [0,33; NA]	1,92 [0,90; 4,11] p=0,0958	1,30 [0,96; 1,75] p=0,0939	15,10% [-2,00%; 32,30%] p=0,0842	1,34 [0,88; 2,05] p=0,1687
nein	19/36 (52,8%)	0,39 [0,07; NA]	21/41 (51,2%)	0,36 [0,33; NA]	2,08 [0,58; 7,48] p=0,2778	1,35 [0,81; 2,27] p=0,2535	18,60% [-13,00%; 50,30%] p=0,2485	1,15 [0,62; 2,15] p=0,6533
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6419								
ja	21/36 (58,3%)	0,36 [0,07; NA]	14/25 (56,0%)	0,36 [0,07; NA]	2,25 [0,44; 11,52] p=0,2988	1,36 [0,73; 2,54] p=0,3353	18,00% [-15,50%; 51,60%] p=0,2923	1,09 [0,55; 2,14] p=0,8114
nein	46/79 (58,2%)	0,33 [0,07; 0,39]	47/90 (52,2%)	0,39 [0,33; NA]	1,51 [0,76; 2,99] p=0,2322	1,20 [0,89; 1,61] p=0,2280	10,30% [-6,70%; 27,40%] p=0,2346	1,37 [0,91; 2,06] p=0,1298

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-475: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	87/115 (75,7%)	0,36 [0,33; 0,39]	78/115 (67,8%)	0,39 [0,36; 0,79]	1,65 [0,88; 3,09] p=0,1154	1,14 [0,97; 1,36] p=0,1200	9,70% [-2,30%; 21,60%] p=0,1118	1,32 [0,97; 1,79] p=0,0783
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4143								
männlich	30/45 (66,7%)	0,36 [0,07; 1,48]	32/47 (68,1%)	0,39 [0,33; 0,85]	1,22 [0,35; 4,23] p=0,7620	1,05 [0,79; 1,38] p=0,7427	3,60% [-18,50%; 25,70%] p=0,7515	1,11 [0,68; 1,84] p=0,6707
weiblich	57/70 (81,4%)	0,36 [0,16; 0,39]	46/68 (67,6%)	0,39 [0,36; 0,82]	2,65 [0,98; 7,13] p=0,0332	1,26 [1,00; 1,59] p=0,0495	18,10% [1,30%; 34,80%] p=0,0348	1,46 [0,99; 2,16] p=0,0561
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0681								
18-34 Jahre	29/37 (78,4%)	0,33 [0,07; 0,76]	22/41 (53,7%)	0,89 [0,39; NA]	2,94 [0,81; 10,68] p=0,0978	1,42 [0,94; 2,15] p=0,0973	23,80% [-2,10%; 49,70%] p=0,0720	2,29 [1,31; 4,02] p=0,0038
35-54 Jahre	44/59 (74,6%)	0,36 [0,07; 0,39]	40/52 (76,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	0,86 [0,29; 2,51] p=0,7620	0,96 [0,75; 1,23] p=0,7744	-2,60% [-20,50%; 15,30%] p=0,7763	1,03 [0,67; 1,59] p=0,8794
55+ Jahre	14/19 (73,7%)	0,82 [0,07; 1,58]	16/22 (72,7%)	0,33 [0,07; 0,79]	NA [NA; NA] p=0,2253	1,31 [0,89; 1,93] p=0,1668	23,80% [-4,30%; 51,90%] p=0,0965	0,90 [0,43; 1,84] p=0,7624

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6393								
Nordamerika	21/30 (70,0%)	0,33 [0,07; 0,85]	21/37 (56,8%)	0,79 [0,07; NA]	1,85 [0,63; 5,40] p=0,2615	1,26 [0,83; 1,92] p=0,2757	14,40% [-10,30%; 39,10%] p=0,2529	1,46 [0,79; 2,69] p=0,2259
Europa	45/60 (75,0%)	0,39 [0,16; 0,79]	36/50 (72,0%)	0,36 [0,33; 0,79]	1,44 [0,57; 3,61] p=0,4296	1,10 [0,87; 1,38] p=0,4399	6,80% [-10,20%; 23,80%] p=0,4355	1,14 [0,73; 1,77] p=0,5604
Südamerika	21/25 (84,0%)	0,33 [0,07; 0,76]	21/28 (75,0%)	0,39 [0,33; 0,82]	1,89 [0,45; 7,90] p=0,3980	1,13 [0,86; 1,51] p=0,3811	10,00% [-12,00%; 31,90%] p=0,3725	1,29 [0,70; 2,37] p=0,4065
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9842								
\leq Median	45/63 (71,4%)	0,39 [0,33; 0,82]	32/53 (60,4%)	0,39 [0,33; 1,54]	1,59 [0,64; 3,98] p=0,3387	1,16 [0,87; 1,55] p=0,3161	9,60% [-9,10%; 28,30%] p=0,3130	1,32 [0,84; 2,09] p=0,2238
$>$ Median	42/51 (82,4%)	0,16 [0,07; 0,39]	46/60 (76,7%)	0,38 [0,33; 0,79]	1,59 [0,51; 4,97] p=0,4205	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4383	6,70% [-9,70%; 23,00%] p=0,4242	1,42 [0,94; 2,17] p=0,0989
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4259								
AD Mono	31/45 (68,9%)	0,36 [0,07; 0,85]	26/44 (59,1%)	0,79 [0,36; 2,79]	2,34 [0,84; 6,51] p=0,1062	1,30 [0,95; 1,77] p=0,0957	17,10% [-2,30%; 36,50%] p=0,0844	1,51 [0,90; 2,55] p=0,1218
AD plus Augmentationstherapie	56/70 (80,0%)	0,36 [0,26; 0,39]	52/71 (73,2%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,31 [0,58; 2,94] p=0,5036	1,07 [0,87; 1,31] p=0,5229	5,00% [-10,00%; 20,00%] p=0,5128	1,18 [0,81; 1,72] p=0,3989
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4835								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	60/78 (76,9%)	0,36 [0,07; 0,39]	48/72 (66,7%)	0,39 [0,33; 0,79]	2,19 [0,89; 5,35] p=0,0985	1,21 [0,97; 1,50] p=0,0885	13,40% [-1,60%; 28,30%] p=0,0791	1,43 [0,98; 2,09] p=0,0669
nein	27/36 (75,0%)	0,39 [0,07; 1,48]	30/41 (73,2%)	0,36 [0,33; 0,85]	2,61 [0,60; 11,45] p=0,2204	1,29 [0,90; 1,86] p=0,1679	19,90% [-8,70%; 48,40%] p=0,1728	1,12 [0,67; 1,89] p=0,6655
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4069								
ja	27/36 (75,0%)	0,36 [0,07; 0,76]	19/25 (76,0%)	0,36 [0,07; 0,85]	2,45 [0,30; 20,30] p=0,3465	1,18 [0,81; 1,73] p=0,3944	13,10% [-14,80%; 40,90%] p=0,3577	1,03 [0,57; 1,86] p=0,9164
nein	60/79 (75,9%)	0,33 [0,07; 0,39]	59/90 (65,6%)	0,39 [0,33; 0,82]	2,01 [0,92; 4,41] p=0,0764	1,21 [0,98; 1,50] p=0,0726	13,90% [-1,20%; 29,00%] p=0,0704	1,43 [0,99; 2,04] p=0,0530

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-476: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	21/115 (18,3%)	NA [NA; NA]	23/115 (20,0%)	NA [0,92; NA]	0,83 [0,40; 1,70] p=0,6138	0,86 [0,49; 1,53] p=0,6098	-2,70% [-13,00%; 7,50%] p=0,6012	1,01 [0,56; 1,83] p=0,9683
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9187								
männlich	8/45 (17,8%)	NA [NA; NA]	9/47 (19,1%)	NA [0,85; NA]	0,64 [0,15; 2,79] p=0,5300	0,69 [0,20; 2,35] p=0,5496	-6,00% [-25,20%; 13,30%] p=0,5453	1,10 [0,42; 2,88] p=0,8421
weiblich	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,27; 2,48] p=0,7274	0,85 [0,36; 2,02] p=0,7144	-2,50% [-16,40%; 11,30%] p=0,7198	0,99 [0,47; 2,11] p=0,9809
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2124								
18-34 Jahre	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	11/41 (26,8%)	NA [0,85; NA]	1,60 [0,41; 6,21] p=0,4669	1,60 [0,41; 6,18] p=0,4953	8,20% [-15,10%; 31,40%] p=0,4908	0,74 [0,28; 1,91] p=0,5303
35-54 Jahre	10/59 (16,9%)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,18; 1,70] p=0,2707	0,60 [0,24; 1,49] p=0,2747	-9,60% [-27,30%; 8,00%] p=0,2846	0,84 [0,36; 1,97] p=0,6850
55+ Jahre	4/19 (21,1%)	NA [0,76; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	5,62 [0,63; 50,41] p=0,1227
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9979								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	7/37 (18,9%)	NA [0,92; NA]	0,68 [0,16; 2,88] p=0,6241	0,76 [0,26; 2,23] p=0,6186	-5,00% [-23,60%; 13,60%] p=0,5960	1,03 [0,33; 3,27] p=0,9565
Europa	10/60 (16,7%)	NA [NA; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,24; 2,11] p=0,5551	0,75 [0,30; 1,92] p=0,5534	-4,50% [-18,90%; 9,90%] p=0,5418	1,02 [0,41; 2,51] p=0,9687
Südamerika	6/25 (24,0%)	NA [0,82; NA]	7/28 (25,0%)	NA [0,85; NA]	1,22 [0,32; 4,62] p=0,7755	1,16 [0,43; 3,11] p=0,7728	3,40% [-19,60%; 26,40%] p=0,7745	1,01 [0,34; 3,00] p=0,9887
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0590								
\leq Median	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	10/53 (18,9%)	NA [0,92; NA]	1,36 [0,48; 3,89] p=0,5693	1,25 [0,56; 2,79] p=0,5774	4,80% [-11,40%; 21,00%] p=0,5626	1,71 [0,76; 3,81] p=0,1930
$>$ Median	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	13/60 (21,7%)	NA [NA; NA]	0,42 [0,11; 1,65] p=0,2328	0,45 [0,12; 1,71] p=0,2401	-9,40% [-23,70%; 4,90%] p=0,1997	0,47 [0,17; 1,32] p=0,1535
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7988								
AD Mono	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [0,92; NA]	0,82 [0,26; 2,61] p=0,7458	0,85 [0,31; 2,34] p=0,7500	-2,80% [-19,50%; 13,90%] p=0,7408	1,14 [0,45; 2,89] p=0,7794
AD plus Augmentationstherapie	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	14/71 (19,7%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,33; 2,09] p=0,6987	0,87 [0,43; 1,74] p=0,6900	-2,70% [-15,80%; 10,40%] p=0,6857	0,95 [0,44; 2,06] p=0,8993
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2029								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	13/78 (16,7%)	NA [NA; NA]	17/72 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,25; 1,40] p=0,2383	0,61 [0,27; 1,41] p=0,2497	-9,40% [-24,40%; 5,70%] p=0,2227	0,77 [0,37; 1,58] p=0,4724
nein	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	6/41 (14,6%)	NA [0,92; NA]	0,29 [0,02; 4,15] p=0,3893	0,51 [0,10; 2,47] p=0,3984	-8,60% [-25,90%; 8,70%] p=0,3298	1,83 [0,63; 5,29] p=0,2637
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4656								
ja	9/36 (25,0%)	NA [0,85; NA]	5/25 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,18; 4,22] p=0,8610	0,88 [0,20; 3,93] p=0,8670	-2,70% [-35,80%; 30,40%] p=0,8730	1,35 [0,45; 4,04] p=0,5880
nein	12/79 (15,2%)	NA [NA; NA]	18/90 (20,0%)	NA [0,92; NA]	0,86 [0,32; 2,33] p=0,7648	0,90 [0,46; 1,76] p=0,7592	-1,80% [-13,50%; 9,90%] p=0,7588	0,85 [0,41; 1,77] p=0,6646

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-477: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 7 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	27/115 (23,5%)	NA [NA; NA]	29/115 (25,2%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,44; 1,66] p=0,6565	0,90 [0,55; 1,45] p=0,6554	-2,60% [-13,80%; 8,60%] p=0,6511	1,01 [0,60; 1,70] p=0,9805
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3797								
männlich	13/45 (28,9%)	NA [2,83; NA]	12/47 (25,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,15; 2,92] p=0,5681	0,77 [0,30; 1,98] p=0,5856	-5,40% [-24,50%; 13,80%] p=0,5837	1,34 [0,61; 2,93] p=0,4706
weiblich	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]	17/68 (25,0%)	NA [3,06; NA]	0,82 [0,30; 2,25] p=0,7036	0,85 [0,39; 1,87] p=0,6888	-3,00% [-18,20%; 12,20%] p=0,6976	0,84 [0,41; 1,71] p=0,6308
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3208								
18-34 Jahre	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]	13/41 (31,7%)	NA [1,45; NA]	1,00 [0,30; 3,32] p=1,0000	1,00 [0,30; 3,28] p=1,0000	0,00% [-26,10%; 26,10%] p=1,0000	0,71 [0,29; 1,72] p=0,4500
35-54 Jahre	13/59 (22,0%)	NA [NA; NA]	12/52 (23,1%)	NA [3,06; NA]	0,77 [0,26; 2,22] p=0,6217	0,82 [0,39; 1,76] p=0,6140	-4,60% [-22,90%; 13,70%] p=0,6212	0,99 [0,45; 2,17] p=0,9825
55+ Jahre	6/19 (31,6%)	NA [0,76; NA]	4/22 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,10; 17,82] p=0,8084	1,33 [0,13; 13,74] p=0,8090	4,80% [-38,20%; 47,80%] p=0,8282	2,26 [0,64; 8,04] p=0,2068

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7731								
Nordamerika	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	11/37 (29,7%)	NA [1,81; NA]	0,40 [0,11; 1,46] p=0,1576	0,50 [0,17; 1,41] p=0,1884	-16,20% [-37,70%; 5,20%] p=0,1373	0,74 [0,28; 2,02] p=0,5614
Europa	14/60 (23,3%)	NA [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [3,06; NA]	0,97 [0,36; 2,64] p=0,9564	0,98 [0,48; 1,99] p=0,9551	-0,40% [-15,90%; 15,00%] p=0,9547	1,18 [0,54; 2,60] p=0,6798
Südamerika	7/25 (28,0%)	NA [2,99; NA]	7/28 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,68 [0,44; 6,47] p=0,4416	1,42 [0,59; 3,41] p=0,4290	9,10% [-14,00%; 32,10%] p=0,4412	1,09 [0,38; 3,12] p=0,8711
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0436								
\leq Median	22/63 (34,9%)	NA [2,92; NA]	14/53 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,62; 3,89] p=0,3247	1,40 [0,69; 2,83] p=0,3544	9,20% [-9,50%; 27,90%] p=0,3348	1,48 [0,76; 2,90] p=0,2507
$>$ Median	5/51 (9,8%)	NA [NA; NA]	15/60 (25,0%)	NA [3,06; NA]	0,27 [0,06; 1,19] p=0,0839	0,35 [0,10; 1,17] p=0,0889	-14,10% [-28,60%; 0,40%] p=0,0562	0,42 [0,15; 1,16] p=0,0958
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6123								
AD Mono	10/45 (22,2%)	NA [NA; NA]	13/44 (29,5%)	NA [2,83; NA]	0,49 [0,16; 1,49] p=0,1874	0,56 [0,23; 1,38] p=0,2095	-12,30% [-30,20%; 5,70%] p=0,1797	0,85 [0,37; 1,95] p=0,7048
AD plus Augmentationstherapie	17/70 (24,3%)	NA [NA; NA]	16/71 (22,5%)	NA [3,06; NA]	1,24 [0,52; 2,92] p=0,6353	1,15 [0,65; 2,06] p=0,6253	3,50% [-10,60%; 17,60%] p=0,6231	1,12 [0,57; 2,23] p=0,7379
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0640								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	16/78 (20,5%)	NA [NA; NA]	22/72 (30,6%)	NA [3,06; NA]	0,52 [0,23; 1,15] p=0,0982	0,57 [0,28; 1,15] p=0,1154	-14,10% [-30,60%; 2,50%] p=0,0957	0,71 [0,37; 1,34] p=0,2893
nein	11/36 (30,6%)	NA [2,83; NA]	7/41 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,19; 12,07] p=0,7042	1,23 [0,43; 3,55] p=0,6991	4,00% [-15,90%; 24,00%] p=0,6911	2,13 [0,82; 5,49] p=0,1190
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5951								
ja	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/25 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,18; 4,22] p=0,8610	0,88 [0,20; 3,93] p=0,8670	-2,70% [-35,80%; 30,40%] p=0,8730	1,30 [0,44; 3,89] p=0,6349
nein	18/79 (22,8%)	NA [NA; NA]	24/90 (26,7%)	NA [3,06; NA]	0,93 [0,40; 2,18] p=0,8745	0,96 [0,55; 1,66] p=0,8717	-1,10% [-14,80%; 12,60%] p=0,8737	0,94 [0,51; 1,74] p=0,8481

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-478: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	22/115 (19,1%)	NA [0,92; NA]	0,80 [0,38; 1,66] p=0,5535	0,84 [0,46; 1,50] p=0,5491	-3,20% [-13,30%; 7,00%] p=0,5404	1,00 [0,55; 1,84] p=0,9881
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9580								
männlich	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	8/47 (17,0%)	NA [0,92; NA]	0,50 [0,09; 2,84] p=0,4159	0,57 [0,15; 2,17] p=0,4115	-7,10% [-24,10%; 9,80%] p=0,4092	1,08 [0,39; 3,00] p=0,8871
weiblich	13/70 (18,6%)	NA [NA; NA]	14/68 (20,6%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,27; 2,48] p=0,7274	0,85 [0,36; 2,02] p=0,7144	-2,50% [-16,40%; 11,30%] p=0,7198	0,99 [0,47; 2,11] p=0,9809
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2191								
18-34 Jahre	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	11/41 (26,8%)	NA [0,85; NA]	1,60 [0,41; 6,21] p=0,4669	1,60 [0,41; 6,18] p=0,4953	8,20% [-15,10%; 31,40%] p=0,4908	0,74 [0,28; 1,91] p=0,5303
35-54 Jahre	9/59 (15,3%)	NA [NA; NA]	10/52 (19,2%)	NA [NA; NA]	0,61 [0,20; 1,83] p=0,3332	0,64 [0,25; 1,63] p=0,3462	-8,40% [-26,40%; 9,70%] p=0,3625	0,83 [0,34; 2,04] p=0,6827
55+ Jahre	4/19 (21,1%)	NA [0,76; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	5,58 [0,62; 49,97] p=0,1244
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9518								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	7/37 (18,9%)	NA [0,92; NA]	0,68 [0,16; 2,88] p=0,6241	0,76 [0,26; 2,23] p=0,6186	-5,00% [-23,60%; 13,60%] p=0,5960	1,03 [0,33; 3,27] p=0,9565
Europa	9/60 (15,0%)	NA [NA; NA]	9/50 (18,0%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,19; 1,83] p=0,3747	0,64 [0,24; 1,71] p=0,3747	-6,50% [-20,30%; 7,30%] p=0,3558	0,91 [0,36; 2,28] p=0,8337
Südamerika	6/25 (24,0%)	NA [0,82; NA]	6/28 (21,4%)	NA [0,85; NA]	1,39 [0,36; 5,32] p=0,6266	1,29 [0,46; 3,63] p=0,6235	5,60% [-17,30%; 28,60%] p=0,6298	1,19 [0,38; 3,68] p=0,7692
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0474								
\leq Median	16/63 (25,4%)	NA [NA; NA]	10/53 (18,9%)	NA [0,92; NA]	1,36 [0,48; 3,89] p=0,5693	1,25 [0,56; 2,79] p=0,5774	4,80% [-11,40%; 21,00%] p=0,5626	1,70 [0,76; 3,78] p=0,1981
$>$ Median	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,28 [0,06; 1,27] p=0,1168	0,31 [0,07; 1,44] p=0,1338	-11,70% [-25,10%; 1,70%] p=0,0859	0,41 [0,13; 1,27] p=0,1216
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7919								
AD Mono	9/45 (20,0%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [0,92; NA]	0,82 [0,26; 2,61] p=0,7458	0,85 [0,31; 2,34] p=0,7500	-2,80% [-19,50%; 13,90%] p=0,7408	1,14 [0,45; 2,88] p=0,7867
AD plus Augmentationstherapie	11/70 (15,7%)	NA [NA; NA]	13/71 (18,3%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,30; 2,02] p=0,6168	0,83 [0,41; 1,69] p=0,6059	-3,40% [-16,10%; 9,30%] p=0,6023	0,94 [0,42; 2,10] p=0,8822
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1059								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	12/78 (15,4%)	NA [NA; NA]	17/72 (23,6%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,22; 1,32] p=0,1776	0,57 [0,24; 1,32] p=0,1900	-10,50% [-25,20%; 4,30%] p=0,1639	0,70 [0,34; 1,48] p=0,3528
nein	8/36 (22,2%)	NA [NA; NA]	5/41 (12,2%)	NA [0,92; NA]	0,29 [0,02; 4,15] p=0,3893	0,51 [0,10; 2,47] p=0,3984	-8,60% [-25,90%; 8,70%] p=0,3298	2,22 [0,73; 6,82] p=0,1618
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4439								
ja	9/36 (25,0%)	NA [0,85; NA]	5/25 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,18; 4,22] p=0,8610	0,88 [0,20; 3,93] p=0,8670	-2,70% [-35,80%; 30,40%] p=0,8730	1,35 [0,45; 4,04] p=0,5880
nein	11/79 (13,9%)	NA [NA; NA]	17/90 (18,9%)	NA [0,92; NA]	0,74 [0,25; 2,17] p=0,6010	0,82 [0,41; 1,65] p=0,5851	-3,10% [-14,10%; 7,90%] p=0,5805	0,82 [0,39; 1,75] p=0,6118

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-479: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 10 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	25/115 (21,7%)	NA [NA; NA]	28/115 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,40; 1,53] p=0,4765	0,83 [0,50; 1,38] p=0,4755	-4,10% [-15,10%; 7,00%] p=0,4691	0,96 [0,56; 1,65] p=0,8945
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4924								
männlich	11/45 (24,4%)	NA [2,99; NA]	11/47 (23,4%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,13; 2,71] p=0,4818	0,69 [0,23; 2,00] p=0,4901	-6,50% [-25,20%; 12,10%] p=0,4921	1,22 [0,53; 2,83] p=0,6375
weiblich	14/70 (20,0%)	NA [NA; NA]	17/68 (25,0%)	NA [3,06; NA]	0,82 [0,30; 2,25] p=0,7036	0,85 [0,39; 1,87] p=0,6888	-3,00% [-18,20%; 12,20%] p=0,6976	0,84 [0,41; 1,71] p=0,6308
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3320								
18-34 Jahre	8/37 (21,6%)	NA [NA; NA]	13/41 (31,7%)	NA [1,45; NA]	1,00 [0,30; 3,32] p=1,0000	1,00 [0,30; 3,28] p=1,0000	0,00% [-26,10%; 26,10%] p=1,0000	0,71 [0,29; 1,72] p=0,4500
35-54 Jahre	11/59 (18,6%)	NA [NA; NA]	11/52 (21,2%)	NA [3,06; NA]	0,71 [0,24; 2,08] p=0,5231	0,76 [0,33; 1,74] p=0,5202	-5,90% [-24,20%; 12,50%] p=0,5310	0,92 [0,40; 2,12] p=0,8427
55+ Jahre	6/19 (31,6%)	NA [0,76; NA]	4/22 (18,2%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,10; 17,82] p=0,8084	1,33 [0,13; 13,74] p=0,8090	4,80% [-38,20%; 47,80%] p=0,8282	2,25 [0,64; 8,01] p=0,2088

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%- KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%- KI] ^b	OR [95%- KI] p-Wert ^c	RR [95%- KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%- KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7896								
Nordamerika	6/30 (20,0%)	NA [NA; NA]	11/37 (29,7%)	NA [1,81; NA]	0,40 [0,11; 1,46] p=0,1576	0,50 [0,17; 1,41] p=0,1884	-16,20% [-37,70%; 5,20%] p=0,1373	0,74 [0,28; 2,02] p=0,5614
Europa	12/60 (20,0%)	NA [NA; NA]	11/50 (22,0%)	NA [3,06; NA]	0,71 [0,24; 2,07] p=0,5508	0,79 [0,37; 1,67] p=0,5346	-4,70% [-19,30%; 9,90%] p=0,5267	1,00 [0,44; 2,26] p=0,9948
Südamerika	7/25 (28,0%)	NA [2,99; NA]	6/28 (21,4%)	NA [NA; NA]	1,85 [0,50; 6,89] p=0,3355	1,59 [0,62; 4,09] p=0,3335	11,30% [-12,30%; 35,00%] p=0,3477	1,29 [0,43; 3,85] p=0,6457
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0429								
\leq Median	21/63 (33,3%)	NA [2,99; NA]	14/53 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,56; 3,62] p=0,4487	1,30 [0,64; 2,66] p=0,4695	7,00% [-11,30%; 25,20%] p=0,4536	1,40 [0,71; 2,76] p=0,3279
$>$ Median	4/51 (7,8%)	NA [NA; NA]	14/60 (23,3%)	NA [3,06; NA]	0,15 [0,03; 0,86] p=0,0349	0,24 [0,06; 0,97] p=0,0449	-16,50% [-29,90%; - 3,00%] p=0,0167	0,36 [0,12; 1,11] p=0,0747
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6860								
AD Mono	10/45 (22,2%)	NA [NA; NA]	13/44 (29,5%)	NA [2,83; NA]	0,49 [0,16; 1,49] p=0,1874	0,56 [0,23; 1,38] p=0,2095	-12,30% [-30,20%; 5,70%] p=0,1797	0,85 [0,37; 1,94] p=0,6988
AD plus Augmentationstherapie	15/70 (21,4%)	NA [NA; NA]	15/71 (21,1%)	NA [3,06; NA]	1,07 [0,45; 2,58] p=0,8778	1,05 [0,57; 1,94] p=0,8740	1,10% [-12,70%; 14,90%] p=0,8740	1,06 [0,52; 2,17] p=0,8718
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0483								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	15/78 (19,2%)	NA [NA; NA]	22/72 (30,6%)	NA [3,06; NA]	0,48 [0,21; 1,08] p=0,0691	0,53 [0,26; 1,09] p=0,0849	-15,20% [-31,50%; 1,10%] p=0,0673	0,66 [0,34; 1,27] p=0,2120
nein	10/36 (27,8%)	NA [2,92; NA]	6/41 (14,6%)	NA [NA; NA]	0,77 [0,09; 6,55] p=0,8301	0,87 [0,25; 2,99] p=0,8233	-2,30% [-21,20%; 16,70%] p=0,8131	2,27 [0,82; 6,24] p=0,1137
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5210								
ja	9/36 (25,0%)	NA [NA; NA]	5/25 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,18; 4,22] p=0,8610	0,88 [0,20; 3,93] p=0,8670	-2,70% [-35,80%; 30,40%] p=0,8730	1,30 [0,44; 3,89] p=0,6349
nein	16/79 (20,3%)	NA [NA; NA]	23/90 (25,6%)	NA [3,06; NA]	0,76 [0,31; 1,85] p=0,5576	0,83 [0,46; 1,51] p=0,5457	-4,10% [-17,30%; 9,20%] p=0,5478	0,87 [0,46; 1,65] p=0,6739

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-480: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	11/115 (9,6%)	NA [NA; NA]	9/115 (7,8%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,55; 3,94] p=0,4489	1,43 [0,56; 3,64] p=0,4584	3,00% [-4,60%; 10,60%] p=0,4414	1,30 [0,54; 3,14] p=0,5576
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9208								
männlich	5/45 (11,1%)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 11,03] p=1,0000	1,00 [0,09; 11,03] p=1,0000	0,00% [-11,40%; 11,40%] p=1,0000	1,36 [0,36; 5,07] p=0,6471
weiblich	6/70 (8,6%)	NA [NA; NA]	5/68 (7,4%)	NA [NA; NA]	2,16 [0,33; 14,34] p=0,4241	2,16 [0,31; 15,05] p=0,4355	3,60% [-5,00%; 12,30%] p=0,4095	1,26 [0,39; 4,15] p=0,6978
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9174								
18-34 Jahre	4/37 (10,8%)	NA [NA; NA]	3/41 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,15; 9,35] p=0,8618	1,20 [0,15; 9,37] p=0,8620	1,40% [-13,90%; 16,70%] p=0,8616	1,65 [0,37; 7,39] p=0,5115
35-54 Jahre	6/59 (10,2%)	NA [NA; NA]	5/52 (9,6%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,17; 3,55] p=0,7364	0,81 [0,23; 2,90] p=0,7449	-2,20% [-15,10%; 10,70%] p=0,7408	1,07 [0,33; 3,50] p=0,9128
55+ Jahre	1/19 (5,3%)	NA [NA; NA]	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA	1,31 [0,08; 20,95] p=0,8495
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3455								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≤ Median	9/63 (14,3%)	NA [NA; NA]	5/53 (9,4%)	NA [NA; NA]	2,20 [0,49; 9,81] p=0,2909	1,92 [0,53; 6,98] p=0,3202	6,60% [-5,40%; 18,60%] p=0,2787	1,67 [0,56; 4,97] p=0,3609
> Median	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	4/60 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,08; 3,61] p=0,5614	0,54 [0,07; 4,38] p=0,5674	-3,00% [-12,70%; 6,60%] p=0,5392	0,62 [0,11; 3,37] p=0,5767
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7077								
AD Mono	4/45 (8,9%)	NA [NA; NA]	4/44 (9,1%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,28; 9,25] p=0,6143	1,49 [0,31; 7,08] p=0,6187	3,00% [-8,00%; 14,00%] p=0,5960	1,08 [0,27; 4,31] p=0,9161
AD plus Augmentationstherapie	7/70 (10,0%)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,43; 4,64] p=0,5685	1,39 [0,43; 4,49] p=0,5782	3,00% [-7,20%; 13,20%] p=0,5686	1,49 [0,47; 4,70] p=0,4945
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1839								
ja	6/78 (7,7%)	NA [NA; NA]	7/72 (9,7%)	NA [NA; NA]	0,95 [0,27; 3,33] p=0,9362	0,95 [0,25; 3,63] p=0,9374	-0,40% [-10,70%; 9,90%] p=0,9331	0,83 [0,28; 2,48] p=0,7453
nein	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA]	2,08 [0,16; 26,36] p=0,6076	2,08 [0,12; 36,56] p=0,6156	4,60% [-11,60%; 20,70%] p=0,5796	3,21 [0,62; 16,57] p=0,1630
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2717								
ja	5/36 (13,9%)	NA [NA; NA]	1/25 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,13; 19,18] p=0,7009	1,60 [0,11; 22,60] p=0,7279	4,10% [-17,20%; 25,30%] p=0,7081	3,53 [0,41; 30,21] p=0,2498

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	6/79 (7,6%)	NA [NA; NA]	8/90 (8,9%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,41; 4,93] p=0,5874	1,38 [0,44; 4,36] p=0,5829	2,60% [-6,70%; 12,00%] p=0,5802	0,92 [0,32; 2,67] p=0,8842

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-481: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 15 , ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	19/115 (16,5%)	NA [NA; NA]	18/115 (15,7%)	NA [NA; NA]	1,12 [0,52; 2,40] p=0,7661	1,09 [0,60; 2,01] p=0,7701	1,50% [-8,30%; 11,20%] p=0,7685	1,13 [0,59; 2,14] p=0,7207
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4072								
männlich	10/45 (22,2%)	NA [2,99; NA]	8/47 (17,0%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,22; 4,56] p=1,0000	1,00 [0,31; 3,25] p=1,0000	0,00% [-18,10%; 18,10%] p=1,0000	1,54 [0,61; 3,90] p=0,3655
weiblich	9/70 (12,9%)	NA [NA; NA]	10/68 (14,7%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,44; 6,28] p=0,4729	1,53 [0,49; 4,78] p=0,4616	4,50% [-7,20%; 16,20%] p=0,4530	0,90 [0,36; 2,21] p=0,8173
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5248								
18-34 Jahre	7/37 (18,9%)	NA [NA; NA]	9/41 (22,0%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,26; 3,79] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,72] p=1,0000	0,00% [-23,60%; 23,60%] p=1,0000	0,92 [0,34; 2,46] p=0,8603
35-54 Jahre	8/59 (13,6%)	NA [NA; NA]	7/52 (13,5%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,21; 3,56] p=0,8515	0,91 [0,34; 2,43] p=0,8491	-1,30% [-15,10%; 12,50%] p=0,8491	1,02 [0,37; 2,81] p=0,9685
55+ Jahre	4/19 (21,1%)	NA [2,92; NA]	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,1573	NA [NA; NA] NA	19,00% [-12,20%; 50,30%] p=0,2328	2,79 [0,51; 15,26] p=0,2365
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5506								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nordamerika	5/30 (16,7%)	NA [NA; NA]	9/37 (24,3%)	NA [NA; NA]	0,40 [0,09; 1,71] p=0,2025	0,51 [0,17; 1,52] p=0,2292	-13,00% [-32,30%; 6,20%] p=0,1837	0,77 [0,26; 2,30] p=0,6408
Europa	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0%)	NA [NA; NA]	2,15 [0,54; 8,52] p=0,2732	1,83 [0,61; 5,50] p=0,2823	6,70% [-5,00%; 18,50%] p=0,2620	1,85 [0,56; 6,15] p=0,3149
Südamerika	6/25 (24,0%)	NA [2,99; NA]	5/28 (17,9%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,41; 6,19] p=0,4798	1,47 [0,50; 4,34] p=0,4854	7,90% [-15,00%; 30,80%] p=0,4972	1,25 [0,38; 4,09] p=0,7159
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0786								
\leq Median	17/63 (27,0%)	NA [NA; NA]	10/53 (18,9%)	NA [NA; NA]	1,82 [0,64; 5,13] p=0,2387	1,60 [0,70; 3,67] p=0,2674	9,90% [-6,80%; 26,60%] p=0,2438	1,53 [0,70; 3,34] p=0,2886
$>$ Median	2/51 (3,9%)	NA [NA; NA]	8/60 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,06; 2,07] p=0,2927	0,36 [0,05; 2,60] p=0,3132	-6,30% [-17,40%; 4,70%] p=0,2598	0,32 [0,07; 1,50] p=0,1485
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4238								
AD Mono	7/45 (15,6%)	NA [NA; NA]	9/44 (20,5%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,23; 2,54] p=0,6454	0,79 [0,28; 2,27] p=0,6678	-3,60% [-19,60%; 12,30%] p=0,6542	0,84 [0,31; 2,25] p=0,7220
AD plus Augmentationstherapie	12/70 (17,1%)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,54; 3,96] p=0,4538	1,33 [0,63; 2,81] p=0,4473	4,70% [-7,50%; 16,90%] p=0,4506	1,41 [0,59; 3,35] p=0,4342
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0888								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
ja	12/78 (15,4%)	NA [NA; NA]	15/72 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,31; 1,80] p=0,5157	0,76 [0,32; 1,82] p=0,5352	-4,90% [-19,70%; 9,90%] p=0,5140	0,78 [0,36; 1,66] p=0,5163
nein	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	3/41 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,22; 14,21] p=0,6082	1,59 [0,28; 8,96] p=0,5975	5,60% [-14,60%; 25,80%] p=0,5851	3,02 [0,78; 11,70] p=0,1088
Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5247								
ja	7/36 (19,4%)	NA [NA; NA]	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,10; 6,34] p=0,8292	0,80 [0,09; 7,00] p=0,8402	-2,70% [-27,80%; 22,40%] p=0,8329	1,67 [0,43; 6,44] p=0,4602
nein	12/79 (15,2%)	NA [NA; NA]	15/90 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,48; 3,69] p=0,5737	1,22 [0,62; 2,39] p=0,5659	3,10% [-8,20%; 14,50%] p=0,5865	1,00 [0,47; 2,13] p=0,9909

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-482: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	107	26,67 (6,23)	19,69 (0,89)	-7,12 (0,89)	111	26,87 (4,96)	21,86 (0,90)	-4,95 (0,90)	-2,17 [-4,56; 0,22] p=0,0747	-0,23 [-0,50; 0,03]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	43	26,73 (6,00)	19,85 (1,43)	-6,96 (1,43)	46	25,74 (5,77)	21,97 (1,43)	-4,84 (1,43)	-2,13 [-6,05; 1,80] p=0,2865	-0,22 [-0,64; 0,20]
weiblich	64	26,64 (6,41)	19,59 (1,17)	-7,22 (1,17)	65	27,65 (4,17)	21,76 (1,15)	-5,05 (1,15)	-2,17 [-5,33; 0,98] p=0,1759	-0,23 [-0,58; 0,11]
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	36	27,53 (4,43)	20,97 (1,59)	-5,83 (1,59)	39	24,90 (5,99)	23,48 (1,51)	-3,32 (1,51)	-2,51 [-6,68; 1,66] p=0,2367	-0,26 [-0,72; 0,19]
35-54 Jahre	55	26,47 (7,16)	18,62 (1,25)	-8,19 (1,25)	51	28,37 (3,58)	21,39 (1,33)	-5,42 (1,33)	-2,77 [-6,22; 0,69] p=0,1156	-0,29 [-0,68; 0,09]
55+ Jahre	16	25,61 (6,12)	20,69 (2,33)	-6,12 (2,33)	21	26,95 (4,58)	19,83 (2,07)	-6,97 (2,07)	0,85 [-5,19; 6,89] p=0,7816	0,09 [-0,56; 0,74]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	28	25,60 (7,27)	15,09 (1,65)	-11,72 (1,65)	36	25,11 (6,21)	19,98 (1,47)	-6,83 (1,47)	-4,89 [-9,23; -0,55] p=0,0275	-0,55 [-1,05; - 0,05]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Europa	55	27,45 (5,09)	21,72 (1,20)	-5,09 (1,20)	48	28,43 (3,65)	22,76 (1,28)	-4,05 (1,28)	-1,04 [-4,45; 2,37] p=0,5491	-0,12 [-0,50; 0,27]
Südamerika	24	26,16 (7,24)	20,38 (1,80)	-6,42 (1,80)	27	26,37 (4,40)	20,58 (1,71)	-6,23 (1,71)	-0,20 [-5,04; 4,65] p=0,9360	-0,02 [-0,57; 0,53]
QLDS, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	59	24,94 (7,10)	18,03 (1,34)	-6,89 (1,26)	52	25,25 (5,53)	20,11 (1,40)	-5,10 (1,31)	-1,79 [-5,19; 1,61] p=0,3002	-0,19 [-0,56; 0,19]
> Median	48	28,78 (4,14)	21,09 (1,48)	-7,21 (1,38)	59	28,27 (3,94)	23,16 (1,33)	-4,66 (1,24)	-2,56 [-6,04; 0,92] p=0,1487	-0,27 [-0,65; 0,12]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	42	25,55 (7,21)	NA (NA)	NA (NA)	42	25,37 (5,83)	NA (NA)	NA (NA)	-1,63 [-5,43; 2,17] p=0,3987	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	65	27,39 (5,45)	NA (NA)	NA (NA)	69	27,80 (4,10)	NA (NA)	NA (NA)	-2,49 [-5,53; 0,55] p=0,1081	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	74	26,52 (7,01)	19,35 (1,06)	-7,46 (1,06)	72	27,56 (4,30)	21,55 (1,10)	-5,26 (1,10)	-2,21 [-5,16; 0,74] p=0,1417	-0,24 [-0,56; 0,09]
nein	33	27,00 (4,14)	20,50 (1,62)	-6,30 (1,62)	39	25,63 (5,82)	22,45 (1,50)	-4,36 (1,50)	-1,94 [-6,19; 2,30] p=0,3673	-0,21 [-0,67; 0,26]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	34	25,72 (7,26)	18,86 (1,62)	-7,95 (1,62)	24	27,13 (3,53)	21,62 (1,93)	-5,19 (1,93)	-2,76 [-7,62; 2,10] p=0,2642	-0,29 [-0,81; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
nein	73	27,12 (5,68)	20,08 (1,09)	-6,73 (1,09)	87	26,80 (5,30)	21,93 (1,03)	-4,88 (1,03)	-1,85 [-4,71; 1,01] p=0,2035	-0,19 [-0,51; 0,12]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-483: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	103	26,67 (6,23)	15,01 (1,04)	-11,79 (1,04)	103	26,87 (4,96)	16,25 (1,06)	-10,56 (1,06)	-1,24 [-4,07; 1,60] p=0,3906	-0,12 [-0,39; 0,16]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	40	26,73 (6,00)	15,78 (1,68)	-11,03 (1,68)	42	25,74 (5,77)	15,92 (1,69)	-10,89 (1,69)	-0,14 [-4,79; 4,50] p=0,9517	-0,01 [-0,45; 0,42]
weiblich	63	26,64 (6,41)	14,51 (1,36)	-12,29 (1,36)	61	27,65 (4,17)	16,46 (1,35)	-10,35 (1,35)	-1,94 [-5,65; 1,77] p=0,3031	-0,18 [-0,53; 0,17]
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	34	27,53 (4,43)	16,14 (1,86)	-10,67 (1,86)	38	24,90 (5,99)	16,80 (1,75)	-10,00 (1,75)	-0,66 [-5,56; 4,24] p=0,7899	-0,06 [-0,52; 0,40]
35-54 Jahre	52	26,47 (7,16)	13,22 (1,46)	-13,58 (1,46)	47	28,37 (3,58)	15,78 (1,56)	-11,03 (1,56)	-2,55 [-6,66; 1,56] p=0,2217	-0,24 [-0,63; 0,16]
55+ Jahre	17	25,61 (6,12)	18,66 (2,63)	-8,14 (2,63)	18	26,95 (4,58)	16,50 (2,49)	-10,31 (2,49)	2,16 [-4,90; 9,22] p=0,5467	0,20 [-0,47; 0,86]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	26	25,60 (7,27)	10,73 (2,01)	-16,08 (2,01)	33	25,11 (6,21)	15,00 (1,81)	-11,81 (1,81)	-4,27 [-9,59; 1,05] p=0,1155	-0,41 [-0,93; 0,11]
Europa	53	27,45 (5,09)	16,08 (1,44)	-10,73 (1,44)	45	28,43 (3,65)	16,84 (1,55)	-9,96 (1,55)	-0,76 [-4,90; 3,37] p=0,7168	-0,07 [-0,47; 0,32]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%-KI ^b
Südamerika	24	26,16 (7,24)	18,10 (2,15)	-8,71 (2,15)	25	26,37 (4,40)	14,59 (2,09)	-12,21 (2,09)	3,50 [-2,36; 9,36] p=0,2401	0,33 [-0,23; 0,89]
QLDS, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	57	24,94 (7,10)	15,14 (1,49)	-9,81 (1,47)	47	25,25 (5,53)	14,92 (1,58)	-10,32 (1,57)	0,51 [-3,57; 4,59] p=0,8045	0,05 [-0,34; 0,43]
> Median	46	28,78 (4,14)	14,34 (1,65)	-14,07 (1,62)	56	28,27 (3,94)	17,19 (1,48)	-10,65 (1,45)	-3,42 [-7,56; 0,73] p=0,1058	-0,31 [-0,70; 0,08]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	39	25,55 (7,21)	NA (NA)	NA (NA)	40	25,37 (5,83)	NA (NA)	NA (NA)	-2,37 [-6,91; 2,17] p=0,3046	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	64	27,39 (5,45)	NA (NA)	NA (NA)	63	27,80 (4,10)	NA (NA)	NA (NA)	-0,59 [-4,21; 3,02] p=0,7468	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	71	26,52 (7,01)	15,32 (1,25)	-11,49 (1,25)	66	27,56 (4,30)	16,37 (1,31)	-10,44 (1,31)	-1,06 [-4,57; 2,46] p=0,5543	-0,10 [-0,43; 0,24]
nein	32	27,00 (4,14)	14,35 (1,89)	-12,45 (1,89)	37	25,63 (5,82)	16,08 (1,77)	-10,73 (1,77)	-1,73 [-6,75; 3,29] p=0,4983	-0,16 [-0,63; 0,31]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	34	25,72 (7,26)	14,99 (1,86)	-11,82 (1,86)	22	27,13 (3,53)	17,58 (2,27)	-9,23 (2,27)	-2,59 [-8,29; 3,12] p=0,3722	-0,24 [-0,78; 0,30]
nein	69	27,12 (5,68)	15,03 (1,27)	-11,78 (1,27)	81	26,80 (5,30)	15,88 (1,21)	-10,93 (1,21)	-0,85 [-4,24; 2,53] p=0,6193	-0,08 [-0,40; 0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-484: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	92	26,67 (6,23)	11,97 (1,12)	-14,84 (1,12)	95	26,87 (4,96)	15,44 (1,13)	-11,37 (1,13)	-3,47 [-6,52; -0,41] p=0,0263	-0,32 [-0,61; -0,03]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	34	26,73 (6,00)	12,40 (1,84)	-14,40 (1,84)	41	25,74 (5,77)	15,06 (1,77)	-11,75 (1,77)	-2,66 [-7,64; 2,32] p=0,2940	-0,24 [-0,69; 0,22]
weiblich	58	26,64 (6,41)	11,67 (1,45)	-15,13 (1,45)	54	27,65 (4,17)	15,69 (1,46)	-11,12 (1,46)	-4,01 [-8,01; -0,02] p=0,0489	-0,37 [-0,74; 0,01]
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	28	27,53 (4,43)	12,76 (2,02)	-14,05 (2,02)	33	24,90 (5,99)	17,12 (1,89)	-9,69 (1,89)	-4,36 [-9,68; 0,97] p=0,1080	-0,40 [-0,91; 0,11]
35-54 Jahre	48	26,47 (7,16)	10,44 (1,56)	-16,36 (1,56)	43	28,37 (3,58)	16,35 (1,66)	-10,46 (1,66)	-5,90 [-10,28; -1,52] p=0,0085	-0,54 [-0,96; -0,12]
55+ Jahre	16	25,61 (6,12)	15,44 (2,77)	-11,37 (2,77)	19	26,95 (4,58)	10,43 (2,56)	-16,37 (2,56)	5,01 [-2,35; 12,36] p=0,1811	0,44 [-0,23; 1,11]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	22	25,60 (7,27)	9,92 (2,15)	-16,89 (2,15)	30	25,11 (6,21)	15,28 (1,89)	-11,52 (1,89)	-5,36 [-11,00; 0,27] p=0,0620	-0,52 [-1,07; 0,04]
Europa	46	27,45 (5,09)	11,29 (1,52)	-15,52 (1,52)	42	28,43 (3,65)	15,07 (1,61)	-11,74 (1,61)	-3,78 [-8,12; 0,55] p=0,0867	-0,36 [-0,78; 0,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Südamerika	24	26,16 (7,24)	16,13 (2,18)	-10,68 (2,18)	23	26,37 (4,40)	13,87 (2,18)	-12,94 (2,18)	2,26 [-3,78; 8,30] p=0,4619	0,21 [-0,36; 0,78]
QLDS, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	53	24,94 (7,10)	11,23 (1,56)	-13,75 (1,57)	44	25,25 (5,53)	14,92 (1,67)	-10,09 (1,69)	-3,66 [-8,06; 0,75] p=0,1030	-0,32 [-0,72; 0,08]
> Median	39	28,78 (4,14)	12,43 (1,77)	-15,95 (1,77)	51	28,27 (3,94)	15,46 (1,56)	-12,31 (1,57)	-3,64 [-8,19; 0,90] p=0,1157	-0,32 [-0,74; 0,10]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	35	25,55 (7,21)	NA (NA)	NA (NA)	37	25,37 (5,83)	NA (NA)	NA (NA)	-1,84 [-6,66; 2,97] p=0,4517	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	57	27,39 (5,45)	NA (NA)	NA (NA)	58	27,80 (4,10)	NA (NA)	NA (NA)	-4,41 [-8,25; -0,57] p=0,0247	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	62	26,52 (7,01)	13,42 (1,35)	-13,39 (1,35)	64	27,56 (4,30)	15,01 (1,36)	-11,80 (1,36)	-1,59 [-5,32; 2,14] p=0,4011	-0,15 [-0,50; 0,20]
nein	30	27,00 (4,14)	9,00 (1,99)	-17,81 (1,99)	31	25,63 (5,82)	16,33 (1,92)	-10,48 (1,92)	-7,33 [-12,70; -1,96] p=0,0077	-0,67 [-1,19; - 0,15]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	31	25,72 (7,26)	12,41 (2,00)	-14,40 (2,00)	23	27,13 (3,53)	16,28 (2,35)	-10,53 (2,35)	-3,87 [-9,87; 2,12] p=0,2036	-0,34 [-0,89; 0,20]
nein	61	27,12 (5,68)	11,74 (1,37)	-15,07 (1,37)	72	26,80 (5,30)	15,18 (1,30)	-11,62 (1,30)	-3,45 [-7,10; 0,21] p=0,0648	-0,31 [-0,66; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-485: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
QLDS, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	78	26,67 (6,23)	10,52 (1,22)	-16,18 (1,22)	86	26,87 (4,96)	11,71 (1,19)	-14,99 (1,19)	-1,19 [-4,48; 2,09] p=0,4746	-0,11 [-0,42; 0,20]
QLDS, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	28	26,73 (6,00)	10,95 (2,03)	-15,75 (2,03)	37	25,74 (5,77)	11,45 (1,85)	-15,25 (1,85)	-0,50 [-5,85; 4,86] p=0,8545	-0,04 [-0,54; 0,45]
weiblich	50	26,64 (6,41)	10,20 (1,56)	-16,50 (1,56)	49	27,65 (4,17)	11,86 (1,56)	-14,84 (1,56)	-1,65 [-5,94; 2,63] p=0,4466	-0,15 [-0,54; 0,24]
QLDS, Subgruppe: Alter										
18-34 Jahre	24	27,53 (4,43)	12,22 (2,20)	-14,48 (2,20)	28	24,90 (5,99)	11,94 (2,05)	-14,76 (2,05)	0,28 [-5,55; 6,11] p=0,9240	0,03 [-0,52; 0,57]
35-54 Jahre	40	26,47 (7,16)	8,14 (1,71)	-18,56 (1,71)	40	28,37 (3,58)	12,11 (1,75)	-14,59 (1,75)	-3,97 [-8,68; 0,75] p=0,0990	-0,36 [-0,80; 0,08]
55+ Jahre	14	25,61 (6,12)	14,55 (2,94)	-12,15 (2,94)	18	26,95 (4,58)	10,20 (2,63)	-16,50 (2,63)	4,36 [-3,35; 12,06] p=0,2660	0,38 [-0,32; 1,09]
QLDS, Subgruppe: Geographische Region										
Nordamerika	17	25,60 (7,27)	10,09 (2,47)	-16,61 (2,47)	24	25,11 (6,21)	12,93 (2,11)	-13,77 (2,11)	-2,84 [-9,24; 3,57] p=0,3837	-0,27 [-0,90; 0,35]
Europa	38	27,45 (5,09)	9,48 (1,70)	-17,22 (1,70)	39	28,43 (3,65)	10,01 (1,72)	-16,69 (1,72)	-0,53 [-5,28; 4,21] p=0,8246	-0,05 [-0,50; 0,40]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%-KI ^b
Südamerika	23	26,16 (7,24)	12,77 (2,29)	-13,93 (2,29)	23	26,37 (4,40)	10,01 (2,27)	-16,69 (2,27)	2,76 [-3,57; 9,09] p=0,3917	0,25 [-0,33; 0,83]
QLDS, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	47	24,94 (7,10)	10,21 (1,63)	-14,77 (1,69)	40	25,25 (5,53)	11,52 (1,74)	-13,53 (1,80)	-1,23 [-5,97; 3,50] p=0,6075	-0,11 [-0,53; 0,32]
> Median	31	28,78 (4,14)	10,42 (1,92)	-17,85 (1,99)	46	28,27 (3,94)	11,62 (1,63)	-16,09 (1,69)	-1,76 [-6,80; 3,27] p=0,4899	-0,15 [-0,61; 0,30]
QLDS, Subgruppe: AD Behandlung										
AD Mono	28	25,55 (7,21)	NA (NA)	NA (NA)	31	25,37 (5,83)	NA (NA)	NA (NA)	0,54 [-4,82; 5,90] p=0,8426	NA [NA; NA]
antidepressant + augmentation	50	27,39 (5,45)	NA (NA)	NA (NA)	55	27,80 (4,10)	NA (NA)	NA (NA)	-2,16 [-6,29; 1,97] p=0,3031	NA [NA; NA]
QLDS, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	55	26,52 (7,01)	11,17 (1,46)	-15,53 (1,46)	56	27,56 (4,30)	12,09 (1,46)	-14,61 (1,46)	-0,92 [-4,95; 3,11] p=0,6532	-0,08 [-0,46; 0,29]
nein	23	27,00 (4,14)	9,25 (2,22)	-17,45 (2,22)	30	25,63 (5,82)	10,97 (2,03)	-15,73 (2,03)	-1,72 [-7,58; 4,13] p=0,5621	-0,16 [-0,70; 0,39]
QLDS, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat										
ja	28	25,72 (7,26)	9,58 (2,12)	-17,12 (2,12)	18	27,13 (3,53)	13,45 (2,54)	-13,25 (2,54)	-3,87 [-10,29; 2,56] p=0,2364	-0,34 [-0,94; 0,25]
nein	50	27,12 (5,68)	11,03 (1,51)	-15,67 (1,51)	68	26,80 (5,30)	11,18 (1,36)	-15,52 (1,36)	-0,15 [-4,10; 3,80] p=0,9408	-0,01 [-0,38; 0,35]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-486: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	82/115 (71,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	77/115 (67,0%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,44 [0,82; 2,54] p=0,1933	1,13 [0,93; 1,37] p=0,2035	8,70% [-4,50%; 21,80%] p=0,1976	1,10 [0,80; 1,50] p=0,5587
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9255								
männlich	32/45 (71,1%)	0,36 [0,07; 0,79]	31/47 (66,0%)	0,33 [0,33; 0,43]	1,57 [0,50; 4,87] p=0,4271	1,15 [0,81; 1,63] p=0,4452	10,10% [-14,50%; 34,80%] p=0,4211	1,14 [0,69; 1,86] p=0,6127
weiblich	50/70 (71,4%)	0,36 [0,33; 0,39]	46/68 (67,6%)	0,36 [0,33; 0,79]	1,76 [0,76; 4,11] p=0,1702	1,21 [0,91; 1,60] p=0,1889	12,90% [-5,50%; 31,40%] p=0,1698	1,08 [0,72; 1,61] p=0,7116
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3302								
18-34 Jahre	30/37 (81,1%)	0,36 [0,16; 0,39]	27/41 (65,9%)	0,36 [0,33; 0,82]	4,33 [0,92; 20,34] p=0,0412	1,46 [1,00; 2,14] p=0,0512	27,20% [3,30%; 51,10%] p=0,0257	1,41 [0,83; 2,39] p=0,2003
35-54 Jahre	43/59 (72,9%)	0,36 [0,20; 0,82]	33/52 (63,5%)	0,33 [0,07; 0,79]	1,46 [0,62; 3,41] p=0,3489	1,17 [0,82; 1,66] p=0,3934	10,30% [-12,70%; 33,30%] p=0,3801	1,10 [0,69; 1,74] p=0,6855
55+ Jahre	9/19 (47,4%)	0,82 [0,07; NA]	17/22 (77,3%)	0,36 [0,07; 0,79]	2,00 [0,13; 31,98] p=0,6171	1,13 [0,69; 1,85] p=0,6173	9,50% [-29,20%; 48,30%] p=0,6300	0,62 [0,27; 1,40] p=0,2466
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2488								
Nordamerika	25/30 (83,3%)	0,33 [0,07; 0,36]	25/37 (67,6%)	0,36 [0,07; 0,43]	3,10 [0,82; 11,69] p=0,1033	1,29 [0,96; 1,72] p=0,0897	19,20% [-1,50%; 40,00%] p=0,0695	1,42 [0,81; 2,47] p=0,2194

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Europa	41/60 (68,3%)	0,39 [0,33; 0,79]	33/50 (66,0%)	0,39 [0,33; 0,82]	1,41 [0,63; 3,18] p=0,3859	1,13 [0,85; 1,51] p=0,3972	8,40% [-10,90%; 27,80%] p=0,3940	1,25 [0,79; 1,99] p=0,3451
Südamerika	16/25 (64,0%)	0,79 [0,33; 0,85]	19/28 (67,9%)	0,30 [0,07; 0,36]	0,90 [0,32; 2,53] p=0,8244	0,95 [0,60; 1,52] p=0,8368	-3,20% [-32,70%; 26,40%] p=0,8343	0,66 [0,34; 1,30] p=0,2303
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2728								
≤ Median	43/63 (68,3%)	0,76 [0,33; 0,82]	36/53 (67,9%)	0,36 [0,33; 0,43]	0,94 [0,39; 2,23] p=0,8831	0,98 [0,73; 1,31] p=0,8799	-1,50% [-21,00%; 18,00%] p=0,8802	0,92 [0,59; 1,43] p=0,7044
> Median	39/51 (76,5%)	0,33 [0,07; 0,39]	41/60 (68,3%)	0,33 [0,33; 0,79]	1,87 [0,78; 4,45] p=0,1333	1,26 [0,92; 1,73] p=0,1488	16,10% [-5,40%; 37,70%] p=0,1414	1,32 [0,84; 2,06] p=0,2269
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9515								
AD Mono	29/45 (64,4%)	0,36 [0,07; 0,79]	27/44 (61,4%)	0,33 [0,33; 0,79]	1,32 [0,56; 3,09] p=0,5257	1,12 [0,80; 1,58] p=0,5056	7,50% [-15,20%; 30,10%] p=0,5178	1,08 [0,64; 1,82] p=0,7829
antidepressant plus augmentation therapy	53/70 (75,7%)	0,36 [0,33; 0,79]	50/71 (70,4%)	0,36 [0,33; 0,39]	1,55 [0,72; 3,31] p=0,2346	1,14 [0,90; 1,43] p=0,2714	9,40% [-6,60%; 25,50%] p=0,2502	1,13 [0,76; 1,66] p=0,5490
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3487								
ja	53/78 (67,9%)	0,36 [0,33; 0,76]	51/72 (70,8%)	0,33 [0,33; 0,79]	1,16 [0,54; 2,47] p=0,7105	1,05 [0,82; 1,35] p=0,7013	3,30% [-13,80%; 20,50%] p=0,7032	0,96 [0,66; 1,42] p=0,8561
nein	29/36 (80,6%)	0,36 [0,33; 0,79]	26/41 (63,4%)	0,36 [0,33; 0,89]	13,40 [1,47; 122,25] p=0,0065	1,82 [1,18; 2,82] p=0,0066	43,60% [18,50%; 68,70%] p=0,0007	1,38 [0,81; 2,35] p=0,2353
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7017								
ja	26/36 (72,2%)	0,36 [0,07; 0,82]	15/25 (60,0%)	0,59 [0,07; 0,89]	2,00 [0,50; 8,07] p=0,2698	1,37 [0,72; 2,60] p=0,3345	19,80% [-18,30%; 58,00%] p=0,3085	1,31 [0,68; 2,51] p=0,4219

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	56/79 (70,9%)	0,36 [0,33; 0,39]	62/90 (68,9%)	0,33 [0,33; 0,36]	1,36 [0,68; 2,73] p=0,3607	1,11 [0,88; 1,41] p=0,3708	7,70% [-9,20%; 24,70%] p=0,3711	1,07 [0,74; 1,53] p=0,7237

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-487: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 90, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	90/115 (78,3%)	0,36 [0,33; 0,39]	86/115 (74,8%)	0,36 [0,33; 0,39]	1.51 [0.78; 2.91] p= 0.2149	1.10 [0.94; 1.27]; p=0.2282	7.1% [-4.2% ; 18.4%]; p=0.2174	1.101 [0.819;1.481]; p =0.5231
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 90, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9255								
männlich	34 / 45 (75.6%)	0,36 [0,07; 0,79]	36 / 47 (76.6%)	0,33 [0,33; 0,43]	0.96 [0.24; 3.89]; p= 0.9539	0.99 [0.79; 1.25]; p=0.9526	-0.6% [-20.2% ; 19.0%]; p=0.9525	1.167 [0.724;1.881]; p =0.5262
weiblich	56 / 70 (80.0%)	0,36 [0,33; 0,39]	50 / 68 (73.5%)	0,36 [0,33; 0,79]	1.90 [0.73; 4.96]; p= 0.1710	1.17 [0.93; 1.47]; p=0.1865	11.7% [-4.9% ; 28.3%]; p=0.1680	1.092 [0.746;1.600]; p =0.6510
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 90, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3302								
18-34 Jahre	32 / 37 (86.5%)	0,36 [0,16; 0,39]	29 / 41 (70.7%)	0,36 [0,33; 0,82]	10.00 [1.03; 97.19]; p= 0.0314	1.36 [1.03; 1.81]; p=0.0321	24.5% [5.2% ; 43.8%]; p=0.0130	1.509 [0.903;2.520]; p =0.1160
35-54 Jahre	45 / 59 (76.3%)	0,36 [0,20; 0,82]	38 / 52 (73.1%)	0,33 [0,07; 0,79]	1.21 [0.49; 3.01]; p= 0.6569	1.06 [0.79; 1.43]; p=0.6808	4.5% [-16.8% ; 25.9%]; p=0.6781	1.062 [0.687;1.643]; p =0.7864
55+ Jahre	13 / 19 (68.4%)	0,82 [0,07; NA]	19 / 22 (86.4%)	0,36 [0,07; 0,79]	1.00 [0.09; 11.03]; p= 1.0000	1.00 [0.57; 1.76]; p=1.0000	0.0% [-45.7% ; 45.7%]; p=1.0000	0.641 [0.314;1.308]; p =0.2213
Verbesserung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 90, Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2488								
Nordamerika	25 / 30 (83.3%)	0,33 [0,07; 0,36]	26 / 37 (70.3%)	0,36 [0,07; 0,43]	2.62 [0.70; 9.87]; p= 0.1690	1.22 [0.93; 1.61]; p=0.1498	15.8% [-4.7% ; 36.3%]; p=0.1307	1.464 [0.840;2.553]; p =0.1788

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Europa	45 / 60 (75.0%)	0,39 [0,33; 0,79]	39 / 50 (78.0%)	0,39 [0,33; 0,82]	1.25 [0.48; 3.27]; p= 0.6214	1.05 [0.85; 1.31]; p=0.6473	3.9% [-12.4% ; 20.2%]; p=0.6392	1.239 [0.805;1.908]; p=0.3306
Südamerika	20 / 25 (80.0%)	0,79 [0,33; 1,48]	21 / 28 (75.0%)	0,30 [0,07; 0,36]	1.21 [0.33; 4.38]; p= 0.7755	1.05 [0.76; 1.44]; p=0.7821	3.4% [-20.3% ; 27.1%]; p=0.7779	0.735 [0.393;1.377]; p=0.3365
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 90, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2728								
≤ Median	49/63 (77,8%)	0,76 [0,33; 0,82]	40 / 53 (75.5%)	0,36 [0,33; 0,43]	1.02 [0.35; 2.98]; p= 0.9684	1.00 [0.82; 1.23]; p=0.9664	0.3% [-15.5% ; 16.2%]; p=0.9664	0.986 [0.649;1.500]; p=0.9486
> Median	41/51 (80,4%)	0,33 [0,07; 0,39]	46 / 60 (76.7%)	0,33 [0,33; 0,79]	1.59 [0.63; 4.01]; p= 0.2936	1.14 [0.88; 1.48]; p=0.3242	10.1% [-9.8% ; 30.0%]; p=0.3185	1.332 [0.867;2.045]; p=0.1906
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 90, Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9515								
AD Mono	32/45 (71,1%)	0,36 [0,07; 0,79]	31 / 44 (70.5%)	0,33 [0,33; 0,79]	1.33 [0.51; 3.47]; p= 0.5667	1.09 [0.83; 1.42]; 0.5462	6.0% [-14.0% ; 25.9%]; p=0.5581	1.149 [0.694;1.902]; p=0.5884
antidepressant plus augmentation therapy	58/70 (82,9%)	0,36 [0,33; 0,79]	55 / 71 (77.5%)	0,36 [0,33; 0,39]	1.68 [0.68; 4.18]; p= 0.2389	1.10 [0.92; 1.32]; 0.2850	7.8% [-5.6% ; 21.3%]; p=0.2534	1.079 [0.745;1.564]; p=0.6871
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 90, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3487								
ja	59 / 78 (75.6%)	0,36 [0,33; 0,76]	55 / 72 (76.4%)	0,33 [0,33; 0,79]	1.20 [0.51; 2.82]; p= 0.6946	1.04 [0.86; 1.27]; p=0.6738	3.2% [-12.0% ; 18.3%]; p=0.6802	0.964 [0.668;1.393]; p=0.8466
nein	31 / 36 (86.1%)	0,36 [0,33; 0,79]	31 / 41 (75.6%)	0,36 [0,33; 0,89]	7.65 [0.75; 78.23]; p= 0.0722	1.32 [1.00; 1.74]; p=0.0475	23.4% [0.9% ; 45.8%]; p=0.0414	1.606 [0.950;2.714]; p=0.0770
Verbesserung der QLDS um ≥ 8 Punkte zu Tag 90, Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7017								
ja	29 / 36 (80.6%)	0,36 [0,07; 0,82]	17 / 25 (68.0%)	0,59 [0,07; 0,89]	1.53 [0.33; 7.12]; p= 0.5686	1.14 [0.71; 1.81]; p=0.5901	9.5% [-24.6% ; 43.6%]; p=0.5866	1.229 [0.674;2.242]; p=0.5004

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
nein	61 / 79 (77.2%)	0,36 [0,33; 0,39]	69 / 90 (76.7%)	0,33 [0,33; 0,36]	1.21 [0.54; 2.74]; p= 0.6354	1.04 [0.87; 1.25]; p=0.6377	3.4% [-10.9% ; 17.7%]; p=0.6410	1.088 [0.770;1.539]; p =0.6324

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-488: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population, Tag 25 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der QLDS um \geq 8 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	1/115 (0,9%)	NA [NA; NA]	3/115 (2,6%)	NA [1,05; NA]	0,56 [0,05; 6,55] p=0,6419	0,56 [0,04; 6,86] p=0,6467	-0,80% [-3,90%; 2,40%] p=0,6320	0,38 [0,04; 3,68] p=0,4046

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-489: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID \geq 8, ITT-Population, Tag 90 (SUI3002)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der QLDS um \geq 8 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	1/115 (0,9%)	NA [NA; NA]	3/115 (2,6%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,05; 6,55] p=0,6419	0,56 [0,04; 6,86] p=0,6467	-0,80% [-3,90%; 2,40%] p=0,6320	0,35 [0,04; 3,37] p=0,3633

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-490: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	104/114 (91,2%)	87/113 (77,0%)	3,11 [1,42; 6,80] p=0,0054	1,18 [1,06; 1,33] p=0,0041	14,20% [4,90%; 23,60%] p=0,0028
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8312					
männlich	39/45 (86,7%)	35/46 (76,1%)	2,04 [0,68; 6,10] p=0,3051	1,14 [0,93; 1,39] p=0,1985	10,60% [-5,30%; 26,40%] p=0,1902
weiblich	65/69 (94,2%)	52/67 (77,6%)	4,69 [1,47; 14,98] p=0,0097	1,21 [1,05; 1,40] p=0,0072	16,60% [5,20%; 28,00%] p=0,0043
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7166					
18-34 Jahre	33/37 (89,2%)	35/40 (87,5%)	1,18 [0,29; 4,77] p=1,0000	1,02 [0,87; 1,20] p=0,8173	1,70% [-12,60%; 16,00%] p=0,8172
35-54 Jahre	54/59 (91,5%)	37/51 (72,5%)	4,09 [1,36; 12,32] p=0,0169	1,26 [1,05; 1,52] p=0,0143	19,00% [4,80%; 33,10%] p=0,0086
55+ Jahre	17/18 (94,4%)	15/22 (68,2%)	7,93 [0,87; 72,13] p=0,0881	1,39 [1,02; 1,88] p=0,0373	26,30% [4,10%; 48,40%] p=0,0202
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9478					
Nordamerika	27/30 (90,0%)	30/37 (81,1%)	2,10 [0,49; 8,94] p=0,5055	1,11 [0,91; 1,35] p=0,2969	8,90% [-7,60%; 25,50%] p=0,2914
Europa	52/59 (88,1%)	35/49 (71,4%)	2,97 [1,09; 8,10] p=0,0523	1,23 [1,01; 1,51] p=0,0397	16,70% [1,60%; 31,80%] p=0,0301

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	25/25 (100,0%)	22/27 (81,5%)	NA [NA; NA] NA	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0256	18,50% [3,90%; 33,20%] p=0,0132
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8010					
≤ Median	57/63 (90,5%)	42/53 (79,2%)	2,49 [0,85; 7,27] p=0,1500	1,14 [0,97; 1,34] p=0,1031	11,20% [-1,90%; 24,30%] p=0,0930
> Median	47/51 (92,2%)	45/60 (75,0%)	3,92 [1,21; 12,70] p=0,0291	1,23 [1,04; 1,45] p=0,0154	17,20% [3,90%; 30,40%] p=0,0109
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8569					
AD Mono	42/45 (93,3%)	35/43 (81,4%)	3,20 [0,79; 12,99] p=0,1692	1,15 [0,97; 1,35] p=0,0995	11,90% [-1,80%; 25,70%] p=0,0883
AD plus Augmentationstherapie	62/69 (89,9%)	52/70 (74,3%)	3,07 [1,19; 7,91] p=0,0286	1,21 [1,03; 1,42] p=0,0190	15,60% [3,10%; 28,00%] p=0,0144
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6583					
ja	71/78 (91,0%)	58/72 (80,6%)	2,45 [0,93; 6,47] p=0,1064	1,13 [0,99; 1,29] p=0,0721	10,50% [-0,70%; 21,60%] p=0,0651
nein	33/36 (91,7%)	29/41 (70,7%)	4,55 [1,17; 17,73] p=0,0390	1,30 [1,04; 1,62] p=0,0210	20,90% [4,30%; 37,50%] p=0,0134
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,8782					
ja	34/36 (94,4%)	20/24 (83,3%)	3,40 [0,57; 20,26] p=0,3339	1,13 [0,93; 1,38] p=0,2099	11,10% [-5,60%; 27,80%] p=0,1917
nein	70/78 (89,7%)	67/89 (75,3%)	2,87 [1,20; 6,90] p=0,0240	1,19 [1,04; 1,37] p=0,0144	14,50% [3,30%; 25,70%] p=0,0114

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-491: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/114 (4,4%)	6/113 (5,3%)	0,82 [0,24; 2,76] p=0,9878	0,83 [0,26; 2,63] p=0,7463	-0,90% [-6,50%; 4,70%] p=0,7459

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-492: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/114 (7,9%)	3/113 (2,7%)	3,14 [0,83; 11,93] p=0,1394	2,97 [0,83; 10,70] p=0,0953	5,20% [-0,50%; 11,00%] p=0,0751
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2202					
ja	7/78 (9,0%)	3/72 (4,2%)	2,27 [0,56; 9,13] p=0,3965	2,15 [0,58; 8,01] p=0,2524	4,80% [-3,00%; 12,70%] p=0,2297
nein	2/36 (5,6%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-1,90%; 13,00%] p=0,1456
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0478					
ja	0/36 (0,0%)	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA] p=0,8000	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070
nein	9/78 (11,5%)	2/89 (2,2%)	5,67 [1,19; 27,12] p=0,0331	5,13 [1,14; 23,05] p=0,0327	9,30% [1,60%; 17,00%] p=0,0185
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-493: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (bis zu Tag 90) (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	108/114 (94,7%)	95/113 (84,1%)	3,41 [1,30; 8,94] p=0,0151	1,13 [1,03; 1,23] p=0,0102	10,70% [2,80%; 18,60%] p=0,0081
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5665					
männlich	41/45 (91,1%)	41/46 (89,1%)	1,25 [0,31; 4,99] p=1,0000	1,02 [0,89; 1,17] p=0,7515	2,00% [-10,30%; 14,20%] p=0,7513
weiblich	67/69 (97,1%)	54/67 (80,6%)	8,06 [1,74; 37,29] p=0,0039	1,20 [1,06; 1,36] p=0,0033	16,50% [6,20%; 26,80%] p=0,0016
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8719					
18-34 Jahre	34/37 (91,9%)	36/40 (90,0%)	1,26 [0,26; 6,04] p=1,0000	1,02 [0,89; 1,18] p=0,7722	1,90% [-10,90%; 14,70%] p=0,7720
35-54 Jahre	57/59 (96,6%)	41/51 (80,4%)	6,95 [1,45; 33,42] p=0,0141	1,20 [1,04; 1,39] p=0,0122	16,20% [4,40%; 28,10%] p=0,0072
55+ Jahre	17/18 (94,4%)	18/22 (81,8%)	3,78 [0,38; 37,28] p=0,4802	1,15 [0,92; 1,45] p=0,2145	12,60% [-6,70%; 31,90%] p=0,1993
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9979					
Nordamerika	27/30 (90,0%)	30/37 (81,1%)	2,10 [0,49; 8,94] p=0,5055	1,11 [0,91; 1,35] p=0,2969	8,90% [-7,60%; 25,50%] p=0,2914

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	56/59 (94,9%)	41/49 (83,7%)	3,64 [0,91; 14,58] p=0,1084	1,13 [0,99; 1,30] p=0,0714	11,20% [-0,50%; 23,00%] p=0,0612
Südamerika	25/25 (100,0%)	24/27 (88,9%)	NA [NA; NA] NA	1,13 [0,98; 1,29] p=0,0834	11,10% [-0,70%; 23,00%] p=0,0662
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9806					
≤ Median	60/63 (95,2%)	45/53 (84,9%)	3,56 [0,89; 14,16] p=0,1149	1,12 [0,99; 1,27] p=0,0746	10,30% [-0,60%; 21,30%] p=0,0651
> Median	48/51 (94,1%)	50/60 (83,3%)	3,20 [0,83; 12,34] p=0,1388	1,13 [0,99; 1,29] p=0,0715	10,80% [-0,60%; 22,20%] p=0,0644
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9584					
AD Mono	44/45 (97,8%)	37/43 (86,0%)	7,14 [0,82; 61,97] p=0,0966	1,14 [1,00; 1,29] p=0,0506	11,70% [0,50%; 22,90%] p=0,0404
AD plus Augmentationstherapie	64/69 (92,8%)	58/70 (82,9%)	2,65 [0,88; 7,97] p=0,1261	1,12 [0,99; 1,27] p=0,0776	9,90% [-0,80%; 20,60%] p=0,0709
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9476					
ja	75/78 (96,2%)	62/72 (86,1%)	4,03 [1,06; 15,30] p=0,0559	1,12 [1,01; 1,24] p=0,0355	10,00% [1,00%; 19,10%] p=0,0298
nein	33/36 (91,7%)	33/41 (80,5%)	2,67 [0,65; 10,94] p=0,2833	1,14 [0,95; 1,36] p=0,1568	11,20% [-3,90%; 26,30%] p=0,1473
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7768					
ja	36/36 (100,0%)	23/24 (95,8%)	NA [NA; NA] NA	1,04 [0,96; 1,13] p=0,3173	4,20% [-3,80%; 12,20%] p=0,3070

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	72/78 (92,3%)	72/89 (80,9%)	2,83 [1,06; 7,60] p=0,0531	1,14 [1,01; 1,29] p=0,0306	11,40% [1,30%; 21,50%] p=0,0266

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-494: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (bis zu Tag 90) (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/114 (11,4%)	17/113 (15,0%)	0,73 [0,34; 1,58] p=0,5398	0,76 [0,39; 1,49] p=0,4201	-3,60% [-12,40%; 5,20%] p=0,4176
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9345					
männlich	5/45 (11,1%)	7/46 (15,2%)	0,70 [0,20; 2,38] p=0,7897	0,73 [0,25; 2,13] p=0,5651	-4,10% [-18,00%; 9,80%] p=0,5614
weiblich	8/69 (11,6%)	10/67 (14,9%)	0,75 [0,28; 2,03] p=0,7491	0,78 [0,33; 1,85] p=0,5679	-3,30% [-14,70%; 8,10%] p=0,5667
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4653					
18-34 Jahre	3/37 (8,1%)	8/40 (20,0%)	0,35 [0,09; 1,45] p=0,2435	0,41 [0,12; 1,41] p=0,1566	-11,90% [-27,10%; 3,30%] p=0,1251
35-54 Jahre	7/59 (11,9%)	6/51 (11,8%)	1,01 [0,32; 3,22] p=1,0000	1,01 [0,36; 2,81] p=0,9871	0,10% [-12,00%; 12,20%] p=0,9871
55+ Jahre	3/18 (16,7%)	3/22 (13,6%)	1,27 [0,22; 7,20] p=1,0000	1,22 [0,28; 5,34] p=0,7896	3,00% [-19,40%; 25,40%] p=0,7910
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3664					
Nordamerika	2/30 (6,7%)	6/37 (16,2%)	0,37 [0,07; 1,98] p=0,4166	0,41 [0,09; 1,89] p=0,2536	-9,50% [-24,40%; 5,30%] p=0,2077
Europa	9/59 (15,3%)	6/49 (12,2%)	1,29 [0,42; 3,92] p=0,8699	1,25 [0,48; 3,26] p=0,6540	3,00% [-10,00%; 16,00%] p=0,6495

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	2/25 (8,0%)	5/27 (18,5%)	0,38 [0,07; 2,18] p=0,4860	0,43 [0,09; 2,03] p=0,2876	-10,50% [-28,60%; 7,60%] p=0,2548
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9820					
≤ Median	8/63 (12,7%)	9/53 (17,0%)	0,71 [0,25; 2,00] p=0,6969	0,75 [0,31; 1,80] p=0,5172	-4,30% [-17,30%; 8,70%] p=0,5194
> Median	5/51 (9,8%)	8/60 (13,3%)	0,71 [0,22; 2,31] p=0,7850	0,74 [0,26; 2,11] p=0,5671	-3,50% [-15,40%; 8,30%] p=0,5596
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0002					
AD Mono	0/45 (0,0%)	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA] p=0,0020	NA [NA; NA] NA	-20,90% [-33,10%; -8,80%] p=0,0007
AD plus Augmentationstherapie	13/69 (18,8%)	8/70 (11,4%)	1,80 [0,69; 4,66] p=0,3257	1,65 [0,73; 3,73] p=0,2296	7,40% [-4,40%; 19,30%] p=0,2206
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8885					
ja	10/78 (12,8%)	12/72 (16,7%)	0,74 [0,30; 1,82] p=0,6636	0,77 [0,35; 1,67] p=0,5074	-3,80% [-15,20%; 7,50%] p=0,5071
nein	3/36 (8,3%)	5/41 (12,2%)	0,65 [0,14; 2,95] p=0,8638	0,68 [0,18; 2,66] p=0,5830	-3,90% [-17,30%; 9,60%] p=0,5746
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4375					
ja	6/36 (16,7%)	8/24 (33,3%)	0,40 [0,12; 1,35] p=0,2376	0,50 [0,20; 1,26] p=0,1414	-16,70% [-39,10%; 5,80%] p=0,1456
nein	7/78 (9,0%)	9/89 (10,1%)	0,88 [0,31; 2,47] p=1,0000	0,89 [0,35; 2,27] p=0,8034	-1,10% [-10,10%; 7,80%] p=0,8024

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-495: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (bis zu Tag 90) (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/114 (7,9%)	3/113 (2,7%)	3,14 [0,83; 11,93] p=0,1394	2,97 [0,83; 10,70] p=0,0953	5,20% [-0,50%; 11,00%] p=0,0751
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2202					
ja	7/78 (9,0%)	3/72 (4,2%)	2,27 [0,56; 9,13] p=0,3965	2,15 [0,58; 8,01] p=0,2524	4,80% [-3,00%; 12,70%] p=0,2297
nein	2/36 (5,6%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-1,90%; 13,00%] p=0,1456
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,0478					
ja	0/36 (0,0%)	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA] p=0,8000	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070
nein	9/78 (11,5%)	2/89 (2,2%)	5,67 [1,19; 27,12] p=0,0331	5,13 [1,14; 23,05] p=0,0327	9,30% [1,60%; 17,00%] p=0,0185
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Anhang 4-J Tabelle 4-496: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	53/89 (59,6%)	55/94 (58,5%)	1,04 [0,58; 1,88] p=1,0000	1,02 [0,80; 1,30] p=0,8863	1,00% [-13,20%; 15,30%] p=0,8863
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4203					
männlich	17/32 (53,1%)	26/41 (63,4%)	0,65 [0,26; 1,68] p=0,5174	0,84 [0,56; 1,25] p=0,3856	-10,30% [-33,00%; 12,40%] p=0,3748
weiblich	36/57 (63,2%)	29/53 (54,7%)	1,42 [0,66; 3,04] p=0,4805	1,15 [0,84; 1,58] p=0,3722	8,40% [-9,90%; 26,80%] p=0,3670
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7074					
18-34 Jahre	16/28 (57,1%)	20/31 (64,5%)	0,73 [0,26; 2,09] p=0,7543	0,89 [0,59; 1,34] p=0,5652	-7,40% [-32,30%; 17,50%] p=0,5615
35-54 Jahre	27/45 (60,0%)	21/43 (48,8%)	1,57 [0,68; 3,66] p=0,4027	1,23 [0,83; 1,81] p=0,2983	11,20% [-9,50%; 31,90%] p=0,2903
55+ Jahre	10/16 (62,5%)	14/20 (70,0%)	0,71 [0,18; 2,87] p=0,9024	0,89 [0,55; 1,44] p=0,6406	-7,50% [-38,60%; 23,60%] p=0,6363
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,4417					
Nordamerika	10/22 (45,5%)	19/29 (65,5%)	0,44 [0,14; 1,37] p=0,2513	0,69 [0,41; 1,18] p=0,1751	-20,10% [-47,10%; 7,00%] p=0,1462

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	23/43 (53,5%)	21/41 (51,2%)	1,10 [0,46; 2,58] p=1,0000	1,04 [0,69; 1,57] p=0,8353	2,30% [-19,10%; 23,60%] p=0,8351
Südamerika	20/24 (83,3%)	15/24 (62,5%)	3,00 [0,77; 11,63] p=0,1930	1,33 [0,93; 1,91] p=0,1151	20,80% [-3,60%; 45,30%] p=0,0948
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8439					
≤ Median	34/52 (65,4%)	28/44 (63,6%)	1,08 [0,47; 2,50] p=1,0000	1,03 [0,76; 1,38] p=0,8587	1,70% [-17,50%; 21,00%] p=0,8585
> Median	19/37 (51,4%)	27/50 (54,0%)	0,90 [0,38; 2,11] p=0,9776	0,95 [0,63; 1,43] p=0,8076	-2,60% [-23,90%; 18,60%] p=0,8067
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6844					
AD Mono	22/33 (66,7%)	22/37 (59,5%)	1,36 [0,51; 3,62] p=0,7087	1,12 [0,78; 1,61] p=0,5324	7,20% [-15,40%; 29,80%] p=0,5312
AD plus Augmentationstherapie	31/56 (55,4%)	33/57 (57,9%)	0,90 [0,43; 1,90] p=0,9344	0,96 [0,69; 1,32] p=0,7856	-2,50% [-20,80%; 15,70%] p=0,7854
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8097					
ja	37/60 (61,7%)	37/63 (58,7%)	1,13 [0,55; 2,33] p=0,8825	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7394	2,90% [-14,40%; 20,20%] p=0,7393
nein	16/29 (55,2%)	18/31 (58,1%)	0,89 [0,32; 2,47] p=1,0000	0,95 [0,61; 1,48] p=0,8216	-2,90% [-28,00%; 22,20%] p=0,8212
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4685					
ja	23/30 (76,7%)	14/22 (63,6%)	1,88 [0,56; 6,31] p=0,4734	1,20 [0,83; 1,75] p=0,3270	13,00% [-12,10%; 38,20%] p=0,3101

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
nein	30/59 (50,8%)	41/72 (56,9%)	0,78 [0,39; 1,56] p=0,6026	0,89 [0,65; 1,23] p=0,4898	-6,10% [-23,20%; 11,00%] p=0,4855

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-497: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90) (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/89 (10,1%)	12/94 (12,8%)	0,77 [0,31; 1,92] p=0,7426	0,79 [0,35; 1,79] p=0,5748	-2,70% [-11,90%; 6,60%] p=0,5721
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1994					
männlich	1/32 (3,1%)	5/41 (12,2%)	0,23 [0,03; 2,10] p=0,3346	0,26 [0,03; 2,09] p=0,2031	-9,10% [-20,80%; 2,60%] p=0,1283
weiblich	8/57 (14,0%)	7/53 (13,2%)	1,07 [0,36; 3,20] p=1,0000	1,06 [0,41; 2,73] p=0,8995	0,80% [-12,00%; 13,60%] p=0,8993
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6469					
≤ Median	7/52 (13,5%)	7/44 (15,9%)	0,82 [0,26; 2,56] p=0,9569	0,85 [0,32; 2,23] p=0,7351	-2,40% [-16,70%; 11,80%] p=0,7363
> Median	2/37 (5,4%)	5/50 (10,0%)	0,51 [0,09; 2,81] p=0,7184	0,54 [0,11; 2,63] p=0,4465	-4,60% [-15,70%; 6,50%] p=0,4153
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0118					
AD Mono	0/33 (0,0%)	5/37 (13,5%)	NA [NA; NA] p=0,0720	NA [NA; NA] NA	-13,50% [-24,50%; -2,50%] p=0,0162
AD plus Augmentationstherapie	9/56 (16,1%)	7/57 (12,3%)	1,37 [0,47; 3,97] p=0,7586	1,31 [0,52; 3,27] p=0,5650	3,80% [-9,10%; 16,60%] p=0,5631
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7372					
ja	7/60 (11,7%)	10/63 (15,9%)	0,70 [0,25; 1,98] p=0,6806	0,74 [0,30; 1,81] p=0,5020	-4,20% [-16,30%; 7,90%] p=0,4971

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	2/29 (6,9%)	2/31 (6,5%)	1,07 [0,14; 8,17] p=1,0000	1,07 [0,16; 7,10] p=0,9450	0,40% [-12,20%; 13,10%] p=0,9450
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4856					
ja	5/30 (16,7%)	7/22 (31,8%)	0,43 [0,12; 1,59] p=0,3430	0,52 [0,19; 1,43] p=0,2083	-15,20% [-38,70%; 8,40%] p=0,2081
nein	4/59 (6,8%)	5/72 (6,9%)	0,97 [0,25; 3,81] p=1,0000	0,98 [0,27; 3,47] p=0,9704	-0,20% [-8,90%; 8,50%] p=0,9704

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-498: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	86/114 (75,4%)	54/113 (47,8%)	3,36 [1,91; 5,90] p<0,0001	1,58 [1,27; 1,97] p<0,0001	27,70% [15,50%; 39,80%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5800					
männlich	30/45 (66,7%)	22/46 (47,8%)	2,18 [0,93; 5,09] p=0,0710	1,39 [0,97; 2,01] p=0,0751	18,80% [-1,10%; 38,80%] p=0,0642
weiblich	56/69 (81,2%)	32/67 (47,8%)	4,71 [2,18; 10,18] p<0,0001	1,70 [1,29; 2,24] p=0,0002	33,40% [18,30%; 48,50%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,4553					
18-34 Jahre	27/37 (73,0%)	20/40 (50,0%)	2,70 [1,04; 7,01] p=0,0402	1,46 [1,01; 2,11] p=0,0433	23,00% [1,90%; 44,10%] p=0,0328
35-54 Jahre	44/59 (74,6%)	27/51 (52,9%)	2,61 [1,17; 5,82] p=0,0185	1,41 [1,05; 1,90] p=0,0245	21,60% [4,00%; 39,30%] p=0,0162
55+ Jahre	15/18 (83,3%)	7/22 (31,8%)	10,71 [2,32; 49,49] p=0,0013	2,62 [1,37; 5,00] p=0,0035	51,50% [25,50%; 77,50%] p=0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6087					
Nordamerika	21/30 (70,0%)	20/37 (54,1%)	1,98 [0,72; 5,47] p=0,1862	1,30 [0,89; 1,89] p=0,1805	15,90% [-7,00%; 38,90%] p=0,1733

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	42/59 (71,2%)	22/49 (44,9%)	3,03 [1,37; 6,72] p=0,0059	1,59 [1,12; 2,25] p=0,0099	26,30% [8,20%; 44,40%] p=0,0044
Südamerika	23/25 (92,0%)	12/27 (44,4%)	14,38 [2,81; 73,53] p=0,0003	2,07 [1,34; 3,21] p=0,0011	47,60% [26,00%; 69,10%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7270					
≤ Median	46/63 (73,0%)	26/53 (49,1%)	2,81 [1,30; 6,09] p=0,0083	1,49 [1,09; 2,03] p=0,0127	24,00% [6,60%; 41,30%] p=0,0068
> Median	40/51 (78,4%)	28/60 (46,7%)	4,16 [1,80; 9,61] p=0,0007	1,68 [1,24; 2,28] p=0,0009	31,80% [14,80%; 48,70%] p=0,0002
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7916					
AD Mono	35/45 (77,8%)	20/43 (46,5%)	4,03 [1,60; 10,14] p=0,0026	1,67 [1,17; 2,39] p=0,0047	31,30% [12,00%; 50,50%] p=0,0014
AD plus Augmentationstherapie	51/69 (73,9%)	34/70 (48,6%)	3,00 [1,47; 6,12] p=0,0023	1,52 [1,15; 2,01] p=0,0032	25,30% [9,70%; 41,00%] p=0,0015
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5353					
ja	57/78 (73,1%)	36/72 (50,0%)	2,71 [1,37; 5,36] p=0,0037	1,46 [1,12; 1,91] p=0,0054	23,10% [7,90%; 38,30%] p=0,0029
nein	29/36 (80,6%)	18/41 (43,9%)	5,29 [1,89; 14,83] p=0,0011	1,83 [1,25; 2,69] p=0,0018	36,70% [16,70%; 56,60%] p=0,0003
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5720					
ja	26/36 (72,2%)	13/24 (54,2%)	2,20 [0,74; 6,51] p=0,1543	1,33 [0,88; 2,03] p=0,1795	18,10% [-6,70%; 42,80%] p=0,1524

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	60/78 (76,9%)	41/89 (46,1%)	3,90 [1,99; 7,64] p<0,0001	1,67 [1,29; 2,16] p<0,0001	30,90% [16,90%; 44,80%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-499: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Schwindelgefühl

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Schwindelgefühl	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	47/114 (41,2%)	21/113 (18,6%)	3,07 [1,68; 5,62] p=0,0002	2,22 [1,42; 3,46] p=0,0004	22,60% [11,10%; 34,20%] p=0,0001	NA
	Geschlecht	männlich	16/45 (35,6%)	9/46 (19,6%)	2,27 [0,88; 5,87] p=0,0893	1,82 [0,90; 3,68] p=0,0971	16,00% [-2,10%; 34,10%] p=0,0831	0,5499
		weiblich	31/69 (44,9%)	12/67 (17,9%)	3,74 [1,71; 8,19] p=0,0007	2,51 [1,41; 4,46] p=0,0017	27,00% [12,10%; 41,90%] p=0,0004	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	37/92 (40,2%)	16/87 (18,4%)	2,99 [1,51; 5,92] p=0,0014	2,19 [1,32; 3,63] p=0,0025	21,80% [8,90%; 34,70%] p=0,0009	0,6851
		schwarz	4/7 (57,1%)	2/8 (25,0%)	4,00 [0,45; 35,79] p=0,2207	2,29 [0,59; 8,91] p=0,2338	32,10% [-15,20%; 79,50%] p=0,1836	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-100,00%; 19,30%] p=0,0500	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		andere	5/8 (62,5%)	1/8 (12,5%)	11,67 [0,92; 147,56] p=0,0455	5,00 [0,74; 33,78] p=0,0987	50,00% [9,40%; 90,60%] p=0,0159	NA
		unbekannt	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)	1,40 [0,07; 28,12] p=0,8317	1,33 [0,10; 17,28] p=0,8258	4,20% [-33,40%; 41,80%] p=0,8281	NA
	Alter	18-34 Jahre	19/37 (51,4%)	8/40 (20,0%)	4,22 [1,54; 11,57] p=0,0042	2,57 [1,28; 5,14] p=0,0078	31,40% [11,00%; 51,70%] p=0,0025	0,9297
		35-54 Jahre	19/59 (32,2%)	8/51 (15,7%)	2,55 [1,01; 6,48] p=0,0457	2,05 [0,98; 4,29] p=0,0555	16,50% [1,00%; 32,10%] p=0,0373	NA
		55+ Jahre	9/18 (50,0%)	5/22 (22,7%)	3,40 [0,87; 13,24] p=0,0757	2,20 [0,90; 5,40] p=0,0854	27,30% [-1,70%; 56,30%] p=0,0652	NA
	Geographische Region	Nordamerika	13/30 (43,3%)	10/37 (27,0%)	2,06 [0,74; 5,75] p=0,1653	1,60 [0,82; 3,13] p=0,1667	16,30% [-6,50%; 39,10%] p=0,1607	0,4578
		Europa	20/59 (33,9%)	7/49 (14,3%)	3,08 [1,17; 8,07] p=0,0197	2,37 [1,10; 5,14] p=0,0284	19,60% [4,10%; 35,20%] p=0,0135	NA
		Südamerika	14/25 (56,0%)	4/27 (14,8%)	7,32 [1,95; 27,48] p=0,0020	3,78 [1,43; 9,96] p=0,0071	41,20% [17,60%; 64,80%] p=0,0006	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
	MADRS	≤ Median	27/63 (42,9%)	8/53 (15,1%)	4,22 [1,71; 10,40] p=0,0012	2,84 [1,41; 5,71] p=0,0034	27,80% [12,20%; 43,30%] p=0,0005	0,3984
		> Median	20/51 (39,2%)	13/60 (21,7%)	2,33 [1,01; 5,36] p=0,0448	1,81 [1,00; 3,27] p=0,0488	17,50% [0,60%; 34,50%] p=0,0428	NA
	AD Behandlung	AD Mono	15/45 (33,3%)	7/43 (16,3%)	2,57 [0,93; 7,13] p=0,0663	2,05 [0,93; 4,53] p=0,0768	17,10% [-0,60%; 34,70%] p=0,0582	0,8243
		AD plus Augmentationstherapie	32/69 (46,4%)	14/70 (20,0%)	3,46 [1,63; 7,34] p=0,0010	2,32 [1,36; 3,95] p=0,0020	26,40% [11,30%; 41,40%] p=0,0006	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	27/78 (34,6%)	14/72 (19,4%)	2,19 [1,04; 4,63] p=0,0379	1,78 [1,02; 3,12] p=0,0437	15,20% [1,20%; 29,10%] p=0,0332	0,2658
		nein	20/36 (55,6%)	7/41 (17,1%)	6,07 [2,13; 17,28] p=0,0005	3,25 [1,56; 6,79] p=0,0017	38,50% [18,60%; 58,40%] p=0,0002	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	13/36 (36,1%)	5/24 (20,8%)	2,15 [0,65; 7,11] p=0,2096	1,73 [0,71; 4,23] p=0,2272	15,30% [-7,30%; 37,90%] p=0,1849	0,5857
		nein	34/78 (43,6%)	16/89 (18,0%)	3,53 [1,75; 7,11] p=0,0003	2,42 [1,46; 4,04] p=0,0007	25,60% [12,00%; 39,20%] p=0,0002	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-500: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Somnolenz

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
Somnolenz	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	26/114 (22,8%)	12/113 (10,6%)	2,49 [1,18; 5,22] p=0,0141	2,15 [1,14; 4,04] p=0,0179	12,20% [2,60%; 21,80%] p=0,0126	NA
	Geschlecht	männlich	7/45 (15,6%)	6/46 (13,0%)	1,23 [0,38; 3,99] p=0,7335	1,19 [0,43; 3,27] p=0,7325	2,50% [-11,90%; 16,90%] p=0,7321	0,1911
		weiblich	19/69 (27,5%)	6/67 (9,0%)	3,86 [1,43; 10,41] p=0,0053	3,07 [1,31; 7,22] p=0,0099	18,60% [6,00%; 31,10%] p=0,0037	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	22/92 (23,9%)	7/87 (8,0%)	3,59 [1,45; 8,91] p=0,0041	2,97 [1,34; 6,60] p=0,0075	15,90% [5,40%; 26,30%] p=0,0028	NA
		schwarz	2/7 (28,6%)	1/8 (12,5%)	2,80 [0,20; 40,06] p=0,4533	2,29 [0,26; 20,13] p=0,4564	16,10% [-24,50%; 56,60%] p=0,4374	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-100,00%; 19,30%] p=0,0500	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		andere	2/8 (25,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-37,50% [-71,00%; - 4,00%] p=0,0285	NA
	Alter	18-34 Jahre	6/37 (16,2%)	8/40 (20,0%)	0,77 [0,24; 2,49] p=0,6692	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6683	-3,80% [-21,00%; 13,40%] p=0,6657	0,0107
		35-54 Jahre	14/59 (23,7%)	4/51 (7,8%)	3,66 [1,12; 11,94] p=0,0254	3,03 [1,06; 8,61] p=0,0381	15,90% [2,80%; 29,00%] p=0,0177	NA
		55+ Jahre	6/18 (33,3%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [11,60%; 55,10%] p=0,0027	NA
	Geographische Region	Nordamerika	3/30 (10,0%)	4/37 (10,8%)	0,92 [0,19; 4,45] p=0,9147	0,93 [0,22; 3,82] p=0,9141	-0,80% [-15,50%; 13,90%] p=0,9138	0,4710
		Europa	15/59 (25,4%)	5/49 (10,2%)	3,00 [1,00; 8,97] p=0,0436	2,49 [0,97; 6,37] p=0,0566	15,20% [1,20%; 29,20%] p=0,0328	NA
		Südamerika	8/25 (32,0%)	3/27 (11,1%)	3,76 [0,87; 16,29] p=0,0680	2,88 [0,86; 9,66] p=0,0867	20,90% [-0,90%; 42,70%] p=0,0603	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
	MADRS	≤ Median	12/63 (19,0%)	7/53 (13,2%)	1,55 [0,56; 4,26] p=0,3992	1,44 [0,61; 3,40] p=0,4027	5,80% [-7,50%; 19,10%] p=0,3897	0,2384
		> Median	14/51 (27,5%)	5/60 (8,3%)	4,16 [1,38; 12,54] p=0,0080	3,29 [1,27; 8,52] p=0,0140	19,10% [5,00%; 33,20%] p=0,0079	NA
	AD Behandlung	AD Mono	10/45 (22,2%)	8/43 (18,6%)	1,25 [0,44; 3,54] p=0,6758	1,19 [0,52; 2,74] p=0,6750	3,60% [-13,20%; 20,40%] p=0,6733	0,0866
		AD plus Augmentationstherapie	16/69 (23,2%)	4/70 (5,7%)	4,98 [1,57; 15,79] p=0,0035	4,06 [1,43; 11,53] p=0,0085	17,50% [6,10%; 28,80%] p=0,0025	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	18/78 (23,1%)	8/72 (11,1%)	2,40 [0,97; 5,93] p=0,0539	2,08 [0,96; 4,48] p=0,0624	12,00% [0,10%; 23,80%] p=0,0476	0,9013
		nein	8/36 (22,2%)	4/41 (9,8%)	2,64 [0,72; 9,67] p=0,1349	2,28 [0,75; 6,94] p=0,1474	12,50% [-3,90%; 28,80%] p=0,1348	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	6/36 (16,7%)	3/24 (12,5%)	1,40 [0,31; 6,24] p=0,6606	1,33 [0,37; 4,82] p=0,6611	4,20% [-13,80%; 22,10%] p=0,6497	0,4393
		nein	20/78 (25,6%)	9/89 (10,1%)	3,07 [1,30; 7,22] p=0,0084	2,54 [1,23; 5,24] p=0,0120	15,50% [4,00%; 27,10%] p=0,0083	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-501: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Parästhesie

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Parästhesie	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	23/114 (20,2%)	7/113 (6,2%)	3,83 [1,57; 9,33] p=0,0019	3,26 [1,46; 7,29] p=0,0040	14,00% [5,40%; 22,60%] p=0,0014	NA
	Geschlecht	männlich	10/45 (22,2%)	5/46 (10,9%)	2,34 [0,73; 7,51] p=0,1467	2,04 [0,76; 5,51] p=0,1576	11,40% [-3,80%; 26,50%] p=0,1410	0,2102
		weiblich	13/69 (18,8%)	2/67 (3,0%)	7,54 [1,63; 34,88] p=0,0033	6,31 [1,48; 26,91] p=0,0128	15,90% [5,80%; 25,90%] p=0,0021	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	18/92 (19,6%)	7/87 (8,0%)	2,78 [1,10; 7,04] p=0,0267	2,43 [1,07; 5,53] p=0,0342	11,50% [1,60%; 21,40%] p=0,0228	NA
		schwarz	1/7 (14,3%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	2/8 (25,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)				
		unbekannt	2/6 (33,3%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA
	Alter	18-34 Jahre	9/37 (24,3%)	1/40 (2,5%)	12,54 [1,50; 104,67] p=0,0047	9,73 [1,29; 73,13] p=0,0270	21,80% [7,20%; 36,50%] p=0,0035	0,3058
		35-54 Jahre	11/59 (18,6%)	5/51 (9,8%)	2,11 [0,68; 6,54] p=0,1917	1,90 [0,71; 5,11] p=0,2025	8,80% [-4,00%; 21,70%] p=0,1779	NA
		55+ Jahre	3/18 (16,7%)	1/22 (4,5%)	4,20 [0,40; 44,40] p=0,2094	3,67 [0,42; 32,30] p=0,2418	12,10% [-7,20%; 31,40%] p=0,2181	NA
	Geographische Region	Nordamerika	5/30 (16,7%)	1/37 (2,7%)	7,20 [0,79; 65,43] p=0,0482	6,17 [0,76; 49,97] p=0,0884	14,00% [-0,40%; 28,30%] p=0,0560	0,5515
		Europa	13/59 (22,0%)	5/49 (10,2%)	2,49 [0,82; 7,55] p=0,1021	2,16 [0,83; 5,64] p=0,1158	11,80% [-1,70%; 25,40%] p=0,0871	NA
		Südamerika	5/25 (20,0%)	1/27 (3,7%)	6,50 [0,70; 60,13] p=0,0688	5,40 [0,68; 43,09] p=0,1115	16,30% [-0,90%; 33,50%] p=0,0636	NA
	MADRS	≤ Median	11/63 (17,5%)	3/53 (5,7%)	3,53 [0,93; 13,39] p=0,0530	3,08 [0,91; 10,48] p=0,0711	11,80% [0,50%; 23,10%] p=0,0398	0,8773

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
		> Median	12/51 (23,5%)	4/60 (6,7%)	4,31 [1,29; 14,35] p=0,0121	3,53 [1,21; 10,27] p=0,0207	16,90% [3,60%; 30,10%] p=0,0126	NA
	AD Behandlung	AD Mono	13/45 (28,9%)	3/43 (7,0%)	5,42 [1,42; 20,66] p=0,0081	4,14 [1,27; 13,53] p=0,0186	21,90% [6,60%; 37,20%] p=0,0049	0,5720
		AD plus Augmentationstherapie	10/69 (14,5%)	4/70 (5,7%)	2,80 [0,83; 9,39] p=0,0867	2,54 [0,84; 7,70] p=0,1006	8,80% [-1,10%; 18,70%] p=0,0831	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	16/78 (20,5%)	6/72 (8,3%)	2,84 [1,04; 7,72] p=0,0358	2,46 [1,02; 5,95] p=0,0453	12,20% [1,20%; 23,20%] p=0,0300	0,2738
		nein	7/36 (19,4%)	1/41 (2,4%)	9,66 [1,13; 82,82] p=0,0153	7,97 [1,03; 61,74] p=0,0468	17,00% [3,20%; 30,80%] p=0,0155	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/36 (19,4%)	1/24 (4,2%)	5,55 [0,64; 48,41] p=0,0908	4,67 [0,61; 35,55] p=0,1371	15,30% [0,10%; 30,50%] p=0,0488	0,7054
		nein	16/78 (20,5%)	6/89 (6,7%)	3,57 [1,32; 9,65] p=0,0089	3,04 [1,25; 7,39] p=0,0140	13,80% [3,40%; 24,10%] p=0,0092	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-502: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Sedation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Sedation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	16/114 (14,0%)	3/113 (2,7%)	5,99 [1,69; 21,16] p=0,0020	5,29 [1,58; 17,65] p=0,0068	11,40% [4,30%; 18,40%] p=0,0015	NA
	Geschlecht	männlich	4/45 (8,9%)	1/46 (2,2%)	4,39 [0,47; 40,90] p=0,1622	4,09 [0,48; 35,19] p=0,1997	6,70% [-2,60%; 16,00%] p=0,1580	0,7964
		weiblich	12/69 (17,4%)	2/67 (3,0%)	6,84 [1,47; 31,87] p=0,0059	5,83 [1,35; 25,05] p=0,0179	14,40% [4,60%; 24,20%] p=0,0041	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	12/92 (13,0%)	3/87 (3,4%)	4,20 [1,14; 15,44] p=0,0209	3,78 [1,10; 12,95] p=0,0341	9,60% [1,70%; 17,50%] p=0,0170	NA
		schwarz	2/7 (28,6%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	1/8 (12,5%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		unbekannt	1/6 (16,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA
	Alter	18-34 Jahre	2/37 (5,4%)	1/40 (2,5%)	2,23 [0,19; 25,66] p=0,5131	2,16 [0,20; 22,86] p=0,5216	2,90% [-5,80%; 11,70%] p=0,5150	0,4202
		35-54 Jahre	11/59 (18,6%)	2/51 (3,9%)	5,61 [1,18; 26,67] p=0,0176	4,75 [1,10; 20,46] p=0,0363	14,70% [3,40%; 26,00%] p=0,0105	NA
		55+ Jahre	3/18 (16,7%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-0,50%; 33,90%] p=0,0578	NA
	Geographische Region	Nordamerika	1/30 (3,3%)	1/37 (2,7%)	1,24 [0,07; 20,71] p=0,8810	1,23 [0,08; 18,90] p=0,8803	0,60% [-7,60%; 8,90%] p=0,8813	0,1069
		Europa	10/59 (16,9%)	0/49 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,90% [7,40%; 26,50%] p=0,0005	NA
		Südamerika	5/25 (20,0%)	2/27 (7,4%)	3,13 [0,55; 17,84] p=0,1880	2,70 [0,57; 12,68] p=0,2082	12,60% [-5,90%; 31,10%] p=0,1829	NA
	MADRS	≤ Median	6/63 (9,5%)	2/53 (3,8%)	2,68 [0,52; 13,90] p=0,2254	2,52 [0,53; 11,99] p=0,2442	5,80% [-3,10%; 14,60%] p=0,2044	0,2306

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		> Median	10/51 (19,6%)	1/60 (1,7%)	14,39 [1,77; 116,80] p=0,0017	11,76 [1,56; 88,81] p=0,0168	17,90% [6,60%; 29,30%] p=0,0020	NA
	AD Behandlung	AD Mono	8/45 (17,8%)	1/43 (2,3%)	9,08 [1,08; 76,06] p=0,0174	7,64 [1,00; 58,58] p=0,0503	15,50% [3,40%; 27,50%] p=0,0119	0,6249
		AD plus Augmentationstherapie	8/69 (11,6%)	2/70 (2,9%)	4,46 [0,91; 21,81] p=0,0470	4,06 [0,89; 18,43] p=0,0697	8,70% [0,20%; 17,20%] p=0,0440	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	12/78 (15,4%)	3/72 (4,2%)	4,18 [1,13; 15,49] p=0,0226	3,69 [1,09; 12,56] p=0,0365	11,20% [2,00%; 20,50%] p=0,0174	0,1742
		nein	4/36 (11,1%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10% [0,80%; 21,40%] p=0,0339	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/36 (19,4%)	2/24 (8,3%)	2,66 [0,50; 14,05] p=0,2416	2,33 [0,53; 10,29] p=0,2632	11,10% [-5,90%; 28,10%] p=0,2005	0,2471
		nein	9/78 (11,5%)	1/89 (1,1%)	11,48 [1,42; 92,79] p=0,0048	10,27 [1,33; 79,25] p=0,0255	10,40% [3,00%; 17,80%] p=0,0059	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-503: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Hypästhesie

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB				p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Hypästhesie	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	12/114 (10,5%)	1/113 (0,9%)	13,18 [1,68; 103,13] p=0,0018	11,89 [1,57; 89,97] p=0,0165	9,60% [3,70%; 15,50%] p=0,0013	NA
Hypästhesie	MADRS	≤ Median	9/63 (14,3%)	1/53 (1,9%)	8,67 [1,06; 70,83] p=0,0183	7,57 [0,99; 57,85] p=0,0510	12,40% [3,00%; 21,80%] p=0,0096	0,3950
Hypästhesie		> Median	3/51 (5,9%)	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [-0,60%; 12,30%] p=0,0742	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-504: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Psychiatrische Erkrankungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	74/114 (64,9%)	34/113 (30,1%)	4,30 [2,46; 7,50] p<0,0001	2,16 [1,58; 2,95] p<0,0001	34,80% [22,60%; 47,00%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8111					
männlich	27/45 (60,0%)	12/46 (26,1%)	4,25 [1,75; 10,33] p=0,0012	2,30 [1,34; 3,95] p=0,0026	33,90% [14,80%; 53,00%] p=0,0005
weiblich	47/69 (68,1%)	22/67 (32,8%)	4,37 [2,13; 8,96] p<0,0001	2,07 [1,42; 3,03] p=0,0002	35,30% [19,60%; 51,00%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1268					
18-34 Jahre	24/37 (64,9%)	18/40 (45,0%)	2,26 [0,90; 5,65] p=0,0823	1,44 [0,95; 2,19] p=0,0854	19,90% [-1,90%; 41,60%] p=0,0738
35-54 Jahre	37/59 (62,7%)	13/51 (25,5%)	4,92 [2,16; 11,18] p<0,0001	2,46 [1,48; 4,09] p=0,0005	37,20% [20,00%; 54,40%] p<0,0001
55+ Jahre	13/18 (72,2%)	3/22 (13,6%)	16,47 [3,34; 81,22] p=0,0002	5,30 [1,78; 15,75] p=0,0027	58,60% [33,40%; 83,80%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5002					
Nordamerika	15/30 (50,0%)	11/37 (29,7%)	2,36 [0,87; 6,45] p=0,0929	1,68 [0,91; 3,10] p=0,0954	20,30% [-2,90%; 43,40%] p=0,0864

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	41/59 (69,5%)	12/49 (24,5%)	7,02 [2,99; 16,51] p<0,0001	2,84 [1,69; 4,77] p<0,0001	45,00% [28,20%; 61,80%] p<0,0001
Südamerika	18/25 (72,0%)	11/27 (40,7%)	3,74 [1,17; 11,96] p=0,0247	1,77 [1,05; 2,96] p=0,0307	31,30% [5,70%; 56,80%] p=0,0165
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4058					
≤ Median	39/63 (61,9%)	18/53 (34,0%)	3,16 [1,47; 6,77] p=0,0028	1,82 [1,19; 2,78] p=0,0053	27,90% [10,40%; 45,40%] p=0,0018
> Median	35/51 (68,6%)	16/60 (26,7%)	6,02 [2,64; 13,70] p<0,0001	2,57 [1,63; 4,07] p<0,0001	42,00% [25,00%; 58,90%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4247					
AD Mono	32/45 (71,1%)	17/43 (39,5%)	3,76 [1,55; 9,15] p=0,0030	1,80 [1,19; 2,72] p=0,0054	31,60% [11,90%; 51,30%] p=0,0017
AD plus Augmentationstherapie	42/69 (60,9%)	17/70 (24,3%)	4,85 [2,34; 10,06] p<0,0001	2,51 [1,59; 3,95] p<0,0001	36,60% [21,30%; 51,90%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7326					
ja	51/78 (65,4%)	23/72 (31,9%)	4,02 [2,04; 7,95] p<0,0001	2,05 [1,41; 2,97] p=0,0002	33,40% [18,40%; 48,50%] p<0,0001
nein	23/36 (63,9%)	11/41 (26,8%)	4,83 [1,83; 12,72] p=0,0012	2,38 [1,36; 4,18] p=0,0025	37,10% [16,30%; 57,80%] p=0,0005
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7462					
ja	23/36 (63,9%)	8/24 (33,3%)	3,54 [1,19; 10,50] p=0,0214	1,92 [1,03; 3,55] p=0,0387	30,60% [6,00%; 55,10%] p=0,0146

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
nein	51/78 (65,4%)	26/89 (29,2%)	4,58 [2,38; 8,79] p<0,0001	2,24 [1,56; 3,21] p<0,0001	36,20% [22,00%; 50,30%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-505: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Psychiatrische Erkrankungen PT: Dissoziation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Dissoziation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	44/114 (38,6%)	9/113 (8,0%)	7,26 [3,33; 15,82] p<0,0001	4,85 [2,48; 9,45] p<0,0001	30,60% [20,40%; 40,90%] p<0,0001	NA
	Geschlecht	männlich	12/45 (26,7%)	3/46 (6,5%)	5,21 [1,36; 19,99] p=0,0100	4,09 [1,24; 13,53] p=0,0211	20,10% [5,40%; 34,90%] p=0,0075	0,7651
		weiblich	32/69 (46,4%)	6/67 (9,0%)	8,79 [3,36; 23,03] p<0,0001	5,18 [2,32; 11,58] p<0,0001	37,40% [23,80%; 51,00%] p<0,0001	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	33/92 (35,9%)	7/87 (8,0%)	6,39 [2,65; 15,45] p<0,0001	4,46 [2,08; 9,54] p=0,0001	27,80% [16,50%; 39,20%] p<0,0001	NA
		schwarz	1/7 (14,3%)	1/8 (12,5%)	1,17 [0,06; 22,94] p=0,9219	1,14 [0,09; 15,08] p=0,9192	1,80% [-32,80%; 36,40%] p=0,9194	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-100,00%; 19,30%] p=0,0500	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		andere	6/8 (75,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	75,00% [45,00%; 100,00%] p<0,0001	NA
		unbekannt	4/6 (66,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [28,90%; 100,00%] p=0,0005	NA
	Alter	18-34 Jahre	17/37 (45,9%)	4/40 (10,0%)	7,65 [2,26; 25,88] p=0,0004	4,59 [1,70; 12,40] p=0,0026	35,90% [17,40%; 54,50%] p=0,0001	0,8286
		35-54 Jahre	20/59 (33,9%)	4/51 (7,8%)	6,03 [1,90; 19,11] p=0,0010	4,32 [1,58; 11,82] p=0,0043	26,10% [11,90%; 40,20%] p=0,0003	NA
		55+ Jahre	7/18 (38,9%)	1/22 (4,5%)	13,36 [1,45; 122,88] p=0,0076	8,56 [1,16; 63,25] p=0,0355	34,30% [10,20%; 58,50%] p=0,0053	NA
	Geographische Region	Nordamerika	8/30 (26,7%)	2/37 (5,4%)	6,36 [1,24; 32,76] p=0,0159	4,93 [1,13; 21,52] p=0,0337	21,30% [3,80%; 38,70%] p=0,0168	0,8919
		Europa	26/59 (44,1%)	4/49 (8,2%)	8,86 [2,82; 27,84] p<0,0001	5,40 [2,02; 14,41] p=0,0008	35,90% [21,10%; 50,70%] p<0,0001	NA
		Südamerika	10/25 (40,0%)	3/27 (11,1%)	5,33 [1,26; 22,57] p=0,0173	3,60 [1,12; 11,60] p=0,0319	28,90% [6,30%; 51,50%] p=0,0121	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
	MADRS	≤ Median	20/63 (31,7%)	4/53 (7,5%)	5,70 [1,81; 17,98] p=0,0014	4,21 [1,53; 11,54] p=0,0053	24,20% [10,70%; 37,70%] p=0,0004	0,6904
		> Median	24/51 (47,1%)	5/60 (8,3%)	9,78 [3,36; 28,45] p<0,0001	5,65 [2,32; 13,73] p=0,0001	38,70% [23,30%; 54,10%] p<0,0001	NA
	AD Behandlung	AD Mono	19/45 (42,2%)	5/43 (11,6%)	5,55 [1,84; 16,76] p=0,0014	3,63 [1,49; 8,86] p=0,0046	30,60% [13,30%; 47,90%] p=0,0005	0,4475
		AD plus Augmentationstherapie	25/69 (36,2%)	4/70 (5,7%)	9,38 [3,05; 28,80] p<0,0001	6,34 [2,33; 17,27] p=0,0003	30,50% [17,90%; 43,10%] p<0,0001	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	29/78 (37,2%)	5/72 (6,9%)	7,93 [2,87; 21,95] p<0,0001	5,35 [2,19; 13,08] p=0,0002	30,20% [18,00%; 42,50%] p<0,0001	0,7615
		nein	15/36 (41,7%)	4/41 (9,8%)	6,61 [1,94; 22,52] p=0,0013	4,27 [1,56; 11,70] p=0,0048	31,90% [13,40%; 50,40%] p=0,0007	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	13/36 (36,1%)	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,10% [20,40%; 51,80%] p<0,0001	0,0564
		nein	31/78 (39,7%)	9/89 (10,1%)	5,86 [2,57; 13,38] p<0,0001	3,93 [2,00; 7,73] p<0,0001	29,60% [17,10%; 42,20%] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-506: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Psychiatrische Erkrankungen PT: Angst

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB				p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Angst	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	17/114 (14,9%)	7/113 (6,2%)	2,65 [1,06; 6,67] p=0,0331	2,41 [1,04; 5,58] p=0,0406	8,70% [0,80%; 16,60%] p=0,0307	NA
	Geschlecht	männlich	6/45 (13,3%)	2/46 (4,3%)	3,38 [0,65; 17,75] p=0,1323	3,07 [0,65; 14,40] p=0,1556	9,00% [-2,60%; 20,50%] p=0,1273	0,7086
		weiblich	11/69 (15,9%)	5/67 (7,5%)	2,35 [0,77; 7,18] p=0,1263	2,14 [0,78; 5,82] p=0,1377	8,50% [-2,20%; 19,20%] p=0,1199	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	12/92 (13,0%)	3/87 (3,4%)	4,20 [1,14; 15,44] p=0,0209	3,78 [1,10; 12,95] p=0,0341	9,60% [1,70%; 17,50%] p=0,0170	0,6293
		schwarz	1/7 (14,3%)	1/8 (12,5%)	1,17 [0,06; 22,94] p=0,9219	1,14 [0,09; 15,08] p=0,9192	1,80% [-32,80%; 36,40%] p=0,9194	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-100,00%; 19,30%] p=0,0500	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		andere	3/8 (37,5%)	1/8 (12,5%)	4,20 [0,33; 53,12] p=0,2636	3,00 [0,39; 23,07] p=0,2912	25,00% [-15,60%; 65,60%] p=0,2278	NA
		unbekannt	1/6 (16,7%)	1/8 (12,5%)	1,40 [0,07; 28,12] p=0,8317	1,33 [0,10; 17,28] p=0,8258	4,20% [-33,40%; 41,80%] p=0,8281	NA
	Alter	18-34 Jahre	2/37 (5,4%)	4/40 (10,0%)	0,51 [0,09; 2,99] p=0,4553	0,54 [0,11; 2,78] p=0,4615	-4,60% [-16,40%; 7,20%] p=0,4458	0,0247
		35-54 Jahre	10/59 (16,9%)	3/51 (5,9%)	3,27 [0,85; 12,60] p=0,0743	2,88 [0,84; 9,90] p=0,0929	11,10% [-0,50%; 22,60%] p=0,0603	NA
		55+ Jahre	5/18 (27,8%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,80% [7,10%; 48,50%] p=0,0085	NA
	Geographische Region	Nordamerika	2/30 (6,7%)	2/37 (5,4%)	1,25 [0,17; 9,44] p=0,8297	1,23 [0,18; 8,25] p=0,8287	1,30% [-10,30%; 12,80%] p=0,8301	0,7530
		Europa	7/59 (11,9%)	2/49 (4,1%)	3,16 [0,63; 15,99] p=0,1470	2,91 [0,63; 13,36] p=0,1703	7,80% [-2,20%; 17,70%] p=0,1248	NA
		Südamerika	8/25 (32,0%)	3/27 (11,1%)	3,76 [0,87; 16,29] p=0,0680	2,88 [0,86; 9,66] p=0,0867	20,90% [-0,90%; 42,70%] p=0,0603	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
	MADRS	≤ Median	12/63 (19,0%)	4/53 (7,5%)	2,88 [0,87; 9,55] p=0,0748	2,52 [0,86; 7,37] p=0,0902	11,50% [-0,50%; 23,50%] p=0,0609	0,7866
		> Median	5/51 (9,8%)	3/60 (5,0%)	2,07 [0,47; 9,10] p=0,3316	1,96 [0,49; 7,81] p=0,3395	4,80% [-5,00%; 14,70%] p=0,3391	NA
	AD Behandlung	AD Mono	4/45 (8,9%)	4/43 (9,3%)	0,95 [0,22; 4,07] p=0,9465	0,96 [0,25; 3,58] p=0,9462	-0,40% [-12,40%; 11,60%] p=0,9463	0,1039
		AD plus Augmentationstherapie	13/69 (18,8%)	3/70 (4,3%)	5,18 [1,41; 19,11] p=0,0074	4,40 [1,31; 14,75] p=0,0165	14,60% [4,20%; 24,90%] p=0,0060	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	10/78 (12,8%)	5/72 (6,9%)	1,97 [0,64; 6,07] p=0,2323	1,85 [0,66; 5,14] p=0,2409	5,90% [-3,60%; 15,30%] p=0,2235	0,4170
		nein	7/36 (19,4%)	2/41 (4,9%)	4,71 [0,91; 24,35] p=0,0486	3,99 [0,88; 17,98] p=0,0720	14,60% [0,10%; 29,10%] p=0,0492	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	6/36 (16,7%)	1/24 (4,2%)	4,60 [0,52; 40,92] p=0,1429	4,00 [0,51; 31,17] p=0,1857	12,50% [-2,10%; 27,10%] p=0,0925	0,5691
		nein	11/78 (14,1%)	6/89 (6,7%)	2,27 [0,80; 6,46] p=0,1176	2,09 [0,81; 5,39] p=0,1267	7,40% [-2,00%; 16,70%] p=0,1215	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-507: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Euphorische Stimmung

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Euphorische Stimmung	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	13/114 (11,4%)	1/113 (0,9%)	14,42 [1,85; 112,17] p=0,0010	12,89 [1,71; 96,87] p=0,0130	10,50% [4,40%; 16,60%] p=0,0007	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	10/92 (10,9%)	1/87 (1,1%)	10,49 [1,31; 83,76] p=0,0070	9,46 [1,24; 72,34] p=0,0304	9,70% [3,00%; 16,50%] p=0,0047	NA
		schwarz	2/7 (28,6%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	1/8 (12,5%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	MADRS	≤ Median	9/63 (14,3%)	1/53 (1,9%)	8,67 [1,06; 70,83] p=0,0183	7,57 [0,99; 57,85] p=0,0510	12,40% [3,00%; 21,80%] p=0,0096	0,3383

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		> Median	4/51 (7,8%)	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80% [0,50%; 15,20%] p=0,0372	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	11/78 (14,1%)	1/72 (1,4%)	11,66 [1,46; 92,76] p=0,0043	10,15 [1,34; 76,69] p=0,0246	12,70% [4,50%; 20,90%] p=0,0023	0,5343
		nein	2/36 (5,6%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-1,90%; 13,00%] p=0,1456	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-508: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	59/114 (51,8%)	36/113 (31,9%)	2,29 [1,34; 3,94] p=0,0024	1,62 [1,18; 2,24] p=0,0032	19,90% [7,30%; 32,50%] p=0,0019
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7377					
männlich	16/45 (35,6%)	9/46 (19,6%)	2,27 [0,88; 5,87] p=0,0893	1,82 [0,90; 3,68] p=0,0971	16,00% [-2,10%; 34,10%] p=0,0831
weiblich	43/69 (62,3%)	27/67 (40,3%)	2,45 [1,23; 4,88] p=0,0105	1,55 [1,10; 2,18] p=0,0131	22,00% [5,60%; 38,40%] p=0,0085
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7601					
18-34 Jahre	21/37 (56,8%)	15/40 (37,5%)	2,19 [0,88; 5,45] p=0,0928	1,51 [0,93; 2,47] p=0,0967	19,30% [-2,60%; 41,20%] p=0,0849
35-54 Jahre	30/59 (50,8%)	17/51 (33,3%)	2,07 [0,95; 4,49] p=0,0653	1,53 [0,96; 2,42] p=0,0733	17,50% [-0,70%; 35,70%] p=0,0588
55+ Jahre	8/18 (44,4%)	4/22 (18,2%)	3,60 [0,86; 15,01] p=0,0750	2,44 [0,88; 6,82] p=0,0877	26,30% [-1,80%; 54,30%] p=0,0665
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3910					
Nordamerika	18/30 (60,0%)	13/37 (35,1%)	2,77 [1,02; 7,49] p=0,0439	1,71 [1,01; 2,89] p=0,0463	24,90% [1,50%; 48,20%] p=0,0367

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	24/59 (40,7%)	16/49 (32,7%)	1,41 [0,64; 3,12] p=0,3921	1,25 [0,75; 2,07] p=0,3952	8,00% [-10,10%; 26,20%] p=0,3862
Südamerika	17/25 (68,0%)	7/27 (25,9%)	6,07 [1,82; 20,22] p=0,0026	2,62 [1,31; 5,24] p=0,0063	42,10% [17,40%; 66,70%] p=0,0008
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7256					
≤ Median	30/63 (47,6%)	14/53 (26,4%)	2,53 [1,15; 5,56] p=0,0196	1,80 [1,07; 3,03] p=0,0259	21,20% [4,10%; 38,30%] p=0,0152
> Median	29/51 (56,9%)	22/60 (36,7%)	2,28 [1,06; 4,89] p=0,0342	1,55 [1,03; 2,34] p=0,0357	20,20% [1,90%; 38,50%] p=0,0302
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8444					
AD Mono	25/45 (55,6%)	14/43 (32,6%)	2,59 [1,09; 6,17] p=0,0309	1,71 [1,03; 2,82] p=0,0375	23,00% [2,80%; 43,20%] p=0,0255
AD plus Augmentationstherapie	34/69 (49,3%)	22/70 (31,4%)	2,12 [1,06; 4,23] p=0,0326	1,57 [1,03; 2,39] p=0,0362	17,80% [1,80%; 33,90%] p=0,0292
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7735					
ja	45/78 (57,7%)	25/72 (34,7%)	2,56 [1,32; 4,97] p=0,0050	1,66 [1,15; 2,40] p=0,0071	23,00% [7,40%; 38,50%] p=0,0037
nein	14/36 (38,9%)	11/41 (26,8%)	1,74 [0,66; 4,54] p=0,2626	1,45 [0,76; 2,78] p=0,2634	12,10% [-8,90%; 33,00%] p=0,2585
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3141					
ja	19/36 (52,8%)	5/24 (20,8%)	4,25 [1,30; 13,86] p=0,0141	2,53 [1,09; 5,86] p=0,0299	31,90% [8,90%; 55,00%] p=0,0065

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	40/78 (51,3%)	31/89 (34,8%)	1,97 [1,06; 3,67] p=0,0324	1,47 [1,03; 2,10] p=0,0338	16,50% [1,60%; 31,30%] p=0,0301

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-509: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Übelkeit

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Übelkeit	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	38/114 (33,3%)	16/113 (14,2%)	3,03 [1,57; 5,85] p=0,0007	2,35 [1,40; 3,97] p=0,0013	19,20% [8,40%; 30,00%] p=0,0005	NA
	Geschlecht	männlich	9/45 (20,0%)	1/46 (2,2%)	11,25 [1,36; 92,97] p=0,0069	9,20 [1,21; 69,68] p=0,0317	17,80% [5,40%; 30,20%] p=0,0049	0,0902
		weiblich	29/69 (42,0%)	15/67 (22,4%)	2,51 [1,19; 5,31] p=0,0147	1,88 [1,11; 3,17] p=0,0187	19,60% [4,30%; 35,00%] p=0,0121	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	27/92 (29,3%)	8/87 (9,2%)	4,10 [1,75; 9,64] p=0,0007	3,19 [1,53; 6,64] p=0,0019	20,20% [9,00%; 31,30%] p=0,0004	0,5137
		schwarz	3/7 (42,9%)	1/8 (12,5%)	5,25 [0,40; 68,95] p=0,2000	3,43 [0,45; 25,93] p=0,2326	30,40% [-12,90%; 73,60%] p=0,1687	NA
		Asien	1/1 (100,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB				p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
		andere	6/8 (75,0%)	3/8 (37,5%)	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1656	37,50% [-7,50%; 82,50%] p=0,1025	NA
		unbekannt	1/6 (16,7%)	3/8 (37,5%)	0,33 [0,03; 4,40] p=0,4106	0,44 [0,06; 3,29] p=0,4269	-20,80% [-65,70%; 24,10%] p=0,3630	NA
	Alter	18-34 Jahre	16/37 (43,2%)	8/40 (20,0%)	3,05 [1,11; 8,38] p=0,0288	2,16 [1,05; 4,45] p=0,0362	23,20% [3,00%; 43,50%] p=0,0242	0,5992
		35-54 Jahre	17/59 (28,8%)	7/51 (13,7%)	2,54 [0,96; 6,76] p=0,0572	2,10 [0,95; 4,66] p=0,0680	15,10% [0,20%; 30,00%] p=0,0475	NA
		55+ Jahre	5/18 (27,8%)	1/22 (4,5%)	8,08 [0,85; 77,07] p=0,0432	6,11 [0,78; 47,69] p=0,0842	23,20% [0,80%; 45,70%] p=0,0425	NA
	Geographische Region	Nordamerika	12/30 (40,0%)	4/37 (10,8%)	5,50 [1,55; 19,56] p=0,0057	3,70 [1,33; 10,30] p=0,0123	29,20% [9,00%; 49,40%] p=0,0046	0,5139
		Europa	16/59 (27,1%)	8/49 (16,3%)	1,91 [0,74; 4,93] p=0,1813	1,66 [0,78; 3,55] p=0,1903	10,80% [-4,60%; 26,10%] p=0,1683	NA
		Südamerika	10/25 (40,0%)	4/27 (14,8%)	3,83 [1,01; 14,49] p=0,0428	2,70 [0,97; 7,52] p=0,0573	25,20% [1,80%; 48,60%] p=0,0350	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB				p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
	MADRS	≤ Median	18/63 (28,6%)	8/53 (15,1%)	2,25 [0,89; 5,70] p=0,0843	1,89 [0,90; 4,00] p=0,0947	13,50% [-1,30%; 28,20%] p=0,0732	0,4604
		> Median	20/51 (39,2%)	8/60 (13,3%)	4,19 [1,65; 10,66] p=0,0018	2,94 [1,42; 6,10] p=0,0038	25,90% [10,00%; 41,80%] p=0,0014	NA
	AD Behandlung	AD Mono	16/45 (35,6%)	8/43 (18,6%)	2,41 [0,90; 6,44] p=0,0760	1,91 [0,91; 4,00] p=0,0857	17,00% [-1,20%; 35,10%] p=0,0678	0,5273
		AD plus Augmentationstherapie	22/69 (31,9%)	8/70 (11,4%)	3,63 [1,48; 8,87] p=0,0035	2,79 [1,33; 5,83] p=0,0064	20,50% [7,20%; 33,70%] p=0,0025	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	28/78 (35,9%)	9/72 (12,5%)	3,92 [1,70; 9,06] p=0,0009	2,87 [1,46; 5,66] p=0,0023	23,40% [10,30%; 36,50%] p=0,0005	0,3637
		nein	10/36 (27,8%)	7/41 (17,1%)	1,87 [0,63; 5,57] p=0,2616	1,63 [0,69; 3,83] p=0,2650	10,70% [-7,90%; 29,30%] p=0,2598	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	12/36 (33,3%)	4/24 (16,7%)	2,50 [0,70; 8,97] p=0,1561	2,00 [0,73; 5,47] p=0,1772	16,70% [-4,80%; 38,10%] p=0,1275	0,7555
		nein	26/78 (33,3%)	12/89 (13,5%)	3,21 [1,49; 6,92] p=0,0023	2,47 [1,34; 4,56] p=0,0038	19,90% [7,20%; 32,50%] p=0,0021	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-510: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Erbrechen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Erbrechen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	18/114 (15,8%)	5/113 (4,4%)	4,05 [1,45; 11,32] p=0,0046	3,57 [1,37; 9,28] p=0,0091	11,40% [3,70%; 19,10%] p=0,0038	NA
	Geschlecht	männlich	4/45 (8,9%)	1/46 (2,2%)	4,39 [0,47; 40,90] p=0,1622	4,09 [0,48; 35,19] p=0,1997	6,70% [-2,60%; 16,00%] p=0,1580	0,8815
		weiblich	14/69 (20,3%)	4/67 (6,0%)	4,01 [1,25; 12,90] p=0,0141	3,40 [1,18; 9,80] p=0,0236	14,30% [3,30%; 25,40%] p=0,0111	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	14/92 (15,2%)	2/87 (2,3%)	7,63 [1,68; 34,64] p=0,0025	6,62 [1,55; 28,29] p=0,0107	12,90% [4,90%; 20,90%] p=0,0015	NA
		schwarz	1/7 (14,3%)	2/8 (25,0%)	0,50 [0,04; 7,10] p=0,6171	0,57 [0,06; 5,03] p=0,6141	-10,70% [-50,40%; 28,90%] p=0,5964	NA
		Asien	1/1 (100,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA	NA
		andere	2/8 (25,0%)	1/8 (12,5%)	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
	Alter	18-34 Jahre	8/37 (21,6%)	3/40 (7,5%)	3,40 [0,83; 13,98] p=0,0788	2,88 [0,83; 10,06] p=0,0967	14,10% [-1,50%; 29,70%] p=0,0755	0,1546
		35-54 Jahre	10/59 (16,9%)	1/51 (2,0%)	10,20 [1,26; 82,75] p=0,0093	8,64 [1,15; 65,24] p=0,0365	15,00% [4,70%; 25,30%] p=0,0043	NA
		55+ Jahre	0/18 (0,0%)	1/22 (4,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,50% [-13,20%; 4,20%] p=0,3060	NA
	Geographische Region	Nordamerika	9/30 (30,0%)	2/37 (5,4%)	7,50 [1,48; 38,08] p=0,0073	5,55 [1,30; 23,77] p=0,0209	24,60% [6,70%; 42,50%] p=0,0072	0,3833
		Europa	7/59 (11,9%)	1/49 (2,0%)	6,46 [0,77; 54,47] p=0,0534	5,81 [0,74; 45,65] p=0,0941	9,80% [0,70%; 19,00%] p=0,0354	NA
		Südamerika	2/25 (8,0%)	2/27 (7,4%)	1,09 [0,14; 8,36] p=0,9368	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9361	0,60% [-13,90%; 15,10%] p=0,9362	NA
	MADRS	≤ Median	6/63 (9,5%)	3/53 (5,7%)	1,75 [0,42; 7,38] p=0,4404	1,68 [0,44; 6,41] p=0,4456	3,90% [-5,70%; 13,40%] p=0,4279	0,1629
		> Median	12/51 (23,5%)	2/60 (3,3%)	8,92 [1,89; 42,08] p=0,0015	7,06 [1,66; 30,08] p=0,0082	20,20% [7,70%; 32,70%] p=0,0015	NA
	AD Behandlung	AD Mono	9/45 (20,0%)	2/43 (4,7%)	5,13 [1,04; 25,29] p=0,0305	4,30 [0,98; 18,78] p=0,0524	15,30% [2,10%; 28,60%] p=0,0234	0,7351

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		AD plus Augmentationstherapie	9/69 (13,0%)	3/70 (4,3%)	3,35 [0,87; 12,95] p=0,0670	3,04 [0,86; 10,77] p=0,0843	8,80% [-0,50%; 18,00%] p=0,0636	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	12/78 (15,4%)	3/72 (4,2%)	4,18 [1,13; 15,49] p=0,0226	3,69 [1,09; 12,56] p=0,0365	11,20% [2,00%; 20,50%] p=0,0174	0,9407
		nein	6/36 (16,7%)	2/41 (4,9%)	3,90 [0,73; 20,71] p=0,0929	3,42 [0,74; 15,88] p=0,1170	11,80% [-2,10%; 25,60%] p=0,0951	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	2/36 (5,6%)	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-1,90%; 13,00%] p=0,1456	0,4212
		nein	16/78 (20,5%)	5/89 (5,6%)	4,34 [1,51; 12,47] p=0,0039	3,65 [1,40; 9,51] p=0,0080	14,90% [4,70%; 25,10%] p=0,0041	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-511: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Parästhesie oral

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Parästhesie oral	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	14/114 (12,3%)	3/113 (2,7%)	5,13 [1,43; 18,39] p=0,0060	4,63 [1,37; 15,66] p=0,0138	9,60% [2,90%; 16,30%] p=0,0050	NA
	Geschlecht	männlich	3/45 (6,7%)	3/46 (6,5%)	1,02 [0,20; 5,36] p=0,9779	1,02 [0,22; 4,80] p=0,9778	0,10% [-10,10%; 10,30%] p=0,9778	0,0068
		weiblich	11/69 (15,9%)	0/67 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,90% [7,30%; 24,60%] p=0,0003	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	12/92 (13,0%)	3/87 (3,4%)	4,20 [1,14; 15,44] p=0,0209	3,78 [1,10; 12,95] p=0,0341	9,60% [1,70%; 17,50%] p=0,0170	NA
		schwarz	1/7 (14,3%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	1/8 (12,5%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
			ESK	PCB				
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Geographische Region	Nordamerika	0/30 (0,0%)	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Europa	10/59 (16,9%)	3/49 (6,1%)	3,13 [0,81; 12,09] p=0,0866	2,77 [0,81; 9,50] p=0,1056	10,80% [-0,90%; 22,50%] p=0,0695	NA
		Südamerika	4/25 (16,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,00% [1,60%; 30,40%] p=0,0291	NA
	MADRS	≤ Median	4/63 (6,3%)	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30% [0,30%; 12,40%] p=0,0388	0,2413
		> Median	10/51 (19,6%)	3/60 (5,0%)	4,63 [1,20; 17,90] p=0,0176	3,92 [1,14; 13,48] p=0,0301	14,60% [2,40%; 26,80%] p=0,0191	NA
	AD Behandlung	AD Mono	4/45 (8,9%)	1/43 (2,3%)	4,10 [0,44; 38,23] p=0,1862	3,82 [0,44; 32,85] p=0,2218	6,60% [-2,90%; 16,00%] p=0,1737	0,8369
		AD plus Augmentationstherapie	10/69 (14,5%)	2/70 (2,9%)	5,76 [1,21; 27,36] p=0,0150	5,07 [1,15; 22,31] p=0,0317	11,60% [2,50%; 20,80%] p=0,0130	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	13/78 (16,7%)	3/72 (4,2%)	4,60 [1,25; 16,88] p=0,0135	4,00 [1,19; 13,47] p=0,0252	12,50% [3,00%; 22,00%] p=0,0097	0,4876

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		nein	1/36 (2,8%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80% [-2,60%; 8,10%] p=0,3105	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	4/36 (11,1%)	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10% [0,80%; 21,40%] p=0,0339	0,2815
		nein	10/78 (12,8%)	3/89 (3,4%)	4,22 [1,12; 15,92] p=0,0234	3,80 [1,09; 13,33] p=0,0368	9,40% [1,10%; 17,80%] p=0,0259	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-512: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	29/114 (25,4%)	11/113 (9,7%)	3,16 [1,49; 6,71] p=0,0019	2,61 [1,37; 4,97] p=0,0034	15,70% [6,00%; 25,40%] p=0,0015
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9667					
männlich	10/45 (22,2%)	4/46 (8,7%)	3,00 [0,87; 10,40] p=0,0754	2,56 [0,86; 7,56] p=0,0899	13,50% [-1,10%; 28,20%] p=0,0698
weiblich	19/69 (27,5%)	7/67 (10,4%)	3,26 [1,27; 8,37] p=0,0116	2,64 [1,19; 5,86] p=0,0174	17,10% [4,30%; 29,90%] p=0,0091
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8009					
18-34 Jahre	10/37 (27,0%)	3/40 (7,5%)	4,57 [1,15; 18,20] p=0,0232	3,60 [1,07; 12,09] p=0,0379	19,50% [3,10%; 36,00%] p=0,0202
35-54 Jahre	12/59 (20,3%)	5/51 (9,8%)	2,35 [0,77; 7,20] p=0,1292	2,07 [0,78; 5,49] p=0,1418	10,50% [-2,60%; 23,70%] p=0,1155
55+ Jahre	7/18 (38,9%)	3/22 (13,6%)	4,03 [0,86; 18,86] p=0,0700	2,85 [0,86; 9,47] p=0,0871	25,30% [-1,40%; 52,00%] p=0,0638
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7681					
Nordamerika	9/30 (30,0%)	4/37 (10,8%)	3,54 [0,96; 12,96] p=0,0500	2,78 [0,95; 8,13] p=0,0627	19,20% [0,00%; 38,40%] p=0,0502

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	13/59 (22,0%)	3/49 (6,1%)	4,33 [1,16; 16,23] p=0,0211	3,60 [1,09; 11,91] p=0,0360	15,90% [3,40%; 28,40%] p=0,0128
Südamerika	7/25 (28,0%)	4/27 (14,8%)	2,24 [0,57; 8,84] p=0,2493	1,89 [0,63; 5,69] p=0,2573	13,20% [-8,90%; 35,30%] p=0,2427
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4080					
≤ Median	14/63 (22,2%)	6/53 (11,3%)	2,24 [0,79; 6,31] p=0,1232	1,96 [0,81; 4,75] p=0,1347	10,90% [-2,40%; 24,20%] p=0,1094
> Median	15/51 (29,4%)	5/60 (8,3%)	4,58 [1,53; 13,71] p=0,0041	3,53 [1,38; 9,04] p=0,0086	21,10% [6,80%; 35,40%] p=0,0039
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8479					
AD Mono	10/45 (22,2%)	4/43 (9,3%)	2,79 [0,80; 9,69] p=0,0996	2,39 [0,81; 7,05] p=0,1145	12,90% [-2,00%; 27,90%] p=0,0899
AD plus Augmentationstherapie	19/69 (27,5%)	7/70 (10,0%)	3,42 [1,33; 8,78] p=0,0083	2,75 [1,24; 6,13] p=0,0131	17,50% [4,90%; 30,20%] p=0,0067
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1928					
ja	19/78 (24,4%)	9/72 (12,5%)	2,25 [0,95; 5,38] p=0,0634	1,95 [0,94; 4,03] p=0,0715	11,90% [-0,40%; 24,10%] p=0,0570
nein	10/36 (27,8%)	2/41 (4,9%)	7,50 [1,52; 37,04] p=0,0060	5,69 [1,33; 24,29] p=0,0188	22,90% [6,90%; 38,90%] p=0,0052
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5275					
ja	5/36 (13,9%)	2/24 (8,3%)	1,77 [0,32; 9,99] p=0,5149	1,67 [0,35; 7,90] p=0,5200	5,60% [-10,30%; 21,40%] p=0,4909

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
nein	24/78 (30,8%)	9/89 (10,1%)	3,95 [1,71; 9,15] p=0,0009	3,04 [1,51; 6,15] p=0,0019	20,70% [8,70%; 32,70%] p=0,0007

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-513: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Augenerkrankungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	21/114 (18,4%)	8/113 (7,1%)	2,96 [1,25; 7,01] p=0,0107	2,60 [1,20; 5,63] p=0,0151	11,30% [2,80%; 19,90%] p=0,0093
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2020					
männlich	5/45 (11,1%)	4/46 (8,7%)	1,31 [0,33; 5,24] p=0,7011	1,28 [0,37; 4,46] p=0,7005	2,40% [-9,90%; 14,70%] p=0,6997
weiblich	16/69 (23,2%)	4/67 (6,0%)	4,75 [1,50; 15,09] p=0,0047	3,88 [1,37; 11,02] p=0,0108	17,20% [5,80%; 28,70%] p=0,0032
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7131					
18-34 Jahre	8/37 (21,6%)	3/40 (7,5%)	3,40 [0,83; 13,98] p=0,0788	2,88 [0,83; 10,06] p=0,0967	14,10% [-1,50%; 29,70%] p=0,0755
35-54 Jahre	11/59 (18,6%)	3/51 (5,9%)	3,67 [0,96; 13,97] p=0,0462	3,17 [0,94; 10,74] p=0,0639	12,80% [0,90%; 24,60%] p=0,0348
55+ Jahre	2/18 (11,1%)	2/22 (9,1%)	1,25 [0,16; 9,88] p=0,8343	1,22 [0,19; 7,84] p=0,8324	2,00% [-16,80%; 20,90%] p=0,8336
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7197					
Nordamerika	4/30 (13,3%)	2/37 (5,4%)	2,69 [0,46; 15,83] p=0,2620	2,47 [0,48; 12,56] p=0,2769	7,90% [-6,30%; 22,10%] p=0,2731

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	10/59 (16,9%)	2/49 (4,1%)	4,80 [1,00; 23,05] p=0,0350	4,15 [0,95; 18,06] p=0,0577	12,90% [1,80%; 23,90%] p=0,0226
Südamerika	7/25 (28,0%)	4/27 (14,8%)	2,24 [0,57; 8,84] p=0,2493	1,89 [0,63; 5,69] p=0,2573	13,20% [-8,90%; 35,30%] p=0,2427
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4556					
≤ Median	9/63 (14,3%)	4/53 (7,5%)	2,04 [0,59; 7,05] p=0,2538	1,89 [0,62; 5,80] p=0,2640	6,70% [-4,50%; 17,90%] p=0,2379
> Median	12/51 (23,5%)	4/60 (6,7%)	4,31 [1,29; 14,35] p=0,0121	3,53 [1,21; 10,27] p=0,0207	16,90% [3,60%; 30,10%] p=0,0126
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4036					
AD Mono	9/45 (20,0%)	2/43 (4,7%)	5,13 [1,04; 25,29] p=0,0305	4,30 [0,98; 18,78] p=0,0524	15,30% [2,10%; 28,60%] p=0,0234
AD plus Augmentationstherapie	12/69 (17,4%)	6/70 (8,6%)	2,25 [0,79; 6,37] p=0,1228	2,03 [0,81; 5,10] p=0,1325	8,80% [-2,30%; 19,90%] p=0,1191
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4319					
ja	17/78 (21,8%)	5/72 (6,9%)	3,73 [1,30; 10,73] p=0,0105	3,14 [1,22; 8,07] p=0,0176	14,90% [4,00%; 25,70%] p=0,0075
nein	4/36 (11,1%)	3/41 (7,3%)	1,58 [0,33; 7,60] p=0,5659	1,52 [0,36; 6,34] p=0,5665	3,80% [-9,20%; 16,80%] p=0,5672
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,3906					
ja	8/36 (22,2%)	1/24 (4,2%)	6,57 [0,76; 56,46] p=0,0571	5,33 [0,71; 39,95] p=0,1032	18,10% [2,30%; 33,80%] p=0,0247

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
nein	13/78 (16,7%)	7/89 (7,9%)	2,34 [0,88; 6,21] p=0,0814	2,12 [0,89; 5,04] p=0,0896	8,80% [-1,20%; 18,80%] p=0,0840

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-514: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Augenerkrankungen PT: Sehen verschwommen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Sehen verschwommen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	17/114 (14,9%)	6/113 (5,3%)	3,13 [1,18; 8,25] p=0,0168	2,81 [1,15; 6,86] p=0,0235	9,60% [1,90%; 17,30%] p=0,0150	NA
	Geschlecht	männlich	3/45 (6,7%)	2/46 (4,3%)	1,57 [0,25; 9,88] p=0,6293	1,53 [0,27; 8,75] p=0,6304	2,30% [-7,10%; 11,70%] p=0,6277	0,4652
		weiblich	14/69 (20,3%)	4/67 (6,0%)	4,01 [1,25; 12,90] p=0,0141	3,40 [1,18; 9,80] p=0,0236	14,30% [3,30%; 25,40%] p=0,0111	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	10/92 (10,9%)	4/87 (4,6%)	2,53 [0,76; 8,39] p=0,1193	2,36 [0,77; 7,26] p=0,1328	6,30% [-1,50%; 14,00%] p=0,1120	NA
		schwarz	2/7 (28,6%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	5/8 (62,5%)	2/8 (25,0%)	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,50 [0,67; 9,31] p=0,1720	37,50% [-7,50%; 82,50%] p=0,1025	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Alter	18-34 Jahre		6/37 (16,2%)	2/40 (5,0%)	3,68 [0,69; 19,52] p=0,1094	3,24 [0,70; 15,08] p=0,1334	11,20% [-2,40%; 24,90%] p=0,1076	0,9713
	35-54 Jahre		9/59 (15,3%)	3/51 (5,9%)	2,88 [0,74; 11,28] p=0,1176	2,59 [0,74; 9,07] p=0,1357	9,40% [-1,80%; 20,60%] p=0,1016	NA
	55+ Jahre		2/18 (11,1%)	1/22 (4,5%)	2,63 [0,22; 31,57] p=0,4387	2,44 [0,24; 24,83] p=0,4498	6,60% [-10,40%; 23,50%] p=0,4471	NA
Geographische Region	Nordamerika		2/30 (6,7%)	1/37 (2,7%)	2,57 [0,22; 29,82] p=0,4387	2,47 [0,23; 25,91] p=0,4518	4,00% [-6,40%; 14,30%] p=0,4525	0,9599
	Europa		8/59 (13,6%)	2/49 (4,1%)	3,69 [0,74; 18,25] p=0,0922	3,32 [0,74; 14,93] p=0,1173	9,50% [-0,90%; 19,80%] p=0,0725	NA
	Südamerika		7/25 (28,0%)	3/27 (11,1%)	3,11 [0,71; 13,72] p=0,1263	2,52 [0,73; 8,69] p=0,1435	16,90% [-4,30%; 38,10%] p=0,1188	NA
MADRS	≤ Median		6/63 (9,5%)	3/53 (5,7%)	1,75 [0,42; 7,38] p=0,4404	1,68 [0,44; 6,41] p=0,4456	3,90% [-5,70%; 13,40%] p=0,4279	0,3293

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		> Median	11/51 (21,6%)	3/60 (5,0%)	5,23 [1,37; 19,94] p=0,0091	4,31 [1,27; 14,62] p=0,0189	16,60% [4,00%; 29,10%] p=0,0097	NA
	AD Behandlung	AD Mono	7/45 (15,6%)	2/43 (4,7%)	3,78 [0,74; 19,32] p=0,0934	3,34 [0,74; 15,21] p=0,1183	10,90% [-1,40%; 23,20%] p=0,0827	0,7797
		AD plus Augmentationstherapie	10/69 (14,5%)	4/70 (5,7%)	2,80 [0,83; 9,39] p=0,0867	2,54 [0,84; 7,70] p=0,1006	8,80% [-1,10%; 18,70%] p=0,0831	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	14/78 (17,9%)	4/72 (5,6%)	3,72 [1,16; 11,89] p=0,0200	3,23 [1,11; 9,36] p=0,0308	12,40% [2,40%; 22,40%] p=0,0154	0,5573
		nein	3/36 (8,3%)	2/41 (4,9%)	1,77 [0,28; 11,25] p=0,5419	1,71 [0,30; 9,66] p=0,5446	3,50% [-7,70%; 14,60%] p=0,5447	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	8/36 (22,2%)	1/24 (4,2%)	6,57 [0,76; 56,46] p=0,0571	5,33 [0,71; 39,95] p=0,1032	18,10% [2,30%; 33,80%] p=0,0247	0,3950
		nein	9/78 (11,5%)	5/89 (5,6%)	2,19 [0,70; 6,84] p=0,1697	2,05 [0,72; 5,87] p=0,1792	5,90% [-2,60%; 14,50%] p=0,1749	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.								
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-515: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/114 (9,6%)	3/113 (2,7%)	3,92 [1,06; 14,43] p=0,0289	3,63 [1,04; 12,68] p=0,0430	7,00% [0,80%; 13,20%] p=0,0265
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8669					
männlich	3/45 (6,7%)	1/46 (2,2%)	3,21 [0,32; 32,12] p=0,2986	3,07 [0,33; 28,39] p=0,3237	4,50% [-3,90%; 12,90%] p=0,2956
weiblich	8/69 (11,6%)	2/67 (3,0%)	4,26 [0,87; 20,87] p=0,0554	3,88 [0,86; 17,63] p=0,0787	8,60% [0,00%; 17,20%] p=0,0493
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4385					
ja	10/78 (12,8%)	3/72 (4,2%)	3,38 [0,89; 12,83] p=0,0607	3,08 [0,88; 10,74] p=0,0780	8,70% [-0,10%; 17,40%] p=0,0522
nein	1/36 (2,8%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80% [-2,60%; 8,10%] p=0,3105

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-516: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Nervensystems

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	87/114 (76,3%)	57/113 (50,4%)	3,17 [1,79; 5,59] p<0,0001	1,51 [1,23; 1,87] p=0,0001	25,90% [13,80%; 38,00%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5263					
männlich	31/45 (68,9%)	24/46 (52,2%)	2,03 [0,86; 4,78] p=0,1049	1,32 [0,94; 1,85] p=0,1084	16,70% [-3,10%; 36,50%] p=0,0977
weiblich	56/69 (81,2%)	33/67 (49,3%)	4,44 [2,05; 9,59] p<0,0001	1,65 [1,26; 2,15] p=0,0003	31,90% [16,80%; 47,00%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7028					
18-34 Jahre	28/37 (75,7%)	20/40 (50,0%)	3,11 [1,17; 8,24] p=0,0210	1,51 [1,06; 2,17] p=0,0239	25,70% [4,90%; 46,40%] p=0,0154
35-54 Jahre	44/59 (74,6%)	28/51 (54,9%)	2,41 [1,08; 5,39] p=0,0312	1,36 [1,02; 1,82] p=0,0384	19,70% [2,10%; 37,30%] p=0,0285
55+ Jahre	15/18 (83,3%)	9/22 (40,9%)	7,22 [1,61; 32,46] p=0,0071	2,04 [1,18; 3,51] p=0,0102	42,40% [15,60%; 69,20%] p=0,0019
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6285					
Nordamerika	21/30 (70,0%)	20/37 (54,1%)	1,98 [0,72; 5,47] p=0,1862	1,30 [0,89; 1,89] p=0,1805	15,90% [-7,00%; 38,90%] p=0,1733

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	42/59 (71,2%)	24/49 (49,0%)	2,57 [1,16; 5,70] p=0,0190	1,45 [1,05; 2,02] p=0,0258	22,20% [4,10%; 40,40%] p=0,0165
Südamerika	24/25 (96,0%)	13/27 (48,1%)	25,85 [3,05; 219,26] p=0,0002	1,99 [1,34; 2,97] p=0,0007	47,90% [27,50%; 68,20%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6840					
≤ Median	47/63 (74,6%)	28/53 (52,8%)	2,62 [1,20; 5,74] p=0,0150	1,41 [1,05; 1,89] p=0,0207	21,80% [4,60%; 39,00%] p=0,0131
> Median	40/51 (78,4%)	29/60 (48,3%)	3,89 [1,68; 8,98] p=0,0012	1,62 [1,20; 2,19] p=0,0015	30,10% [13,10%; 47,00%] p=0,0005
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5561					
AD Mono	36/45 (80,0%)	20/43 (46,5%)	4,60 [1,79; 11,83] p=0,0012	1,72 [1,21; 2,45] p=0,0025	33,50% [14,50%; 52,40%] p=0,0005
AD plus Augmentationstherapie	51/69 (73,9%)	37/70 (52,9%)	2,53 [1,24; 5,16] p=0,0103	1,40 [1,08; 1,82] p=0,0121	21,10% [5,40%; 36,70%] p=0,0083
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8753					
ja	58/78 (74,4%)	36/72 (50,0%)	2,90 [1,46; 5,76] p=0,0021	1,49 [1,14; 1,94] p=0,0034	24,40% [9,30%; 39,40%] p=0,0015
nein	29/36 (80,6%)	21/41 (51,2%)	3,95 [1,41; 11,03] p=0,0075	1,57 [1,12; 2,21] p=0,0089	29,30% [9,30%; 49,40%] p=0,0041
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7666					
ja	27/36 (75,0%)	13/24 (54,2%)	2,54 [0,84; 7,64] p=0,0963	1,38 [0,92; 2,09] p=0,1230	20,80% [-3,60%; 45,30%] p=0,0948

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
nein	60/78 (76,9%)	44/89 (49,4%)	3,41 [1,74; 6,67] p=0,0003	1,56 [1,22; 1,98] p=0,0004	27,50% [13,50%; 41,50%] p=0,0001

Ea: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versusEE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-517: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Schwindelgefühl

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Schwindelgefühl	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	48/114 (42,1%)	23/113 (20,4%)	2,85 [1,58; 5,13] p=0,0004	2,07 [1,35; 3,16] p=0,0008	21,80% [10,00%; 33,50%] p=0,0003	NA
	Geschlecht	männlich	16/45 (35,6%)	10/46 (21,7%)	1,99 [0,78; 5,03] p=0,1469	1,64 [0,83; 3,21] p=0,1530	13,80% [-4,60%; 32,20%] p=0,1406	0,4668
		weiblich	32/69 (46,4%)	13/67 (19,4%)	3,59 [1,67; 7,75] p=0,0009	2,39 [1,38; 4,14] p=0,0019	27,00% [11,90%; 42,10%] p=0,0005	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	38/92 (41,3%)	17/87 (19,5%)	2,90 [1,48; 5,68] p=0,0017	2,11 [1,29; 3,45] p=0,0028	21,80% [8,70%; 34,80%] p=0,0011	0,5345
		schwarz	4/7 (57,1%)	2/8 (25,0%)	4,00 [0,45; 35,79] p=0,2207	2,29 [0,59; 8,91] p=0,2338	32,10% [-15,20%; 79,50%] p=0,1836	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-100,00%; 19,30%] p=0,0500	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		andere	5/8 (62,5%)	1/8 (12,5%)	11,67 [0,92; 147,56] p=0,0455	5,00 [0,74; 33,78] p=0,0987	50,00% [9,40%; 90,60%] p=0,0159	NA
		unbekannt	1/6 (16,7%)	2/8 (25,0%)	0,60 [0,04; 8,73] p=0,7171	0,67 [0,08; 5,75] p=0,7122	-8,30% [-50,60%; 34,00%] p=0,6994	NA
	Alter	18-34 Jahre	19/37 (51,4%)	8/40 (20,0%)	4,22 [1,54; 11,57] p=0,0042	2,57 [1,28; 5,14] p=0,0078	31,40% [11,00%; 51,70%] p=0,0025	0,8409
		35-54 Jahre	20/59 (33,9%)	9/51 (17,6%)	2,39 [0,97; 5,88] p=0,0548	1,92 [0,96; 3,84] p=0,0644	16,30% [0,30%; 32,20%] p=0,0462	NA
		55+ Jahre	9/18 (50,0%)	6/22 (27,3%)	2,67 [0,71; 9,95] p=0,1447	1,83 [0,80; 4,18] p=0,1494	22,70% [-6,90%; 52,40%] p=0,1332	NA
	Geographische Region	Nordamerika	13/30 (43,3%)	10/37 (27,0%)	2,06 [0,74; 5,75] p=0,1653	1,60 [0,82; 3,13] p=0,1667	16,30% [-6,50%; 39,10%] p=0,1607	0,4419
		Europa	21/59 (35,6%)	9/49 (18,4%)	2,46 [1,00; 6,03] p=0,0476	1,94 [0,98; 3,84] p=0,0576	17,20% [0,90%; 33,60%] p=0,0387	NA
		Südamerika	14/25 (56,0%)	4/27 (14,8%)	7,32 [1,95; 27,48] p=0,0020	3,78 [1,43; 9,96] p=0,0071	41,20% [17,60%; 64,80%] p=0,0006	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
	MADRS	≤ Median	28/63 (44,4%)	8/53 (15,1%)	4,50 [1,83; 11,08] p=0,0007	2,94 [1,47; 5,90] p=0,0023	29,40% [13,70%; 45,00%] p=0,0002	0,2253
		> Median	20/51 (39,2%)	15/60 (25,0%)	1,94 [0,86; 4,35] p=0,1098	1,57 [0,90; 2,73] p=0,1123	14,20% [-3,10%; 31,50%] p=0,1075	NA
	AD Behandlung	AD Mono	16/45 (35,6%)	7/43 (16,3%)	2,84 [1,03; 7,82] p=0,0408	2,18 [1,00; 4,78] p=0,0507	19,30% [1,50%; 37,10%] p=0,0339	0,8926
		AD plus Augmentationstherapie	32/69 (46,4%)	16/70 (22,9%)	2,92 [1,40; 6,07] p=0,0037	2,03 [1,23; 3,34] p=0,0055	23,50% [8,20%; 38,90%] p=0,0026	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	28/78 (35,9%)	15/72 (20,8%)	2,13 [1,02; 4,43] p=0,0422	1,72 [1,00; 2,95] p=0,0479	15,10% [0,90%; 29,30%] p=0,0374	0,3360
		nein	20/36 (55,6%)	8/41 (19,5%)	5,16 [1,87; 14,22] p=0,0011	2,85 [1,43; 5,66] p=0,0028	36,00% [15,80%; 56,30%] p=0,0005	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	13/36 (36,1%)	5/24 (20,8%)	2,15 [0,65; 7,11] p=0,2096	1,73 [0,71; 4,23] p=0,2272	15,30% [-7,30%; 37,90%] p=0,1849	0,6844
		nein	35/78 (44,9%)	18/89 (20,2%)	3,21 [1,62; 6,36] p=0,0007	2,22 [1,37; 3,59] p=0,0011	24,60% [10,80%; 38,50%] p=0,0005	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.								
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-518: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Somnolenz

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	Interaktion
Somnolenz	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	27/114 (23,7%)	13/113 (11,5%)	2,39 [1,16; 4,91] p=0,0163	2,06 [1,12; 3,78] p=0,0200	12,20% [2,40%; 22,00%] p=0,0146	NA
	Geschlecht	männlich	8/45 (17,8%)	6/46 (13,0%)	1,44 [0,46; 4,55] p=0,5337	1,36 [0,51; 3,62] p=0,5338	4,70% [-10,10%; 19,50%] p=0,5311	0,3450
		weiblich	19/69 (27,5%)	7/67 (10,4%)	3,26 [1,27; 8,37] p=0,0116	2,64 [1,19; 5,86] p=0,0174	17,10% [4,30%; 29,90%] p=0,0091	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	23/92 (25,0%)	7/87 (8,0%)	3,81 [1,54; 9,42] p=0,0025	3,11 [1,41; 6,87] p=0,0051	17,00% [6,40%; 27,50%] p=0,0016	NA
		schwarz	2/7 (28,6%)	1/8 (12,5%)	2,80 [0,20; 40,06] p=0,4533	2,29 [0,26; 20,13] p=0,4564	16,10% [-24,50%; 56,60%] p=0,4374	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-100,00%; 19,30%] p=0,0500	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		andere	2/8 (25,0%)	1/8 (12,5%)	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	3/8 (37,5%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-37,50% [-71,00%; - 4,00%] p=0,0285	NA
	Alter	18-34 Jahre	6/37 (16,2%)	8/40 (20,0%)	0,77 [0,24; 2,49] p=0,6692	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6683	-3,80% [-21,00%; 13,40%] p=0,6657	0,0123
		35-54 Jahre	15/59 (25,4%)	5/51 (9,8%)	3,14 [1,05; 9,36] p=0,0350	2,59 [1,01; 6,64] p=0,0470	15,60% [1,80%; 29,40%] p=0,0264	NA
		55+ Jahre	6/18 (33,3%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [11,60%; 55,10%] p=0,0027	NA
	Geographische Region	Nordamerika	3/30 (10,0%)	4/37 (10,8%)	0,92 [0,19; 4,45] p=0,9147	0,93 [0,22; 3,82] p=0,9141	-0,80% [-15,50%; 13,90%] p=0,9138	0,5153
		Europa	15/59 (25,4%)	5/49 (10,2%)	3,00 [1,00; 8,97] p=0,0436	2,49 [0,97; 6,37] p=0,0566	15,20% [1,20%; 29,20%] p=0,0328	NA
		Südamerika	9/25 (36,0%)	4/27 (14,8%)	3,23 [0,85; 12,35] p=0,0809	2,43 [0,85; 6,91] p=0,0957	21,20% [-1,90%; 44,30%] p=0,0722	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
	MADRS	≤ Median	13/63 (20,6%)	7/53 (13,2%)	1,71 [0,63; 4,66] p=0,2935	1,56 [0,67; 3,63] p=0,2996	7,40% [-6,10%; 21,00%] p=0,2818	0,4042
		> Median	14/51 (27,5%)	6/60 (10,0%)	3,41 [1,20; 9,67] p=0,0176	2,75 [1,14; 6,62] p=0,0246	17,50% [3,00%; 31,90%] p=0,0176	NA
	AD Behandlung	AD Mono	10/45 (22,2%)	8/43 (18,6%)	1,25 [0,44; 3,54] p=0,6758	1,19 [0,52; 2,74] p=0,6750	3,60% [-13,20%; 20,40%] p=0,6733	0,1214
		AD plus Augmentationstherapie	17/69 (24,6%)	5/70 (7,1%)	4,25 [1,47; 12,29] p=0,0049	3,45 [1,35; 8,83] p=0,0098	17,50% [5,70%; 29,30%] p=0,0037	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	19/78 (24,4%)	9/72 (12,5%)	2,25 [0,95; 5,38] p=0,0634	1,95 [0,94; 4,03] p=0,0715	11,90% [-0,40%; 24,10%] p=0,0570	0,8311
		nein	8/36 (22,2%)	4/41 (9,8%)	2,64 [0,72; 9,67] p=0,1349	2,28 [0,75; 6,94] p=0,1474	12,50% [-3,90%; 28,80%] p=0,1348	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/36 (19,4%)	4/24 (16,7%)	1,21 [0,31; 4,67] p=0,7871	1,17 [0,38; 3,56] p=0,7863	2,80% [-17,00%; 22,50%] p=0,7826	0,3061
		nein	20/78 (25,6%)	9/89 (10,1%)	3,07 [1,30; 7,22] p=0,0084	2,54 [1,23; 5,24] p=0,0120	15,50% [4,00%; 27,10%] p=0,0083	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.								
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-519: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Parästhesie

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Parästhesie	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	23/114 (20,2%)	8/113 (7,1%)	3,32 [1,41; 7,78] p=0,0041	2,85 [1,33; 6,10] p=0,0070	13,10% [4,30%; 21,80%] p=0,0034	NA
	Geschlecht	männlich	10/45 (22,2%)	6/46 (13,0%)	1,90 [0,63; 5,77] p=0,2528	1,70 [0,68; 4,30] p=0,2589	9,20% [-6,40%; 24,70%] p=0,2477	0,1323
		weiblich	13/69 (18,8%)	2/67 (3,0%)	7,54 [1,63; 34,88] p=0,0033	6,31 [1,48; 26,91] p=0,0128	15,90% [5,80%; 25,90%] p=0,0021	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	18/92 (19,6%)	8/87 (9,2%)	2,40 [0,99; 5,86] p=0,0497	2,13 [0,98; 4,64] p=0,0576	10,40% [0,20%; 20,50%] p=0,0448	NA
		schwarz	1/7 (14,3%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	2/8 (25,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)				
		unbekannt	2/6 (33,3%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	NA
	Alter	18-34 Jahre	9/37 (24,3%)	2/40 (5,0%)	6,11 [1,22; 30,49] p=0,0162	4,86 [1,12; 21,06] p=0,0344	19,30% [3,90%; 34,70%] p=0,0138	0,5761
		35-54 Jahre	11/59 (18,6%)	5/51 (9,8%)	2,11 [0,68; 6,54] p=0,1917	1,90 [0,71; 5,11] p=0,2025	8,80% [-4,00%; 21,70%] p=0,1779	NA
		55+ Jahre	3/18 (16,7%)	1/22 (4,5%)	4,20 [0,40; 44,40] p=0,2094	3,67 [0,42; 32,30] p=0,2418	12,10% [-7,20%; 31,40%] p=0,2181	NA
	Geographische Region	Nordamerika	5/30 (16,7%)	2/37 (5,4%)	3,50 [0,63; 19,51] p=0,1369	3,08 [0,64; 14,78] p=0,1591	11,30% [-3,90%; 26,50%] p=0,1464	0,7190
		Europa	13/59 (22,0%)	5/49 (10,2%)	2,49 [0,82; 7,55] p=0,1021	2,16 [0,83; 5,64] p=0,1158	11,80% [-1,70%; 25,40%] p=0,0871	NA
		Südamerika	5/25 (20,0%)	1/27 (3,7%)	6,50 [0,70; 60,13] p=0,0688	5,40 [0,68; 43,09] p=0,1115	16,30% [-0,90%; 33,50%] p=0,0636	NA
	MADRS	≤ Median	11/63 (17,5%)	4/53 (7,5%)	2,59 [0,77; 8,68] p=0,1145	2,31 [0,78; 6,84] p=0,1295	9,90% [-1,90%; 21,70%] p=0,0987	0,6075

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
		> Median	12/51 (23,5%)	4/60 (6,7%)	4,31 [1,29; 14,35] p=0,0121	3,53 [1,21; 10,27] p=0,0207	16,90% [3,60%; 30,10%] p=0,0126	NA
	AD Behandlung	AD Mono	13/45 (28,9%)	4/43 (9,3%)	3,96 [1,18; 13,34] p=0,0207	3,11 [1,10; 8,78] p=0,0327	19,60% [3,80%; 35,40%] p=0,0153	0,8056
		AD plus Augmentationstherapie	10/69 (14,5%)	4/70 (5,7%)	2,80 [0,83; 9,39] p=0,0867	2,54 [0,84; 7,70] p=0,1006	8,80% [-1,10%; 18,70%] p=0,0831	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	16/78 (20,5%)	6/72 (8,3%)	2,84 [1,04; 7,72] p=0,0358	2,46 [1,02; 5,95] p=0,0453	12,20% [1,20%; 23,20%] p=0,0300	0,5987
		nein	7/36 (19,4%)	2/41 (4,9%)	4,71 [0,91; 24,35] p=0,0486	3,99 [0,88; 17,98] p=0,0720	14,60% [0,10%; 29,10%] p=0,0492	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/36 (19,4%)	1/24 (4,2%)	5,55 [0,64; 48,41] p=0,0908	4,67 [0,61; 35,55] p=0,1371	15,30% [0,10%; 30,50%] p=0,0488	0,5988
		nein	16/78 (20,5%)	7/89 (7,9%)	3,02 [1,17; 7,80] p=0,0183	2,61 [1,13; 6,01] p=0,0244	12,60% [2,10%; 23,20%] p=0,0189	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-520: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Sedation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Sedation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	16/114 (14,0%)	3/113 (2,7%)	5,99 [1,69; 21,16] p=0,0020	5,29 [1,58; 17,65] p=0,0068	11,40% [4,30%; 18,40%] p=0,0015	NA
	Geschlecht	männlich	4/45 (8,9%)	1/46 (2,2%)	4,39 [0,47; 40,90] p=0,1622	4,09 [0,48; 35,19] p=0,1997	6,70% [-2,60%; 16,00%] p=0,1580	0,7964
		weiblich	12/69 (17,4%)	2/67 (3,0%)	6,84 [1,47; 31,87] p=0,0059	5,83 [1,35; 25,05] p=0,0179	14,40% [4,60%; 24,20%] p=0,0041	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	12/92 (13,0%)	3/87 (3,4%)	4,20 [1,14; 15,44] p=0,0209	3,78 [1,10; 12,95] p=0,0341	9,60% [1,70%; 17,50%] p=0,0170	NA
		schwarz	2/7 (28,6%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	1/8 (12,5%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		unbekannt	1/6 (16,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-13,20%; 46,50%] p=0,2733	NA
	Alter	18-34 Jahre	2/37 (5,4%)	1/40 (2,5%)	2,23 [0,19; 25,66] p=0,5131	2,16 [0,20; 22,86] p=0,5216	2,90% [-5,80%; 11,70%] p=0,5150	0,4202
		35-54 Jahre	11/59 (18,6%)	2/51 (3,9%)	5,61 [1,18; 26,67] p=0,0176	4,75 [1,10; 20,46] p=0,0363	14,70% [3,40%; 26,00%] p=0,0105	NA
		55+ Jahre	3/18 (16,7%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-0,50%; 33,90%] p=0,0578	NA
	Geographische Region	Nordamerika	1/30 (3,3%)	1/37 (2,7%)	1,24 [0,07; 20,71] p=0,8810	1,23 [0,08; 18,90] p=0,8803	0,60% [-7,60%; 8,90%] p=0,8813	0,1069
		Europa	10/59 (16,9%)	0/49 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,90% [7,40%; 26,50%] p=0,0005	NA
		Südamerika	5/25 (20,0%)	2/27 (7,4%)	3,13 [0,55; 17,84] p=0,1880	2,70 [0,57; 12,68] p=0,2082	12,60% [-5,90%; 31,10%] p=0,1829	NA
	MADRS	≤ Median	6/63 (9,5%)	2/53 (3,8%)	2,68 [0,52; 13,90] p=0,2254	2,52 [0,53; 11,99] p=0,2442	5,80% [-3,10%; 14,60%] p=0,2044	0,2306

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		> Median	10/51 (19,6%)	1/60 (1,7%)	14,39 [1,77; 116,80] p=0,0017	11,76 [1,56; 88,81] p=0,0168	17,90% [6,60%; 29,30%] p=0,0020	NA
	AD Behandlung	AD Mono	8/45 (17,8%)	1/43 (2,3%)	9,08 [1,08; 76,06] p=0,0174	7,64 [1,00; 58,58] p=0,0503	15,50% [3,40%; 27,50%] p=0,0119	0,6249
		AD plus Augmentationstherapie	8/69 (11,6%)	2/70 (2,9%)	4,46 [0,91; 21,81] p=0,0470	4,06 [0,89; 18,43] p=0,0697	8,70% [0,20%; 17,20%] p=0,0440	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	12/78 (15,4%)	3/72 (4,2%)	4,18 [1,13; 15,49] p=0,0226	3,69 [1,09; 12,56] p=0,0365	11,20% [2,00%; 20,50%] p=0,0174	0,1742
		nein	4/36 (11,1%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10% [0,80%; 21,40%] p=0,0339	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	7/36 (19,4%)	2/24 (8,3%)	2,66 [0,50; 14,05] p=0,2416	2,33 [0,53; 10,29] p=0,2632	11,10% [-5,90%; 28,10%] p=0,2005	0,2471
		nein	9/78 (11,5%)	1/89 (1,1%)	11,48 [1,42; 92,79] p=0,0048	10,27 [1,33; 79,25] p=0,0255	10,40% [3,00%; 17,80%] p=0,0059	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.								
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-521: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Nervensystems PT: Hypästhesie

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB				p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	
Hypästhesie	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	12/114 (10,5%)	1/113 (0,9%)	13,18 [1,68; 103,13] p=0,0018	11,89 [1,57; 89,97] p=0,0165	9,60% [3,70%; 15,50%] p=0,0013	NA
	MADRS	≤ Median	9/63 (14,3%)	1/53 (1,9%)	8,67 [1,06; 70,83] p=0,0183	7,57 [0,99; 57,85] p=0,0510	12,40% [3,00%; 21,80%] p=0,0096	0,3950
		> Median	3/51 (5,9%)	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [-0,60%; 12,30%] p=0,0742	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-522: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Psychiatrische Erkrankungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	82/114 (71,9%)	53/113 (46,9%)	2,90 [1,67; 5,03] p=0,0001	1,53 [1,22; 1,92] p=0,0002	25,00% [12,70%; 37,40%] p<0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8309					
männlich	30/45 (66,7%)	21/46 (45,7%)	2,38 [1,02; 5,56] p=0,0446	1,46 [1,00; 2,13] p=0,0490	21,00% [1,10%; 40,90%] p=0,0387
weiblich	52/69 (75,4%)	32/67 (47,8%)	3,35 [1,62; 6,93] p=0,0010	1,58 [1,19; 2,10] p=0,0017	27,60% [11,90%; 43,30%] p=0,0006
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,3913					
18-34 Jahre	26/37 (70,3%)	24/40 (60,0%)	1,58 [0,61; 4,06] p=0,3485	1,17 [0,84; 1,63] p=0,3459	10,30% [-10,90%; 31,40%] p=0,3413
35-54 Jahre	42/59 (71,2%)	18/51 (35,3%)	4,53 [2,03; 10,13] p=0,0002	2,02 [1,34; 3,03] p=0,0007	35,90% [18,40%; 53,40%] p<0,0001
55+ Jahre	14/18 (77,8%)	11/22 (50,0%)	3,50 [0,87; 14,06] p=0,0746	1,56 [0,96; 2,53] p=0,0744	27,80% [-0,60%; 56,20%] p=0,0551
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6405					
Nordamerika	18/30 (60,0%)	18/37 (48,6%)	1,58 [0,60; 4,19] p=0,3577	1,23 [0,79; 1,92] p=0,3519	11,40% [-12,50%; 35,20%] p=0,3500

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	44/59 (74,6%)	20/49 (40,8%)	4,25 [1,88; 9,63] p=0,0004	1,83 [1,26; 2,64] p=0,0014	33,80% [16,10%; 51,40%] p=0,0002
Südamerika	20/25 (80,0%)	15/27 (55,6%)	3,20 [0,93; 11,05] p=0,0630	1,44 [0,97; 2,13] p=0,0670	24,40% [0,00%; 48,90%] p=0,0499
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4350					
≤ Median	43/63 (68,3%)	27/53 (50,9%)	2,07 [0,97; 4,41] p=0,0587	1,34 [0,98; 1,83] p=0,0672	17,30% [-0,40%; 35,00%] p=0,0552
> Median	39/51 (76,5%)	26/60 (43,3%)	4,25 [1,86; 9,69] p=0,0004	1,76 [1,27; 2,45] p=0,0007	33,10% [16,00%; 50,20%] p=0,0001
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6414					
AD Mono	35/45 (77,8%)	24/43 (55,8%)	2,77 [1,10; 6,99] p=0,0294	1,39 [1,02; 1,90] p=0,0350	22,00% [2,80%; 41,10%] p=0,0248
AD plus Augmentationstherapie	47/69 (68,1%)	29/70 (41,4%)	3,02 [1,51; 6,05] p=0,0016	1,64 [1,19; 2,27] p=0,0025	26,70% [10,70%; 42,60%] p=0,0010
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7194					
ja	57/78 (73,1%)	36/72 (50,0%)	2,71 [1,37; 5,36] p=0,0037	1,46 [1,12; 1,91] p=0,0054	23,10% [7,90%; 38,30%] p=0,0029
nein	25/36 (69,4%)	17/41 (41,5%)	3,21 [1,25; 8,24] p=0,0145	1,67 [1,10; 2,56] p=0,0170	28,00% [6,70%; 49,30%] p=0,0100
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4776					
ja	26/36 (72,2%)	14/24 (58,3%)	1,86 [0,62; 5,53] p=0,2676	1,24 [0,83; 1,84] p=0,2882	13,90% [-10,70%; 38,40%] p=0,2677

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	56/78 (71,8%)	39/89 (43,8%)	3,26 [1,71; 6,23] p=0,0003	1,64 [1,25; 2,15] p=0,0004	28,00% [13,60%; 42,30%] p=0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-523: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Psychiatrische Erkrankungen PT: Dissoziation

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Dissoziation	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	44/114 (38,6%)	9/113 (8,0%)	7,26 [3,33; 15,82] p<0,0001	4,85 [2,48; 9,45] p<0,0001	30,60% [20,40%; 40,90%] p<0,0001	NA
	Geschlecht	männlich	12/45 (26,7%)	3/46 (6,5%)	5,21 [1,36; 19,99] p=0,0100	4,09 [1,24; 13,53] p=0,0211	20,10% [5,40%; 34,90%] p=0,0075	0,7651
		weiblich	32/69 (46,4%)	6/67 (9,0%)	8,79 [3,36; 23,03] p<0,0001	5,18 [2,32; 11,58] p<0,0001	37,40% [23,80%; 51,00%] p<0,0001	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	33/92 (35,9%)	7/87 (8,0%)	6,39 [2,65; 15,45] p<0,0001	4,46 [2,08; 9,54] p=0,0001	27,80% [16,50%; 39,20%] p<0,0001	NA
		schwarz	1/7 (14,3%)	1/8 (12,5%)	1,17 [0,06; 22,94] p=0,9219	1,14 [0,09; 15,08] p=0,9192	1,80% [-32,80%; 36,40%] p=0,9194	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-100,00%; 19,30%] p=0,0500	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		andere	6/8 (75,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	75,00% [45,00%; 100,00%] p<0,0001	NA
		unbekannt	4/6 (66,7%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	66,70% [28,90%; 100,00%] p=0,0005	NA
	Alter	18-34 Jahre	17/37 (45,9%)	4/40 (10,0%)	7,65 [2,26; 25,88] p=0,0004	4,59 [1,70; 12,40] p=0,0026	35,90% [17,40%; 54,50%] p=0,0001	0,8286
		35-54 Jahre	20/59 (33,9%)	4/51 (7,8%)	6,03 [1,90; 19,11] p=0,0010	4,32 [1,58; 11,82] p=0,0043	26,10% [11,90%; 40,20%] p=0,0003	NA
		55+ Jahre	7/18 (38,9%)	1/22 (4,5%)	13,36 [1,45; 122,88] p=0,0076	8,56 [1,16; 63,25] p=0,0355	34,30% [10,20%; 58,50%] p=0,0053	NA
	Geographische Region	Nordamerika	8/30 (26,7%)	2/37 (5,4%)	6,36 [1,24; 32,76] p=0,0159	4,93 [1,13; 21,52] p=0,0337	21,30% [3,80%; 38,70%] p=0,0168	0,8919
		Europa	26/59 (44,1%)	4/49 (8,2%)	8,86 [2,82; 27,84] p<0,0001	5,40 [2,02; 14,41] p=0,0008	35,90% [21,10%; 50,70%] p<0,0001	NA
		Südamerika	10/25 (40,0%)	3/27 (11,1%)	5,33 [1,26; 22,57] p=0,0173	3,60 [1,12; 11,60] p=0,0319	28,90% [6,30%; 51,50%] p=0,0121	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
	MADRS	≤ Median	20/63 (31,7%)	4/53 (7,5%)	5,70 [1,81; 17,98] p=0,0014	4,21 [1,53; 11,54] p=0,0053	24,20% [10,70%; 37,70%] p=0,0004	0,6904
		> Median	24/51 (47,1%)	5/60 (8,3%)	9,78 [3,36; 28,45] p<0,0001	5,65 [2,32; 13,73] p=0,0001	38,70% [23,30%; 54,10%] p<0,0001	NA
	AD Behandlung	AD Mono	19/45 (42,2%)	5/43 (11,6%)	5,55 [1,84; 16,76] p=0,0014	3,63 [1,49; 8,86] p=0,0046	30,60% [13,30%; 47,90%] p=0,0005	0,4475
		AD plus Augmentationstherapie	25/69 (36,2%)	4/70 (5,7%)	9,38 [3,05; 28,80] p<0,0001	6,34 [2,33; 17,27] p=0,0003	30,50% [17,90%; 43,10%] p<0,0001	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	29/78 (37,2%)	5/72 (6,9%)	7,93 [2,87; 21,95] p<0,0001	5,35 [2,19; 13,08] p=0,0002	30,20% [18,00%; 42,50%] p<0,0001	0,7615
		nein	15/36 (41,7%)	4/41 (9,8%)	6,61 [1,94; 22,52] p=0,0013	4,27 [1,56; 11,70] p=0,0048	31,90% [13,40%; 50,40%] p=0,0007	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	13/36 (36,1%)	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,10% [20,40%; 51,80%] p<0,0001	0,0564
		nein	31/78 (39,7%)	9/89 (10,1%)	5,86 [2,57; 13,38] p<0,0001	3,93 [2,00; 7,73] p<0,0001	29,60% [17,10%; 42,20%] p<0,0001	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.								
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-524: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Psychiatrische Erkrankungen PT: Euphorische Stimmung

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB		p-Wert	p-Wert	
			n/N (%)	n/N (%)				
Euphorische Stimmung	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	13/114 (11,4%)	1/113 (0,9%)	14,42 [1,85; 112,17] p=0,0010	12,89 [1,71; 96,87] p=0,0130	10,50% [4,40%; 16,60%] p=0,0007	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	10/92 (10,9%)	1/87 (1,1%)	10,49 [1,31; 83,76] p=0,0070	9,46 [1,24; 72,34] p=0,0304	9,70% [3,00%; 16,50%] p=0,0047	NA
		schwarz	2/7 (28,6%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	1/8 (12,5%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	MADRS	≤ Median	9/63 (14,3%)	1/53 (1,9%)	8,67 [1,06; 70,83] p=0,0183	7,57 [0,99; 57,85] p=0,0510	12,40% [3,00%; 21,80%] p=0,0096	0,3383
		> Median	4/51 (7,8%)	0/60 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,80% [0,50%; 15,20%] p=0,0372	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p- Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-525: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	65/114 (57,0%)	42/113 (37,2%)	2,24 [1,32; 3,82] p=0,0028	1,53 [1,15; 2,05] p=0,0036	19,80% [7,10%; 32,60%] p=0,0022
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9437					
männlich	19/45 (42,2%)	13/46 (28,3%)	1,86 [0,77; 4,44] p=0,1655	1,49 [0,84; 2,65] p=0,1700	14,00% [-5,50%; 33,40%] p=0,1590
weiblich	46/69 (66,7%)	29/67 (43,3%)	2,62 [1,31; 5,26] p=0,0063	1,54 [1,12; 2,12] p=0,0083	23,40% [7,10%; 39,60%] p=0,0048
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8024					
18-34 Jahre	23/37 (62,2%)	16/40 (40,0%)	2,46 [0,98; 6,17] p=0,0535	1,55 [0,99; 2,45] p=0,0577	22,20% [0,40%; 43,90%] p=0,0462
35-54 Jahre	32/59 (54,2%)	20/51 (39,2%)	1,84 [0,86; 3,93] p=0,1172	1,38 [0,91; 2,09] p=0,1250	15,00% [-3,40%; 33,50%] p=0,1109
55+ Jahre	10/18 (55,6%)	6/22 (27,3%)	3,33 [0,89; 12,49] p=0,0729	2,04 [0,92; 4,52] p=0,0804	28,30% [-1,30%; 57,80%] p=0,0607
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6187					
Nordamerika	19/30 (63,3%)	14/37 (37,8%)	2,84 [1,05; 7,69] p=0,0394	1,67 [1,02; 2,74] p=0,0413	25,50% [2,20%; 48,80%] p=0,0318

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	29/59 (49,2%)	19/49 (38,8%)	1,53 [0,71; 3,29] p=0,2822	1,27 [0,82; 1,96] p=0,2877	10,40% [-8,30%; 29,10%] p=0,2762
Südamerika	17/25 (68,0%)	9/27 (33,3%)	4,25 [1,33; 13,56] p=0,0134	2,04 [1,12; 3,71] p=0,0193	34,70% [9,20%; 60,20%] p=0,0077
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5461					
≤ Median	34/63 (54,0%)	16/53 (30,2%)	2,71 [1,26; 5,84] p=0,0103	1,79 [1,12; 2,86] p=0,0151	23,80% [6,30%; 41,20%] p=0,0075
> Median	31/51 (60,8%)	26/60 (43,3%)	2,03 [0,95; 4,33] p=0,0680	1,40 [0,97; 2,02] p=0,0682	17,50% [-0,90%; 35,80%] p=0,0623
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3558					
AD Mono	30/45 (66,7%)	15/43 (34,9%)	3,73 [1,55; 9,02] p=0,0030	1,91 [1,21; 3,02] p=0,0055	31,80% [12,00%; 51,60%] p=0,0017
AD plus Augmentationstherapie	35/69 (50,7%)	27/70 (38,6%)	1,64 [0,84; 3,22] p=0,1510	1,32 [0,90; 1,92] p=0,1535	12,20% [-4,30%; 28,60%] p=0,1465
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9534					
ja	48/78 (61,5%)	29/72 (40,3%)	2,37 [1,23; 4,57] p=0,0095	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0122	21,30% [5,60%; 36,90%] p=0,0078
nein	17/36 (47,2%)	13/41 (31,7%)	1,93 [0,76; 4,87] p=0,1664	1,49 [0,85; 2,62] p=0,1683	15,50% [-6,10%; 37,20%] p=0,1602
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2734					
ja	19/36 (52,8%)	5/24 (20,8%)	4,25 [1,30; 13,86] p=0,0141	2,53 [1,09; 5,86] p=0,0299	31,90% [8,90%; 55,00%] p=0,0065

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	46/78 (59,0%)	37/89 (41,6%)	2,02 [1,09; 3,75] p=0,0253	1,42 [1,04; 1,93] p=0,0261	17,40% [2,40%; 32,40%] p=0,0227

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-526: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Übelkeit

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Übelkeit	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	41/114 (36,0%)	17/113 (15,0%)	3,17 [1,67; 6,03] p=0,0003	2,39 [1,45; 3,95] p=0,0007	20,90% [9,90%; 31,90%] p=0,0002	NA
	Geschlecht	männlich	10/45 (22,2%)	2/46 (4,3%)	6,29 [1,29; 30,57] p=0,0122	5,11 [1,19; 22,04] p=0,0287	17,90% [4,40%; 31,40%] p=0,0095	0,2317
		weiblich	31/69 (44,9%)	15/67 (22,4%)	2,83 [1,34; 5,96] p=0,0057	2,01 [1,20; 3,36] p=0,0082	22,50% [7,10%; 37,90%] p=0,0041	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	29/92 (31,5%)	9/87 (10,3%)	3,99 [1,76; 9,04] p=0,0006	3,05 [1,53; 6,06] p=0,0015	21,20% [9,70%; 32,60%] p=0,0003	0,4906
		schwarz	4/7 (57,1%)	1/8 (12,5%)	9,33 [0,71; 122,57] p=0,0771	4,57 [0,66; 31,89] p=0,1251	44,60% [1,40%; 87,90%] p=0,0430	NA
		Asien	1/1 (100,0%)	1/2 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	50,00% [-19,30%; 100,00%] p=0,1573	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		andere	6/8 (75,0%)	3/8 (37,5%)	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1656	37,50% [-7,50%; 82,50%] p=0,1025	NA
		unbekannt	1/6 (16,7%)	3/8 (37,5%)	0,33 [0,03; 4,40] p=0,4106	0,44 [0,06; 3,29] p=0,4269	-20,80% [-65,70%; 24,10%] p=0,3630	NA
	Alter	18-34 Jahre	17/37 (45,9%)	8/40 (20,0%)	3,40 [1,24; 9,33] p=0,0158	2,30 [1,13; 4,68] p=0,0220	25,90% [5,70%; 46,20%] p=0,0122	0,4451
		35-54 Jahre	18/59 (30,5%)	8/51 (15,7%)	2,36 [0,93; 6,02] p=0,0693	1,94 [0,92; 4,09] p=0,0796	14,80% [-0,60%; 30,20%] p=0,0595	NA
		55+ Jahre	6/18 (33,3%)	1/22 (4,5%)	10,50 [1,13; 97,91] p=0,0186	7,33 [0,97; 55,46] p=0,0536	28,80% [5,30%; 52,20%] p=0,0161	NA
	Geographische Region	Nordamerika	13/30 (43,3%)	4/37 (10,8%)	6,31 [1,78; 22,34] p=0,0025	4,01 [1,46; 11,03] p=0,0072	32,50% [12,20%; 52,90%] p=0,0017	0,3635
		Europa	17/59 (28,8%)	9/49 (18,4%)	1,80 [0,72; 4,50] p=0,2083	1,57 [0,77; 3,20] p=0,2162	10,40% [-5,40%; 26,30%] p=0,1963	NA
		Südamerika	11/25 (44,0%)	4/27 (14,8%)	4,52 [1,20; 16,97] p=0,0215	2,97 [1,09; 8,13] p=0,0341	29,20% [5,60%; 52,80%] p=0,0155	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
	MADRS	≤ Median	19/63 (30,2%)	8/53 (15,1%)	2,43 [0,96; 6,12] p=0,0569	2,00 [0,95; 4,19] p=0,0671	15,10% [0,20%; 29,90%] p=0,0472	0,5297
		> Median	22/51 (43,1%)	9/60 (15,0%)	4,30 [1,75; 10,57] p=0,0010	2,88 [1,46; 5,68] p=0,0023	28,10% [11,80%; 44,50%] p=0,0007	NA
	AD Behandlung	AD Mono	18/45 (40,0%)	9/43 (20,9%)	2,52 [0,98; 6,49] p=0,0539	1,91 [0,97; 3,78] p=0,0628	19,10% [0,30%; 37,90%] p=0,0466	0,4646
		AD plus Augmentationstherapie	23/69 (33,3%)	8/70 (11,4%)	3,88 [1,59; 9,44] p=0,0020	2,92 [1,40; 6,07] p=0,0042	21,90% [8,50%; 35,30%] p=0,0013	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	29/78 (37,2%)	10/72 (13,9%)	3,67 [1,63; 8,25] p=0,0012	2,68 [1,41; 5,09] p=0,0027	23,30% [9,90%; 36,70%] p=0,0006	0,6002
		nein	12/36 (33,3%)	7/41 (17,1%)	2,43 [0,83; 7,07] p=0,1009	1,95 [0,86; 4,42] p=0,1087	16,30% [-3,00%; 35,50%] p=0,0975	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	12/36 (33,3%)	4/24 (16,7%)	2,50 [0,70; 8,97] p=0,1561	2,00 [0,73; 5,47] p=0,1772	16,70% [-4,80%; 38,10%] p=0,1275	0,7206
		nein	29/78 (37,2%)	13/89 (14,6%)	3,46 [1,64; 7,30] p=0,0008	2,55 [1,43; 4,54] p=0,0016	22,60% [9,60%; 35,60%] p=0,0007	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population.								
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.								
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-527: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Erbrechen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
Erbrechen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	19/114 (16,7%)	6/113 (5,3%)	3,57 [1,37; 9,30] p=0,0064	3,14 [1,30; 7,57] p=0,0109	11,40% [3,40%; 19,40%] p=0,0054	NA
	Geschlecht	männlich	4/45 (8,9%)	2/46 (4,3%)	2,15 [0,37; 12,35] p=0,3854	2,04 [0,39; 10,61] p=0,3947	4,50% [-5,70%; 14,70%] p=0,3825	0,5816
		weiblich	15/69 (21,7%)	4/67 (6,0%)	4,38 [1,37; 13,97] p=0,0082	3,64 [1,27; 10,41] p=0,0159	15,80% [4,50%; 27,00%] p=0,0061	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	15/92 (16,3%)	3/87 (3,4%)	5,45 [1,52; 19,57] p=0,0044	4,73 [1,42; 15,77] p=0,0115	12,90% [4,40%; 21,30%] p=0,0029	NA
		schwarz	1/7 (14,3%)	2/8 (25,0%)	0,50 [0,04; 7,10] p=0,6171	0,57 [0,06; 5,03] p=0,6141	-10,70% [-50,40%; 28,90%] p=0,5964	NA
		Asien	1/1 (100,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA	NA
		andere	2/8 (25,0%)	1/8 (12,5%)	2,33 [0,17; 32,58] p=0,5351	2,00 [0,22; 17,89] p=0,5353	12,50% [-25,30%; 50,30%] p=0,5164	NA
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
	Alter	18-34 Jahre	8/37 (21,6%)	3/40 (7,5%)	3,40 [0,83; 13,98] p=0,0788	2,88 [0,83; 10,06] p=0,0967	14,10% [-1,50%; 29,70%] p=0,0755	0,0362
		35-54 Jahre	11/59 (18,6%)	1/51 (2,0%)	11,46 [1,42; 92,18] p=0,0053	9,51 [1,27; 71,14] p=0,0283	16,70% [6,00%; 27,30%] p=0,0021	NA
		55+ Jahre	0/18 (0,0%)	2/22 (9,1%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,10% [-21,10%; 2,90%] p=0,1380	NA
	Geographische Region	Nordamerika	9/30 (30,0%)	2/37 (5,4%)	7,50 [1,48; 38,08] p=0,0073	5,55 [1,30; 23,77] p=0,0209	24,60% [6,70%; 42,50%] p=0,0072	0,4319
		Europa	8/59 (13,6%)	2/49 (4,1%)	3,69 [0,74; 18,25] p=0,0922	3,32 [0,74; 14,93] p=0,1173	9,50% [-0,90%; 19,80%] p=0,0725	NA
		Südamerika	2/25 (8,0%)	2/27 (7,4%)	1,09 [0,14; 8,36] p=0,9368	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9361	0,60% [-13,90%; 15,10%] p=0,9362	NA
	MADRS	≤ Median	7/63 (11,1%)	3/53 (5,7%)	2,08 [0,51; 8,49] p=0,2995	1,96 [0,53; 7,22] p=0,3100	5,50% [-4,50%; 15,40%] p=0,2828	0,3570
		> Median	12/51 (23,5%)	3/60 (5,0%)	5,85 [1,55; 22,08] p=0,0046	4,71 [1,40; 15,76] p=0,0120	18,50% [5,60%; 31,40%] p=0,0048	NA
	AD Behandlung	AD Mono	10/45 (22,2%)	2/43 (4,7%)	5,86 [1,20; 28,54] p=0,0170	4,78 [1,11; 20,56] p=0,0357	17,60% [3,90%; 31,30%] p=0,0118	0,4420

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK	TMA + PCB	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p- Wert	p-Wert Interaktion
			n/N (%)	n/N (%)				
		AD plus Augmentationstherapie	9/69 (13,0%)	4/70 (5,7%)	2,48 [0,72; 8,46] p=0,1393	2,28 [0,74; 7,07] p=0,1522	7,30% [-2,30%; 17,00%] p=0,1357	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	13/78 (16,7%)	3/72 (4,2%)	4,60 [1,25; 16,88] p=0,0135	4,00 [1,19; 13,47] p=0,0252	12,50% [3,00%; 22,00%] p=0,0097	0,5552
		nein	6/36 (16,7%)	3/41 (7,3%)	2,53 [0,58; 10,98] p=0,2056	2,28 [0,61; 8,46] p=0,2186	9,30% [-5,20%; 23,90%] p=0,2079	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	2/36 (5,6%)	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-1,90%; 13,00%] p=0,1456	0,3946
		nein	17/78 (21,8%)	6/89 (6,7%)	3,86 [1,44; 10,35] p=0,0050	3,23 [1,34; 7,79] p=0,0089	15,10% [4,50%; 25,60%] p=0,0051	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-528: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Parästhesie oral

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
			ESK n/N (%)	PCB n/N (%)				
Parästhesie oral	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	14/114 (12,3%)	3/113 (2,7%)	5,13 [1,43; 18,39] p=0,0060	4,63 [1,37; 15,66] p=0,0138	9,60% [2,90%; 16,30%] p=0,0050	NA
	Geschlecht	männlich	3/45 (6,7%)	3/46 (6,5%)	1,02 [0,20; 5,36] p=0,9779	1,02 [0,22; 4,80] p=0,9778	0,10% [-10,10%; 10,30%] p=0,9778	0,0068
		weiblich	11/69 (15,9%)	0/67 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,90% [7,30%; 24,60%] p=0,0003	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	12/92 (13,0%)	3/87 (3,4%)	4,20 [1,14; 15,44] p=0,0209	3,78 [1,10; 12,95] p=0,0341	9,60% [1,70%; 17,50%] p=0,0170	NA
		schwarz	1/7 (14,3%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	1/8 (12,5%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50% [-10,40%; 35,40%] p=0,2850	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert
			ESK	PCB				
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
	Geographische Region	Nordamerika	0/30 (0,0%)	0/37 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		Europa	10/59 (16,9%)	3/49 (6,1%)	3,13 [0,81; 12,09] p=0,0866	2,77 [0,81; 9,50] p=0,1056	10,80% [-0,90%; 22,50%] p=0,0695	NA
		Südamerika	4/25 (16,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,00% [1,60%; 30,40%] p=0,0291	NA
	MADRS	≤ Median	4/63 (6,3%)	0/53 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30% [0,30%; 12,40%] p=0,0388	0,2413
		> Median	10/51 (19,6%)	3/60 (5,0%)	4,63 [1,20; 17,90] p=0,0176	3,92 [1,14; 13,48] p=0,0301	14,60% [2,40%; 26,80%] p=0,0191	NA
	AD Behandlung	AD Mono	4/45 (8,9%)	1/43 (2,3%)	4,10 [0,44; 38,23] p=0,1862	3,82 [0,44; 32,85] p=0,2218	6,60% [-2,90%; 16,00%] p=0,1737	0,8369
		AD plus Augmentationstherapie	10/69 (14,5%)	2/70 (2,9%)	5,76 [1,21; 27,36] p=0,0150	5,07 [1,15; 22,31] p=0,0317	11,60% [2,50%; 20,80%] p=0,0130	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	13/78 (16,7%)	3/72 (4,2%)	4,60 [1,25; 16,88] p=0,0135	4,00 [1,19; 13,47] p=0,0252	12,50% [3,00%; 22,00%] p=0,0097	0,4876

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		nein	1/36 (2,8%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80% [-2,60%; 8,10%] p=0,3105	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	4/36 (11,1%)	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10% [0,80%; 21,40%] p=0,0339	0,2815
		nein	10/78 (12,8%)	3/89 (3,4%)	4,22 [1,12; 15,92] p=0,0234	3,80 [1,09; 13,33] p=0,0368	9,40% [1,10%; 17,80%] p=0,0259	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-529: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	34/114 (29,8%)	14/113 (12,4%)	3,01 [1,51; 5,98] p=0,0013	2,41 [1,37; 4,24] p=0,0023	17,40% [7,10%; 27,80%] p=0,0010
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9602					
männlich	12/45 (26,7%)	5/46 (10,9%)	2,98 [0,95; 9,32] p=0,0546	2,45 [0,94; 6,40] p=0,0666	15,80% [0,10%; 31,50%] p=0,0492
weiblich	22/69 (31,9%)	9/67 (13,4%)	3,02 [1,27; 7,17] p=0,0106	2,37 [1,18; 4,77] p=0,0153	18,50% [4,80%; 32,10%] p=0,0083
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9664					
18-34 Jahre	11/37 (29,7%)	5/40 (12,5%)	2,96 [0,92; 9,57] p=0,0644	2,38 [0,91; 6,20] p=0,0763	17,20% [-0,70%; 35,20%] p=0,0598
35-54 Jahre	16/59 (27,1%)	6/51 (11,8%)	2,79 [1,00; 7,79] p=0,0457	2,31 [0,98; 5,45] p=0,0571	15,40% [1,00%; 29,70%] p=0,0364
55+ Jahre	7/18 (38,9%)	3/22 (13,6%)	4,03 [0,86; 18,86] p=0,0700	2,85 [0,86; 9,47] p=0,0871	25,30% [-1,40%; 52,00%] p=0,0638
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8598					
Nordamerika	10/30 (33,3%)	6/37 (16,2%)	2,58 [0,81; 8,22] p=0,1048	2,06 [0,84; 5,01] p=0,1126	17,10% [-3,50%; 37,70%] p=0,1039

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	15/59 (25,4%)	4/49 (8,2%)	3,84 [1,18; 12,46] p=0,0196	3,11 [1,11; 8,77] p=0,0316	17,30% [3,80%; 30,80%] p=0,0122
Südamerika	9/25 (36,0%)	4/27 (14,8%)	3,23 [0,85; 12,35] p=0,0809	2,43 [0,85; 6,91] p=0,0957	21,20% [-1,90%; 44,30%] p=0,0722
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7680					
≤ Median	19/63 (30,2%)	6/53 (11,3%)	3,38 [1,24; 9,25] p=0,0144	2,66 [1,15; 6,18] p=0,0226	18,80% [4,70%; 33,00%] p=0,0092
> Median	15/51 (29,4%)	8/60 (13,3%)	2,71 [1,04; 7,06] p=0,0381	2,21 [1,02; 4,78] p=0,0448	16,10% [0,90%; 31,30%] p=0,0379
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4370					
AD Mono	11/45 (24,4%)	6/43 (14,0%)	2,00 [0,67; 5,98] p=0,2154	1,75 [0,71; 4,32] p=0,2234	10,50% [-5,80%; 26,80%] p=0,2065
AD plus Augmentationstherapie	23/69 (33,3%)	8/70 (11,4%)	3,88 [1,59; 9,44] p=0,0020	2,92 [1,40; 6,07] p=0,0042	21,90% [8,50%; 35,30%] p=0,0013
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,0700					
ja	22/78 (28,2%)	12/72 (16,7%)	1,96 [0,89; 4,34] p=0,0928	1,69 [0,90; 3,17] p=0,0996	11,50% [-1,60%; 24,70%] p=0,0863
nein	12/36 (33,3%)	2/41 (4,9%)	9,75 [2,01; 47,38] p=0,0013	6,83 [1,64; 28,51] p=0,0084	28,50% [11,70%; 45,20%] p=0,0009
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1947					
ja	7/36 (19,4%)	4/24 (16,7%)	1,21 [0,31; 4,67] p=0,7871	1,17 [0,38; 3,56] p=0,7863	2,80% [-17,00%; 22,50%] p=0,7826

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	27/78 (34,6%)	10/89 (11,2%)	4,18 [1,87; 9,37] p=0,0003	3,08 [1,59; 5,95] p=0,0008	23,40% [10,90%; 35,80%] p=0,0002

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-530: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90, SOC: Augenerkrankungen)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	22/114 (19,3%)	9/113 (8,0%)	2,76 [1,21; 6,30] p=0,0131	2,42 [1,17; 5,03] p=0,0176	11,30% [2,50%; 20,10%] p=0,0116
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2608					
männlich	5/45 (11,1%)	4/46 (8,7%)	1,31 [0,33; 5,24] p=0,7011	1,28 [0,37; 4,46] p=0,7005	2,40% [-9,90%; 14,70%] p=0,6997
weiblich	17/69 (24,6%)	5/67 (7,5%)	4,05 [1,40; 11,74] p=0,0067	3,30 [1,29; 8,44] p=0,0126	17,20% [5,20%; 29,10%] p=0,0049
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7632					
18-34 Jahre	8/37 (21,6%)	3/40 (7,5%)	3,40 [0,83; 13,98] p=0,0788	2,88 [0,83; 10,06] p=0,0967	14,10% [-1,50%; 29,70%] p=0,0755
35-54 Jahre	12/59 (20,3%)	4/51 (7,8%)	3,00 [0,90; 9,98] p=0,0650	2,59 [0,89; 7,54] p=0,0803	12,50% [-0,20%; 25,10%] p=0,0528
55+ Jahre	2/18 (11,1%)	2/22 (9,1%)	1,25 [0,16; 9,88] p=0,8343	1,22 [0,19; 7,84] p=0,8324	2,00% [-16,80%; 20,90%] p=0,8336
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,9623					
Nordamerika	4/30 (13,3%)	2/37 (5,4%)	2,69 [0,46; 15,83] p=0,2620	2,47 [0,48; 12,56] p=0,2769	7,90% [-6,30%; 22,10%] p=0,2731

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	10/59 (16,9%)	3/49 (6,1%)	3,13 [0,81; 12,09] p=0,0866	2,77 [0,81; 9,50] p=0,1056	10,80% [-0,90%; 22,50%] p=0,0695
Südamerika	8/25 (32,0%)	4/27 (14,8%)	2,71 [0,70; 10,48] p=0,1456	2,16 [0,74; 6,30] p=0,1583	17,20% [-5,50%; 39,90%] p=0,1373
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7122					
≤ Median	10/63 (15,9%)	4/53 (7,5%)	2,31 [0,68; 7,85] p=0,1722	2,10 [0,70; 6,32] p=0,1855	8,30% [-3,20%; 19,80%] p=0,1555
> Median	12/51 (23,5%)	5/60 (8,3%)	3,38 [1,10; 10,38] p=0,0274	2,82 [1,07; 7,48] p=0,0368	15,20% [1,60%; 28,80%] p=0,0283
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,2440					
AD Mono	10/45 (22,2%)	2/43 (4,7%)	5,86 [1,20; 28,54] p=0,0170	4,78 [1,11; 20,56] p=0,0357	17,60% [3,90%; 31,30%] p=0,0118
AD plus Augmentationstherapie	12/69 (17,4%)	7/70 (10,0%)	1,89 [0,70; 5,14] p=0,2063	1,74 [0,73; 4,15] p=0,2129	7,40% [-4,00%; 18,80%] p=0,2028
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5062					
ja	18/78 (23,1%)	6/72 (8,3%)	3,30 [1,23; 8,86] p=0,0142	2,77 [1,16; 6,59] p=0,0212	14,70% [3,40%; 26,10%] p=0,0107
nein	4/36 (11,1%)	3/41 (7,3%)	1,58 [0,33; 7,60] p=0,5659	1,52 [0,36; 6,34] p=0,5665	3,80% [-9,20%; 16,80%] p=0,5672
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,2571					
ja	9/36 (25,0%)	1/24 (4,2%)	7,67 [0,90; 65,13] p=0,0354	6,00 [0,81; 44,35] p=0,0792	20,80% [4,60%; 37,10%] p=0,0120

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	13/78 (16,7%)	8/89 (9,0%)	2,03 [0,79; 5,18] p=0,1366	1,85 [0,81; 4,24] p=0,1432	7,70% [-2,50%; 17,90%] p=0,1395

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-531: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90, SOC: Augenerkrankungen PT: Sehen verschwommen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +				p-Wert Interaktion
			ESK	PCB	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
Sehen verschwommen	Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	17/114 (14,9%)	6/113 (5,3%)	3,13 [1,18; 8,25] p=0,0168	2,81 [1,15; 6,86] p=0,0235	9,60% [1,90%; 17,30%] p=0,0150	NA
	Geschlecht	männlich	3/45 (6,7%)	2/46 (4,3%)	1,57 [0,25; 9,88] p=0,6293	1,53 [0,27; 8,75] p=0,6304	2,30% [-7,10%; 11,70%] p=0,6277	0,4652
		weiblich	14/69 (20,3%)	4/67 (6,0%)	4,01 [1,25; 12,90] p=0,0141	3,40 [1,18; 9,80] p=0,0236	14,30% [3,30%; 25,40%] p=0,0111	NA
	Ethnische Zugehörigkeit	weiß	10/92 (10,9%)	4/87 (4,6%)	2,53 [0,76; 8,39] p=0,1193	2,36 [0,77; 7,26] p=0,1328	6,30% [-1,50%; 14,00%] p=0,1120	NA
		schwarz	2/7 (28,6%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	28,60% [-4,90%; 62,00%] p=0,0943	NA
		Asien	0/1 (0,0%)	0/2 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
		andere	5/8 (62,5%)	2/8 (25,0%)	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,50 [0,67; 9,31] p=0,1720	37,50% [-7,50%; 82,50%] p=0,1025	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		unbekannt	0/6 (0,0%)	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA
Alter	18-34 Jahre		6/37 (16,2%)	2/40 (5,0%)	3,68 [0,69; 19,52] p=0,1094	3,24 [0,70; 15,08] p=0,1334	11,20% [-2,40%; 24,90%] p=0,1076	0,9713
	35-54 Jahre		9/59 (15,3%)	3/51 (5,9%)	2,88 [0,74; 11,28] p=0,1176	2,59 [0,74; 9,07] p=0,1357	9,40% [-1,80%; 20,60%] p=0,1016	NA
	55+ Jahre		2/18 (11,1%)	1/22 (4,5%)	2,63 [0,22; 31,57] p=0,4387	2,44 [0,24; 24,83] p=0,4498	6,60% [-10,40%; 23,50%] p=0,4471	NA
Geographische Region	Nordamerika		2/30 (6,7%)	1/37 (2,7%)	2,57 [0,22; 29,82] p=0,4387	2,47 [0,23; 25,91] p=0,4518	4,00% [-6,40%; 14,30%] p=0,4525	0,9599
	Europa		8/59 (13,6%)	2/49 (4,1%)	3,69 [0,74; 18,25] p=0,0922	3,32 [0,74; 14,93] p=0,1173	9,50% [-0,90%; 19,80%] p=0,0725	NA
	Südamerika		7/25 (28,0%)	3/27 (11,1%)	3,11 [0,71; 13,72] p=0,1263	2,52 [0,73; 8,69] p=0,1435	16,90% [-4,30%; 38,10%] p=0,1188	NA
MADRS	≤ Median		6/63 (9,5%)	3/53 (5,7%)	1,75 [0,42; 7,38] p=0,4404	1,68 [0,44; 6,41] p=0,4456	3,90% [-5,70%; 13,40%] p=0,4279	0,3293

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	TMA +	TMA +	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	p-Wert Interaktion
			ESK	PCB				
			n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert	
		> Median	11/51 (21,6%)	3/60 (5,0%)	5,23 [1,37; 19,94] p=0,0091	4,31 [1,27; 14,62] p=0,0189	16,60% [4,00%; 29,10%] p=0,0097	NA
	AD Behandlung	AD Mono	7/45 (15,6%)	2/43 (4,7%)	3,78 [0,74; 19,32] p=0,0934	3,34 [0,74; 15,21] p=0,1183	10,90% [-1,40%; 23,20%] p=0,0827	0,7797
		AD plus Augmentationstherapie	10/69 (14,5%)	4/70 (5,7%)	2,80 [0,83; 9,39] p=0,0867	2,54 [0,84; 7,70] p=0,1006	8,80% [-1,10%; 18,70%] p=0,0831	NA
	Vorausgegangener Suizidversuch	ja	14/78 (17,9%)	4/72 (5,6%)	3,72 [1,16; 11,89] p=0,0200	3,23 [1,11; 9,36] p=0,0308	12,40% [2,40%; 22,40%] p=0,0154	0,5573
		nein	3/36 (8,3%)	2/41 (4,9%)	1,77 [0,28; 11,25] p=0,5419	1,71 [0,30; 9,66] p=0,5446	3,50% [-7,70%; 14,60%] p=0,5447	NA
	Suizidversuch im letzten Monat	ja	8/36 (22,2%)	1/24 (4,2%)	6,57 [0,76; 56,46] p=0,0571	5,33 [0,71; 39,95] p=0,1032	18,10% [2,30%; 33,80%] p=0,0247	0,3950
		nein	9/78 (11,5%)	5/89 (5,6%)	2,19 [0,70; 6,84] p=0,1697	2,05 [0,72; 5,87] p=0,1792	5,90% [-2,60%; 14,50%] p=0,1749	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			TMA + ESK	TMA + PCB				
MedDRA PT	Subgruppe	Kategorie	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-532: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/114 (9,6%)	3/113 (2,7%)	3,92 [1,06; 14,43] p=0,0289	3,63 [1,04; 12,68] p=0,0430	7,00% [0,80%; 13,20%] p=0,0265
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8669					
männlich	3/45 (6,7%)	1/46 (2,2%)	3,21 [0,32; 32,12] p=0,2986	3,07 [0,33; 28,39] p=0,3237	4,50% [-3,90%; 12,90%] p=0,2956
weiblich	8/69 (11,6%)	2/67 (3,0%)	4,26 [0,87; 20,87] p=0,0554	3,88 [0,86; 17,63] p=0,0787	8,60% [0,00%; 17,20%] p=0,0493
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4385					
ja	10/78 (12,8%)	3/72 (4,2%)	3,38 [0,89; 12,83] p=0,0607	3,08 [0,88; 10,74] p=0,0780	8,70% [-0,10%; 17,40%] p=0,0522
nein	1/36 (2,8%)	0/41 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80% [-2,60%; 8,10%] p=0,3105

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-533: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SUI3002, Safety-Population, Gesamtzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/114 (3,5%)	12/113 (10,6%)	0,31 [0,10; 0,98] p=0,0368	0,33 [0,11; 0,99] p=0,0487	-7,10% [-13,70%; -0,50%] p=0,0350
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0363					
männlich	0/45 (0,0%)	6/46 (13,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,00% [-22,80%; -3,30%] p=0,0086
weiblich	4/69 (5,8%)	6/67 (9,0%)	0,63 [0,17; 2,32] p=0,4821	0,65 [0,19; 2,19] p=0,4846	-3,20% [-11,90%; 5,60%] p=0,4810
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5895					
AD Mono	2/45 (4,4%)	4/43 (9,3%)	0,45 [0,08; 2,61] p=0,3689	0,48 [0,09; 2,48] p=0,3789	-4,90% [-15,40%; 5,70%] p=0,3675
AD plus Augmentationstherapie	2/69 (2,9%)	8/70 (11,4%)	0,23 [0,05; 1,13] p=0,0525	0,25 [0,06; 1,15] p=0,0756	-8,50% [-17,00%; -0,10%] p=0,0476
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1275					
ja	4/78 (5,1%)	8/72 (11,1%)	0,43 [0,12; 1,50] p=0,1787	0,46 [0,15; 1,47] p=0,1901	-6,00% [-14,70%; 2,80%] p=0,1805
nein	0/36 (0,0%)	4/41 (9,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-9,80% [-18,80%; -0,70%] p=0,0353
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,1834					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
ja	3/36 (8,3%)	3/24 (12,5%)	0,64 [0,12; 3,45] p=0,6012	0,67 [0,15; 3,03] p=0,5998	-4,20% [-20,20%; 11,90%] p=0,6102
nein	1/78 (1,3%)	9/89 (10,1%)	0,12 [0,01; 0,93] p=0,0167	0,13 [0,02; 0,98] p=0,0476	-8,80% [-15,60%; -2,10%] p=0,0103

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-534: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	76/114 (66,7%)	33/113 (29,2%)	4,85 [2,76; 8,51] p<0,0001	2,28 [1,67; 3,13] p<0,0001	37,50% [25,40%; 49,50%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0888					
männlich	25/45 (55,6%)	17/46 (37,0%)	2,13 [0,92; 4,94] p=0,0768	1,50 [0,95; 2,38] p=0,0818	18,60% [-1,50%; 38,70%] p=0,0702
weiblich	51/69 (73,9%)	16/67 (23,9%)	9,03 [4,15; 19,65] p<0,0001	3,10 [1,97; 4,85] p<0,0001	50,00% [35,50%; 64,60%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,7861					
18-34 Jahre	27/37 (73,0%)	15/40 (37,5%)	4,50 [1,71; 11,84] p=0,0019	1,95 [1,25; 3,04] p=0,0034	35,50% [14,70%; 56,20%] p=0,0008
35-54 Jahre	37/59 (62,7%)	12/51 (23,5%)	5,47 [2,37; 12,60] p<0,0001	2,67 [1,56; 4,54] p=0,0003	39,20% [22,20%; 56,10%] p<0,0001
55+ Jahre	12/18 (66,7%)	6/22 (27,3%)	5,33 [1,37; 20,71] p=0,0139	2,44 [1,15; 5,21] p=0,0206	39,40% [10,70%; 68,00%] p=0,0070
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5224					
Nordamerika	19/30 (63,3%)	14/37 (37,8%)	2,84 [1,05; 7,69] p=0,0394	1,67 [1,02; 2,74] p=0,0413	25,50% [2,20%; 48,80%] p=0,0318

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	38/59 (64,4%)	11/49 (22,4%)	6,25 [2,65; 14,73] p<0,0001	2,87 [1,65; 4,99] p=0,0002	42,00% [25,10%; 58,90%] p<0,0001
Südamerika	19/25 (76,0%)	8/27 (29,6%)	7,52 [2,19; 25,85] p=0,0009	2,57 [1,38; 4,78] p=0,0030	46,40% [22,40%; 70,40%] p=0,0002
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5948					
≤ Median	39/63 (61,9%)	16/53 (30,2%)	3,76 [1,73; 8,17] p=0,0007	2,05 [1,30; 3,23] p=0,0019	31,70% [14,50%; 48,90%] p=0,0003
> Median	37/51 (72,5%)	17/60 (28,3%)	6,68 [2,91; 15,37] p<0,0001	2,56 [1,66; 3,96] p<0,0001	44,20% [27,50%; 60,90%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4697					
AD Mono	30/45 (66,7%)	15/43 (34,9%)	3,73 [1,55; 9,02] p=0,0030	1,91 [1,21; 3,02] p=0,0055	31,80% [12,00%; 51,60%] p=0,0017
AD plus Augmentationstherapie	46/69 (66,7%)	18/70 (25,7%)	5,78 [2,78; 12,03] p<0,0001	2,59 [1,68; 3,99] p<0,0001	41,00% [25,80%; 56,10%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9758					
ja	50/78 (64,1%)	20/72 (27,8%)	4,64 [2,32; 9,28] p<0,0001	2,31 [1,53; 3,47] p<0,0001	36,30% [21,50%; 51,20%] p<0,0001
nein	26/36 (72,2%)	13/41 (31,7%)	5,60 [2,10; 14,95] p=0,0004	2,28 [1,39; 3,73] p=0,0011	40,50% [20,10%; 60,90%] p=0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5414					
ja	22/36 (61,1%)	8/24 (33,3%)	3,14 [1,07; 9,27] p=0,0366	1,83 [0,98; 3,42] p=0,0565	27,80% [3,10%; 52,50%] p=0,0274
nein	54/78 (69,2%)	25/89 (28,1%)	5,76 [2,96; 11,22] p<0,0001	2,46 [1,71; 3,55] p<0,0001	41,10% [27,30%; 55,00%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-535: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/114 (1,8%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-536: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	77/114 (67,5%)	36/113 (31,9%)	4,45 [2,55; 7,77] p<0,0001	2,12 [1,57; 2,86] p<0,0001	35,70% [23,50%; 47,80%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0737					
männlich	26/45 (57,8%)	19/46 (41,3%)	1,94 [0,85; 4,47] p=0,1730	1,40 [0,91; 2,14] p=0,1221	16,50% [-3,80%; 36,70%] p=0,1111
weiblich	51/69 (73,9%)	17/67 (25,4%)	8,33 [3,86; 17,98] p<0,0001	2,91 [1,89; 4,50] p<0,0001	48,50% [33,80%; 63,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8446					
18-34 Jahre	28/37 (75,7%)	15/40 (37,5%)	5,19 [1,93; 13,91] p=0,0015	2,02 [1,30; 3,13] p=0,0018	38,20% [17,80%; 58,60%] p=0,0002
35-54 Jahre	37/59 (62,7%)	13/51 (25,5%)	4,92 [2,16; 11,18] p=0,0002	2,46 [1,48; 4,09] p=0,0005	37,20% [20,00%; 54,40%] p<0,0001
55+ Jahre	12/18 (66,7%)	8/22 (36,4%)	3,50 [0,94; 12,97] p=0,1110	1,83 [0,96; 3,48] p=0,0643	30,30% [0,70%; 59,90%] p=0,0451
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,6979					
Nordamerika	19/30 (63,3%)	14/37 (37,8%)	2,84 [1,05; 7,69] p=0,0665	1,67 [1,02; 2,74] p=0,0413	25,50% [2,20%; 48,80%] p=0,0318

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	38/59 (64,4%)	13/49 (26,5%)	5,01 [2,19; 11,47] p=0,0002	2,43 [1,47; 4,01] p=0,0005	37,90% [20,50%; 55,30%] p<0,0001
Südamerika	20/25 (80,0%)	9/27 (33,3%)	8,00 [2,26; 28,35] p=0,0016	2,40 [1,36; 4,24] p=0,0025	46,70% [23,00%; 70,40%] p=0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7179					
≤ Median	40/63 (63,5%)	17/53 (32,1%)	3,68 [1,70; 7,97] p=0,0013	1,98 [1,28; 3,06] p=0,0021	31,40% [14,10%; 48,70%] p=0,0004
> Median	37/51 (72,5%)	19/60 (31,7%)	5,70 [2,51; 12,96] p<0,0001	2,29 [1,52; 3,45] p<0,0001	40,90% [23,90%; 57,90%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,5713					
AD Mono	31/45 (68,9%)	16/43 (37,2%)	3,74 [1,54; 9,04] p=0,0054	1,85 [1,20; 2,86] p=0,0055	31,70% [11,90%; 51,50%] p=0,0017
AD plus Augmentationstherapie	46/69 (66,7%)	20/70 (28,6%)	5,00 [2,43; 10,28] p<0,0001	2,33 [1,55; 3,50] p<0,0001	38,10% [22,70%; 53,40%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9778					
ja	51/78 (65,4%)	22/72 (30,6%)	4,29 [2,16; 8,52] p<0,0001	2,14 [1,46; 3,14] p=0,0001	34,80% [19,80%; 49,80%] p<0,0001
nein	26/36 (72,2%)	14/41 (34,1%)	5,01 [1,89; 13,28] p=0,0017	2,12 [1,32; 3,39] p=0,0018	38,10% [17,50%; 58,70%] p=0,0003

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5284					
ja	23/36 (63,9%)	9/24 (37,5%)	2,95 [1,01; 8,60] p=0,0808	1,70 [0,96; 3,02] p=0,0679	26,40% [1,50%; 51,30%] p=0,0380
nein	54/78 (69,2%)	27/89 (30,3%)	5,17 [2,67; 10,00] p<0,0001	2,28 [1,61; 3,23] p<0,0001	38,90% [24,90%; 52,90%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-537: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/114 (1,8%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80% [-0,70%; 4,20%] p=0,1536
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-538: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotential RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/89 (6,7%)	7/94 (7,4%)	0,90 [0,29; 2,78] p=1,0000	0,91 [0,32; 2,59] p=0,8528	-0,70% [-8,10%; 6,70%] p=0,8525
UE von besonderem Interesse - vermutetes Missbrauchspotential - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8965					
ja	5/60 (8,3%)	6/63 (9,5%)	0,86 [0,25; 2,99] p=1,0000	0,88 [0,28; 2,72] p=0,8173	-1,20% [-11,30%; 8,90%] p=0,8168
nein	1/29 (3,4%)	1/31 (3,2%)	1,07 [0,06; 17,96] p=1,0000	1,07 [0,07; 16,31] p=0,9617	0,20% [-8,90%; 9,30%] p=0,9618
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-539: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/114 (7,9%)	4/113 (3,5%)	2,34 [0,70; 7,82] p=0,1589	2,23 [0,71; 7,03] p=0,1711	4,40% [-1,70%; 10,40%] p=0,1555

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-540: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-541: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/114 (9,6%)	4/113 (3,5%)	2,91 [0,90; 9,43] p=0,1101	2,73 [0,89; 8,31] p=0,0778	6,10% [-0,30%; 12,50%] p=0,0614
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-542: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Anhang 4-J Tabelle 4-543: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhter Blutdruck RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhter Blutdruck - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/89 (2,2%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20% [-0,80%; 5,30%] p=0,1526
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-544: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhte Herzfrequenz - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/114 (1,8%)	2/113 (1,8%)	0,99 [0,14; 7,16] p=0,9929	0,99 [0,14; 6,92] p=0,9929	0,00% [-3,40%; 3,40%] p=0,9929

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-545: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – erhöhte Herzfrequenz RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - erhöhte Herzfrequenz - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/114 (1,8%)	3/113 (2,7%)	0,65 [0,11; 3,99] p=0,9917	0,66 [0,11; 3,88] p=0,6464	-0,90% [-4,70%; 2,90%] p=0,6441

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-546: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25)
Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - kardiovaskuläre Sicherheit - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/114 (0,9%)	2/113 (1,8%)	0,49 [0,04; 5,49] p=0,5568	0,50 [0,05; 5,39] p=0,5642	-0,90% [-3,90%; 2,10%] p=0,5562
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-547: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90)
Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - kardiovaskuläre Sicherheit - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/114 (1,8%)	3/113 (2,7%)	0,65 [0,11; 3,99] p=0,9917	0,66 [0,11; 3,88] p=0,6464	-0,90% [-4,70%; 2,90%] p=0,6441

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-548: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – kardiovaskuläre Sicherheit RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90)
Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - kardiovaskuläre Sicherheit - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/89 (1,1%)	1/94 (1,1%)	1,06 [0,07; 17,16] p=1,0000	1,06 [0,07; 16,63] p=0,9690	0,10% [-3,00%; 3,10%] p=0,9690

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-549: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/114 (54,4%)	22/113 (19,5%)	4,93 [2,72; 8,93] p<0,0001	2,79 [1,85; 4,21] p<0,0001	34,90% [23,20%; 46,60%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5300					
männlich	20/45 (44,4%)	9/46 (19,6%)	3,29 [1,29; 8,39] p=0,0113	2,27 [1,16; 4,44] p=0,0165	24,90% [6,40%; 43,40%] p=0,0084
weiblich	42/69 (60,9%)	13/67 (19,4%)	6,46 [2,98; 14,02] p<0,0001	3,14 [1,86; 5,29] p<0,0001	41,50% [26,60%; 56,40%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9266					
18-34 Jahre	21/37 (56,8%)	9/40 (22,5%)	4,52 [1,69; 12,13] p=0,0022	2,52 [1,33; 4,79] p=0,0046	34,30% [13,70%; 54,80%] p=0,0011
35-54 Jahre	29/59 (49,2%)	8/51 (15,7%)	5,20 [2,09; 12,92] p=0,0002	3,13 [1,58; 6,23] p=0,0011	33,50% [17,30%; 49,70%] p<0,0001
55+ Jahre	12/18 (66,7%)	5/22 (22,7%)	6,80 [1,68; 27,52] p=0,0058	2,93 [1,27; 6,77] p=0,0117	43,90% [16,00%; 71,90%] p=0,0021
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2073					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nordamerika	14/30 (46,7%)	11/37 (29,7%)	2,07 [0,76; 5,65] p=0,1571	1,57 [0,84; 2,94] p=0,1580	16,90% [-6,20%; 40,10%] p=0,1515
Europa	33/59 (55,9%)	7/49 (14,3%)	7,62 [2,94; 19,71] p<0,0001	3,92 [1,90; 8,06] p=0,0002	41,60% [25,60%; 57,70%] p<0,0001
Südamerika	15/25 (60,0%)	4/27 (14,8%)	8,63 [2,28; 32,60] p=0,0008	4,05 [1,55; 10,57] p=0,0043	45,20% [21,80%; 68,60%] p=0,0002
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5693					
≤ Median	32/63 (50,8%)	8/53 (15,1%)	5,81 [2,36; 14,28] p<0,0001	3,37 [1,70; 6,66] p=0,0005	35,70% [20,00%; 51,40%] p<0,0001
> Median	30/51 (58,8%)	14/60 (23,3%)	4,69 [2,07; 10,63] p=0,0001	2,52 [1,51; 4,21] p=0,0004	35,50% [18,30%; 52,70%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,8498					
AD Mono	22/45 (48,9%)	8/43 (18,6%)	4,18 [1,59; 10,99] p=0,0029	2,63 [1,31; 5,25] p=0,0063	30,30% [11,60%; 49,00%] p=0,0015
AD plus Augmentationstherapie	40/69 (58,0%)	14/70 (20,0%)	5,52 [2,59; 11,75] p<0,0001	2,90 [1,74; 4,83] p<0,0001	38,00% [23,00%; 52,90%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4747					
ja	40/78 (51,3%)	15/72 (20,8%)	4,00 [1,94; 8,23] p=0,0001	2,46 [1,49; 4,06] p=0,0004	30,40% [15,90%; 45,00%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	22/36 (61,1%)	7/41 (17,1%)	7,63 [2,66; 21,90] p<0,0001	3,58 [1,74; 7,38] p=0,0005	44,00% [24,40%; 63,70%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,4254					
ja	18/36 (50,0%)	6/24 (25,0%)	3,00 [0,97; 9,30] p=0,0548	2,00 [0,93; 4,30] p=0,0762	25,00% [1,20%; 48,80%] p=0,0396
nein	44/78 (56,4%)	16/89 (18,0%)	5,90 [2,93; 11,92] p<0,0001	3,14 [1,93; 5,10] p<0,0001	38,40% [24,80%; 52,00%] p<0,0001
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-550: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-551: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	62/114 (54,4%)	24/113 (21,2%)	4,42 [2,47; 7,91] p<0,0001	2,56 [1,73; 3,79] p<0,0001	33,10% [21,30%; 45,00%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4764					
männlich	20/45 (44,4%)	10/46 (21,7%)	2,88 [1,15; 7,19] p=0,0367	2,04 [1,08; 3,87] p=0,0281	22,70% [3,90%; 41,50%] p=0,0178
weiblich	42/69 (60,9%)	14/67 (20,9%)	5,89 [2,75; 12,62] p<0,0001	2,91 [1,76; 4,82] p<0,0001	40,00% [24,90%; 55,10%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9735					
18-34 Jahre	21/37 (56,8%)	9/40 (22,5%)	4,52 [1,69; 12,13] p=0,0041	2,52 [1,33; 4,79] p=0,0046	34,30% [13,70%; 54,80%] p=0,0011
35-54 Jahre	29/59 (49,2%)	9/51 (17,6%)	4,51 [1,87; 10,90] p=0,0009	2,79 [1,46; 5,32] p=0,0019	31,50% [15,00%; 48,00%] p=0,0002
55+ Jahre	12/18 (66,7%)	6/22 (27,3%)	5,33 [1,37; 20,71] p=0,0288	2,44 [1,15; 5,21] p=0,0206	39,40% [10,70%; 68,00%] p=0,0070
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3051					
Nordamerika	14/30 (46,7%)	11/37 (29,7%)	2,07 [0,76; 5,65] p=0,2415	1,57 [0,84; 2,94] p=0,1580	16,90% [-6,20%; 40,10%] p=0,1515

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	33/59 (55,9%)	9/49 (18,4%)	5,64 [2,32; 13,70] p=0,0001	3,05 [1,62; 5,73] p=0,0006	37,60% [20,90%; 54,20%] p<0,0001
Südamerika	15/25 (60,0%)	4/27 (14,8%)	8,63 [2,28; 32,60] p=0,0017	4,05 [1,55; 10,57] p=0,0043	45,20% [21,80%; 68,60%] p=0,0002
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3948					
≤ Median	32/63 (50,8%)	8/53 (15,1%)	5,81 [2,36; 14,28] p<0,0001	3,37 [1,70; 6,66] p=0,0005	35,70% [20,00%; 51,40%] p<0,0001
> Median	30/51 (58,8%)	16/60 (26,7%)	3,93 [1,77; 8,73] p=0,0011	2,21 [1,37; 3,56] p=0,0012	32,20% [14,60%; 49,70%] p=0,0003
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9443					
AD Mono	22/45 (48,9%)	8/43 (18,6%)	4,18 [1,59; 10,99] p=0,0051	2,63 [1,31; 5,25] p=0,0063	30,30% [11,60%; 49,00%] p=0,0015
AD plus Augmentationstherapie	40/69 (58,0%)	16/70 (22,9%)	4,66 [2,23; 9,71] p<0,0001	2,54 [1,58; 4,08] p=0,0001	35,10% [19,90%; 50,40%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5448					
ja	40/78 (51,3%)	16/72 (22,2%)	3,68 [1,81; 7,50] p=0,0004	2,31 [1,42; 3,74] p=0,0007	29,10% [14,40%; 43,70%] p=0,0001
nein	22/36 (61,1%)	8/41 (19,5%)	6,48 [2,33; 18,02] p=0,0004	3,13 [1,60; 6,15] p=0,0009	41,60% [21,60%; 61,60%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5499					
ja	18/36 (50,0%)	6/24 (25,0%)	3,00 [0,97; 9,30] p=0,0930	2,00 [0,93; 4,30] p=0,0762	25,00% [1,20%; 48,80%] p=0,0396
nein	44/78 (56,4%)	18/89 (20,2%)	5,10 [2,58; 10,12] p<0,0001	2,79 [1,77; 4,40] p<0,0001	36,20% [22,40%; 50,00%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-552: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/114 (0,9%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,80%; 2,60%] p=0,3152
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-553: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/89 (1,1%)	4/94 (4,3%)	0,26 [0,03; 2,33] p=0,4032	0,26 [0,03; 2,32] p=0,2295	-3,10% [-7,80%; 1,50%] p=0,1850
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Anhang 4-J Tabelle 4-554: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/114 (4,4%)	1/113 (0,9%)	5,14 [0,59; 44,69] p=0,1009	4,96 [0,59; 41,76] p=0,1410	3,50% [-0,60%; 7,60%] p=0,0972
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-555: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/114 (5,3%)	1/113 (0,9%)	6,22 [0,74; 52,54] p=0,1220	5,95 [0,73; 48,61] p=0,0962	4,40% [-0,10%; 8,80%] p=0,0537

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-556: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/89 (1,1%)	0/94 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [-1,10%; 3,30%] p=0,3146

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-557: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	22/114 (19,3%)	8/113 (7,1%)	3,14 [1,33; 7,39] p=0,0067	2,73 [1,27; 5,87] p=0,0103	12,20% [3,60%; 20,90%] p=0,0056
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8172					
männlich	7/45 (15,6%)	3/46 (6,5%)	2,64 [0,64; 10,94] p=0,1707	2,39 [0,66; 8,65] p=0,1861	9,00% [-3,70%; 21,80%] p=0,1655
weiblich	15/69 (21,7%)	5/67 (7,5%)	3,44 [1,17; 10,10] p=0,0192	2,91 [1,12; 7,57] p=0,0282	14,30% [2,70%; 25,90%] p=0,0158
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1121					
18-34 Jahre	6/37 (16,2%)	4/40 (10,0%)	1,74 [0,45; 6,74] p=0,4206	1,62 [0,50; 5,30] p=0,4234	6,20% [-8,90%; 21,30%] p=0,4192
35-54 Jahre	11/59 (18,6%)	4/51 (7,8%)	2,69 [0,80; 9,06] p=0,1013	2,38 [0,81; 7,01] p=0,1165	10,80% [-1,60%; 23,20%] p=0,0872
55+ Jahre	5/18 (27,8%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,80% [7,10%; 48,50%] p=0,0085
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8957					
Nordamerika	4/30 (13,3%)	2/37 (5,4%)	2,69 [0,46; 15,83] p=0,2620	2,47 [0,48; 12,56] p=0,2769	7,90% [-6,30%; 22,10%] p=0,2731
Europa	9/59 (15,3%)	2/49 (4,1%)	4,23 [0,87; 20,60] p=0,0571	3,74 [0,85; 16,49] p=0,0818	11,20% [0,50%; 21,90%] p=0,0410

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	9/25 (36,0%)	4/27 (14,8%)	3,23 [0,85; 12,35] p=0,0809	2,43 [0,85; 6,91] p=0,0957	21,20% [-1,90%; 44,30%] p=0,0722
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7361					
≤ Median	14/63 (22,2%)	5/53 (9,4%)	2,74 [0,92; 8,21] p=0,0649	2,36 [0,91; 6,11] p=0,0782	12,80% [-0,10%; 25,70%] p=0,0527
> Median	8/51 (15,7%)	3/60 (5,0%)	3,53 [0,89; 14,12] p=0,0616	3,14 [0,88; 11,21] p=0,0784	10,70% [-0,70%; 22,10%] p=0,0662
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,3297					
AD Mono	7/45 (15,6%)	4/43 (9,3%)	1,80 [0,49; 6,64] p=0,3780	1,67 [0,53; 5,31] p=0,3830	6,30% [-7,40%; 19,90%] p=0,3708
AD plus Augmentationstherapie	15/69 (21,7%)	4/70 (5,7%)	4,58 [1,44; 14,62] p=0,0061	3,80 [1,33; 10,89] p=0,0128	16,00% [4,90%; 27,20%] p=0,0048
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5507					
ja	15/78 (19,2%)	6/72 (8,3%)	2,62 [0,96; 7,17] p=0,0555	2,31 [0,95; 5,62] p=0,0658	10,90% [0,10%; 21,70%] p=0,0486
nein	7/36 (19,4%)	2/41 (4,9%)	4,71 [0,91; 24,35] p=0,0486	3,99 [0,88; 17,98] p=0,0720	14,60% [0,10%; 29,10%] p=0,0492
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9986					
ja	8/36 (22,2%)	2/24 (8,3%)	3,14 [0,61; 16,32] p=0,1608	2,67 [0,62; 11,49] p=0,1882	13,90% [-3,60%; 31,40%] p=0,1201

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
nein	14/78 (17,9%)	6/89 (6,7%)	3,03 [1,10; 8,31] p=0,0265	2,66 [1,08; 6,59] p=0,0343	11,20% [1,20%; 21,20%] p=0,0278

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-558: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/114 (24,6%)	20/113 (17,7%)	1,51 [0,79; 2,88] p=0,2697	1,39 [0,83; 2,31] p=0,2092	6,90% [-3,70%; 17,40%] p=0,2037
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6342					
männlich	9/45 (20,0%)	8/46 (17,4%)	1,19 [0,41; 3,41] p=0,9596	1,15 [0,49; 2,72] p=0,7498	2,60% [-13,40%; 18,60%] p=0,7496
weiblich	19/69 (27,5%)	12/67 (17,9%)	1,74 [0,77; 3,95] p=0,2568	1,54 [0,81; 2,92] p=0,1876	9,60% [-4,40%; 23,60%] p=0,1771
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,8508					
18-34 Jahre	10/37 (27,0%)	6/40 (15,0%)	2,10 [0,68; 6,50] p=0,3086	1,80 [0,73; 4,47] p=0,2038	12,00% [-6,10%; 30,10%] p=0,1925
35-54 Jahre	12/59 (20,3%)	8/51 (15,7%)	1,37 [0,51; 3,68] p=0,7049	1,30 [0,58; 2,92] p=0,5308	4,70% [-9,70%; 19,00%] p=0,5243
55+ Jahre	6/18 (33,3%)	6/22 (27,3%)	1,33 [0,34; 5,18] p=0,9411	1,22 [0,48; 3,14] p=0,6772	6,10% [-22,60%; 34,70%] p=0,6784
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,8205					
Nordamerika	5/30 (16,7%)	6/37 (16,2%)	1,03 [0,28; 3,79] p=1,0000	1,03 [0,35; 3,04] p=0,9605	0,50% [-17,40%; 18,30%] p=0,9606
Europa	12/59 (20,3%)	6/49 (12,2%)	1,83 [0,63; 5,30] p=0,3888	1,66 [0,67; 4,10] p=0,2711	8,10% [-5,70%; 21,90%] p=0,2494

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	11/25 (44,0%)	8/27 (29,6%)	1,87 [0,60; 5,85] p=0,4316	1,49 [0,72; 3,08] p=0,2886	14,40% [-11,60%; 40,40%] p=0,2784
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9916					
≤ Median	19/63 (30,2%)	12/53 (22,6%)	1,48 [0,64; 3,41] p=0,4848	1,33 [0,71; 2,48] p=0,3675	7,50% [-8,50%; 23,50%] p=0,3565
> Median	9/51 (17,6%)	8/60 (13,3%)	1,39 [0,49; 3,92] p=0,7131	1,32 [0,55; 3,18] p=0,5306	4,30% [-9,20%; 17,90%] p=0,5325
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,9628					
AD Mono	10/45 (22,2%)	7/43 (16,3%)	1,47 [0,50; 4,29] p=0,6647	1,37 [0,57; 3,26] p=0,4836	5,90% [-10,50%; 22,40%] p=0,4778
AD plus Augmentationstherapie	18/69 (26,1%)	13/70 (18,6%)	1,55 [0,69; 3,47] p=0,3897	1,40 [0,75; 2,64] p=0,2913	7,50% [-6,30%; 21,30%] p=0,2856
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6234					
ja	19/78 (24,4%)	14/72 (19,4%)	1,33 [0,61; 2,91] p=0,5982	1,25 [0,68; 2,31] p=0,4702	4,90% [-8,30%; 18,10%] p=0,4656
nein	9/36 (25,0%)	6/41 (14,6%)	1,94 [0,62; 6,13] p=0,3912	1,71 [0,67; 4,33] p=0,2595	10,40% [-7,40%; 28,20%] p=0,2539
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6595					
ja	10/36 (27,8%)	6/24 (25,0%)	1,15 [0,36; 3,74] p=1,0000	1,11 [0,47; 2,65] p=0,8125	2,80% [-19,90%; 25,50%] p=0,8103
nein	18/78 (23,1%)	14/89 (15,7%)	1,61 [0,74; 3,49] p=0,3142	1,47 [0,78; 2,75] p=0,2323	7,30% [-4,70%; 19,40%] p=0,2312

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-559: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	10/89 (11,2%)	13/94 (13,8%)	0,79 [0,33; 1,90] p=0,7613	0,81 [0,38; 1,76] p=0,5978	-2,60% [-12,20%; 7,00%] p=0,5956
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5329					
männlich	2/32 (6,3%)	5/41 (12,2%)	0,48 [0,09; 2,65] p=0,6605	0,51 [0,11; 2,47] p=0,4050	-5,90% [-19,00%; 7,10%] p=0,3724
weiblich	8/57 (14,0%)	8/53 (15,1%)	0,92 [0,32; 2,65] p=1,0000	0,93 [0,38; 2,30] p=0,8749	-1,10% [-14,30%; 12,10%] p=0,8750
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,1624					
18-34 Jahre	4/28 (14,3%)	2/31 (6,5%)	2,42 [0,41; 14,35] p=0,5746	2,21 [0,44; 11,17] p=0,3358	7,80% [-7,70%; 23,40%] p=0,3244
35-54 Jahre	5/45 (11,1%)	5/43 (11,6%)	0,95 [0,25; 3,54] p=1,0000	0,96 [0,30; 3,07] p=0,9391	-0,50% [-13,80%; 12,80%] p=0,9392
55+ Jahre	1/16 (6,3%)	6/20 (30,0%)	0,16 [0,02; 1,46] p=0,1672	0,21 [0,03; 1,56] p=0,1266	-23,80% [-47,10%; -0,40%] p=0,0460
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3203					
Nordamerika	1/22 (4,5%)	5/29 (17,2%)	0,23 [0,02; 2,12] p=0,3429	0,26 [0,03; 2,10] p=0,2078	-12,70% [-29,00%; 3,60%] p=0,1262
Europa	3/43 (7,0%)	4/41 (9,8%)	0,69 [0,15; 3,31] p=0,9460	0,72 [0,17; 3,00] p=0,6469	-2,80% [-14,60%; 9,10%] p=0,6458

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Südamerika	6/24 (25,0%)	4/24 (16,7%)	1,67 [0,40; 6,87] p=0,7238	1,50 [0,48; 4,65] p=0,4825	8,30% [-14,50%; 31,20%] p=0,4749
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2530					
≤ Median	9/52 (17,3%)	8/44 (18,2%)	0,94 [0,33; 2,69] p=1,0000	0,95 [0,40; 2,26] p=0,9110	-0,90% [-16,20%; 14,50%] p=0,9111
> Median	1/37 (2,7%)	5/50 (10,0%)	0,25 [0,03; 2,24] p=0,3734	0,27 [0,03; 2,22] p=0,2230	-7,30% [-17,10%; 2,50%] p=0,1453
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6348					
AD Mono	3/33 (9,1%)	3/37 (8,1%)	1,13 [0,21; 6,04] p=1,0000	1,12 [0,24; 5,18] p=0,8835	1,00% [-12,20%; 14,20%] p=0,8838
AD plus Augmentationstherapie	7/56 (12,5%)	10/57 (17,5%)	0,67 [0,24; 1,91] p=0,6278	0,71 [0,29; 1,74] p=0,4567	-5,00% [-18,20%; 8,10%] p=0,4517
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9839					
ja	7/60 (11,7%)	9/63 (14,3%)	0,79 [0,28; 2,28] p=0,8720	0,82 [0,32; 2,05] p=0,6669	-2,60% [-14,50%; 9,20%] p=0,6651
nein	3/29 (10,3%)	4/31 (12,9%)	0,78 [0,16; 3,82] p=1,0000	0,80 [0,20; 3,28] p=0,7585	-2,60% [-18,70%; 13,60%] p=0,7568
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9063					
ja	4/30 (13,3%)	4/22 (18,2%)	0,69 [0,15; 3,14] p=0,9176	0,73 [0,21; 2,62] p=0,6327	-4,80% [-25,00%; 15,30%] p=0,6379

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
nein	6/59 (10,2%)	9/72 (12,5%)	0,79 [0,26; 2,37] p=0,8940	0,81 [0,31; 2,15] p=0,6780	-2,30% [-13,20%; 8,50%] p=0,6739

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-560: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	88/114 (77,2%)	44/113 (38,9%)	5,31 [2,98; 9,46] p<0,0001	1,98 [1,54; 2,55] p<0,0001	38,30% [26,40%; 50,10%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9047					
männlich	32/45 (71,1%)	17/46 (37,0%)	4,20 [1,74; 10,12] p=0,0012	1,92 [1,26; 2,93] p=0,0023	34,20% [14,90%; 53,40%] p=0,0005
weiblich	56/69 (81,2%)	27/67 (40,3%)	6,38 [2,94; 13,87] p<0,0001	2,01 [1,47; 2,75] p<0,0001	40,90% [25,90%; 55,80%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,5475					
18-34 Jahre	29/37 (78,4%)	20/40 (50,0%)	3,63 [1,34; 9,84] p=0,0102	1,57 [1,10; 2,23] p=0,0126	28,40% [8,00%; 48,80%] p=0,0064
35-54 Jahre	44/59 (74,6%)	17/51 (33,3%)	5,87 [2,57; 13,40] p<0,0001	2,24 [1,48; 3,39] p=0,0001	41,20% [24,20%; 58,30%] p<0,0001
55+ Jahre	15/18 (83,3%)	7/22 (31,8%)	10,71 [2,32; 49,49] p=0,0013	2,62 [1,37; 5,00] p=0,0035	51,50% [25,50%; 77,50%] p=0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,3427					
Nordamerika	20/30 (66,7%)	16/37 (43,2%)	2,63 [0,97; 7,13] p=0,0577	1,54 [0,99; 2,41] p=0,0580	23,40% [0,20%; 46,60%] p=0,0481

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	49/59 (83,1%)	15/49 (30,6%)	11,11 [4,46; 27,65] p<0,0001	2,71 [1,75; 4,20] p<0,0001	52,40% [36,40%; 68,50%] p<0,0001
Südamerika	19/25 (76,0%)	13/27 (48,1%)	3,41 [1,04; 11,19] p=0,0411	1,58 [1,01; 2,47] p=0,0464	27,90% [2,60%; 53,10%] p=0,0303
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6784					
≤ Median	46/63 (73,0%)	21/53 (39,6%)	4,12 [1,89; 9,02] p=0,0003	1,84 [1,28; 2,65] p=0,0010	33,40% [16,30%; 50,50%] p=0,0001
> Median	42/51 (82,4%)	23/60 (38,3%)	7,51 [3,09; 18,25] p<0,0001	2,15 [1,52; 3,03] p<0,0001	44,00% [27,90%; 60,20%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,4336					
AD Mono	35/45 (77,8%)	20/43 (46,5%)	4,03 [1,60; 10,14] p=0,0026	1,67 [1,17; 2,39] p=0,0047	31,30% [12,00%; 50,50%] p=0,0014
AD plus Augmentationstherapie	53/69 (76,8%)	24/70 (34,3%)	6,35 [3,01; 13,38] p<0,0001	2,24 [1,58; 3,18] p<0,0001	42,50% [27,60%; 57,50%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8777					
ja	59/78 (75,6%)	28/72 (38,9%)	4,88 [2,42; 9,84] p<0,0001	1,95 [1,42; 2,67] p<0,0001	36,80% [22,00%; 51,50%] p<0,0001
nein	29/36 (80,6%)	16/41 (39,0%)	6,47 [2,30; 18,26] p=0,0002	2,06 [1,36; 3,13] p=0,0006	41,50% [21,80%; 61,30%] p<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6725					
ja	26/36 (72,2%)	10/24 (41,7%)	3,64 [1,22; 10,84] p=0,0189	1,73 [1,04; 2,90] p=0,0363	30,60% [6,00%; 55,10%] p=0,0147
nein	62/78 (79,5%)	34/89 (38,2%)	6,27 [3,12; 12,58] p<0,0001	2,08 [1,56; 2,77] p<0,0001	41,30% [27,80%; 54,80%] p<0,0001
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-561: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/114 (4,4%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [0,60%; 8,10%] p=0,0222
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-562: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	89/114 (78,1%)	50/113 (44,2%)	4,49 [2,52; 8,00] p<0,0001	1,76 [1,40; 2,22] p<0,0001	33,80% [21,90%; 45,70%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6685					
männlich	33/45 (73,3%)	21/46 (45,7%)	3,27 [1,36; 7,89] p=0,0128	1,61 [1,12; 2,31] p=0,0101	27,70% [8,30%; 47,00%] p=0,0050
weiblich	56/69 (81,2%)	29/67 (43,3%)	5,64 [2,61; 12,23] p<0,0001	1,88 [1,39; 2,52] p<0,0001	37,90% [22,80%; 52,90%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9188					
18-34 Jahre	30/37 (81,1%)	20/40 (50,0%)	4,29 [1,53; 12,01] p=0,0081	1,62 [1,15; 2,29] p=0,0063	31,10% [11,10%; 51,10%] p=0,0023
35-54 Jahre	44/59 (74,6%)	20/51 (39,2%)	4,55 [2,02; 10,24] p=0,0003	1,90 [1,31; 2,76] p=0,0007	35,40% [18,00%; 52,80%] p<0,0001
55+ Jahre	15/18 (83,3%)	10/22 (45,5%)	6,00 [1,34; 26,81] p=0,0303	1,83 [1,11; 3,03] p=0,0180	37,90% [10,90%; 64,90%] p=0,0060
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,7404					
Nordamerika	20/30 (66,7%)	16/37 (43,2%)	2,63 [0,97; 7,13] p=0,0948	1,54 [0,99; 2,41] p=0,0580	23,40% [0,20%; 46,60%] p=0,0481

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	49/59 (83,1%)	20/49 (40,8%)	7,11 [2,93; 17,25] p<0,0001	2,03 [1,42; 2,91] p<0,0001	42,20% [25,50%; 59,00%] p<0,0001
Südamerika	20/25 (80,0%)	14/27 (51,9%)	3,71 [1,08; 12,80] p=0,0639	1,54 [1,02; 2,33] p=0,0396	28,10% [3,60%; 52,70%] p=0,0244
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6867					
≤ Median	47/63 (74,6%)	24/53 (45,3%)	3,55 [1,62; 7,77] p=0,0023	1,65 [1,19; 2,29] p=0,0029	29,30% [12,10%; 46,50%] p=0,0008
> Median	42/51 (82,4%)	26/60 (43,3%)	6,10 [2,52; 14,75] p<0,0001	1,90 [1,39; 2,61] p<0,0001	39,00% [22,70%; 55,30%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,6352					
AD Mono	35/45 (77,8%)	21/43 (48,8%)	3,67 [1,46; 9,23] p=0,0089	1,59 [1,13; 2,25] p=0,0079	28,90% [9,70%; 48,20%] p=0,0032
AD plus Augmentationstherapie	54/69 (78,3%)	29/70 (41,4%)	5,09 [2,42; 10,71] p<0,0001	1,89 [1,39; 2,56] p<0,0001	36,80% [21,70%; 51,90%] p<0,0001
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8750					
ja	60/78 (76,9%)	32/72 (44,4%)	4,17 [2,06; 8,41] p<0,0001	1,73 [1,30; 2,30] p=0,0002	32,50% [17,70%; 47,30%] p<0,0001
nein	29/36 (80,6%)	18/41 (43,9%)	5,29 [1,89; 14,83] p=0,0019	1,83 [1,25; 2,69] p=0,0018	36,70% [16,70%; 56,60%] p=0,0003

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7062					
ja	26/36 (72,2%)	11/24 (45,8%)	3,07 [1,04; 9,09] p=0,0740	1,58 [0,98; 2,55] p=0,0632	26,40% [1,70%; 51,10%] p=0,0365
nein	63/78 (80,8%)	39/89 (43,8%)	5,38 [2,67; 10,86] p<0,0001	1,84 [1,42; 2,39] p<0,0001	36,90% [23,40%; 50,50%] p<0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-563: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/114 (4,4%)	0/113 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40% [0,60%; 8,10%] p=0,0222
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-564: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – zu erwartende dosisbezogene UE RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/89 (13,5%)	14/94 (14,9%)	0,89 [0,39; 2,05] p=0,9523	0,91 [0,44; 1,85] p=0,7849	-1,40% [-11,50%; 8,70%] p=0,7844
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3528					
männlich	3/32 (9,4%)	7/41 (17,1%)	0,50 [0,12; 2,12] p=0,5512	0,55 [0,15; 1,96] p=0,3553	-7,70% [-23,00%; 7,60%] p=0,3246
weiblich	9/57 (15,8%)	7/53 (13,2%)	1,23 [0,42; 3,58] p=0,9122	1,20 [0,48; 2,98] p=0,7019	2,60% [-10,60%; 15,70%] p=0,7002
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,0812					
18-34 Jahre	5/28 (17,9%)	1/31 (3,2%)	6,52 [0,71; 59,73] p=0,1520	5,54 [0,69; 44,55] p=0,1078	14,60% [-0,90%; 30,10%] p=0,0641
35-54 Jahre	5/45 (11,1%)	7/43 (16,3%)	0,64 [0,19; 2,21] p=0,6929	0,68 [0,23; 1,99] p=0,4837	-5,20% [-19,50%; 9,20%] p=0,4804
55+ Jahre	2/16 (12,5%)	6/20 (30,0%)	0,33 [0,06; 1,94] p=0,3977	0,42 [0,10; 1,79] p=0,2396	-17,50% [-43,30%; 8,30%] p=0,1838
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,2729					
Nordamerika	2/22 (9,1%)	3/29 (10,3%)	0,87 [0,13; 5,69] p=1,0000	0,88 [0,16; 4,82] p=0,8817	-1,30% [-17,60%; 15,10%] p=0,8805

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Europa	3/43 (7,0%)	7/41 (17,1%)	0,36 [0,09; 1,52] p=0,2752	0,41 [0,11; 1,47] p=0,1716	-10,10% [-23,90%; 3,70%] p=0,1518
Südamerika	7/24 (29,2%)	4/24 (16,7%)	2,06 [0,51; 8,25] p=0,4936	1,75 [0,59; 5,21] p=0,3145	12,50% [-11,00%; 36,00%] p=0,2975
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1071					
≤ Median	10/52 (19,2%)	6/44 (13,6%)	1,51 [0,50; 4,54] p=0,6511	1,41 [0,56; 3,57] p=0,4683	5,60% [-9,20%; 20,30%] p=0,4572
> Median	2/37 (5,4%)	8/50 (16,0%)	0,30 [0,06; 1,51] p=0,2302	0,34 [0,08; 1,50] p=0,1535	-10,60% [-23,10%; 1,90%] p=0,0968
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,7072					
AD Mono	4/33 (12,1%)	4/37 (10,8%)	1,14 [0,26; 4,96] p=1,0000	1,12 [0,30; 4,13] p=0,8635	1,30% [-13,70%; 16,30%] p=0,8638
AD plus Augmentationstherapie	8/56 (14,3%)	10/57 (17,5%)	0,78 [0,28; 2,16] p=0,8299	0,81 [0,35; 1,91] p=0,6370	-3,30% [-16,70%; 10,20%] p=0,6355
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4707					
ja	7/60 (11,7%)	10/63 (15,9%)	0,70 [0,25; 1,98] p=0,6806	0,74 [0,30; 1,81] p=0,5020	-4,20% [-16,30%; 7,90%] p=0,4971
nein	5/29 (17,2%)	4/31 (12,9%)	1,41 [0,34; 5,85] p=0,9119	1,34 [0,40; 4,50] p=0,6397	4,30% [-13,80%; 22,50%] p=0,6389

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - zu erwartende dosisbezogene UE - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,7409					
ja	3/30 (10,0%)	3/22 (13,6%)	0,70 [0,13; 3,87] p=1,0000	0,73 [0,16; 3,30] p=0,6858	-3,60% [-21,50%; 14,30%] p=0,6907
nein	9/59 (15,3%)	11/72 (15,3%)	1,00 [0,38; 2,60] p=1,0000	1,00 [0,44; 2,25] p=0,9970	0,00% [-12,40%; 12,40%] p=0,9970
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-565: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	10/114 (8,8%)	10/113 (8,8%)	0,99 [0,40; 2,48] p=0,9836	0,99 [0,43; 2,29] p=0,9835	-0,10% [-7,50%; 7,30%] p=0,9835
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3307					
männlich	5/45 (11,1%)	3/46 (6,5%)	1,79 [0,40; 7,99] p=0,4421	1,70 [0,43; 6,71] p=0,4463	4,60% [-7,00%; 16,20%] p=0,4392
weiblich	5/69 (7,2%)	7/67 (10,4%)	0,67 [0,20; 2,22] p=0,5121	0,69 [0,23; 2,08] p=0,5134	-3,20% [-12,70%; 6,30%] p=0,5108
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2916					
18-34 Jahre	4/37 (10,8%)	7/40 (17,5%)	0,57 [0,15; 2,14] p=0,4051	0,62 [0,20; 1,94] p=0,4093	-6,70% [-22,10%; 8,80%] p=0,3962
35-54 Jahre	5/59 (8,5%)	3/51 (5,9%)	1,48 [0,34; 6,53] p=0,6033	1,44 [0,36; 5,73] p=0,6044	2,60% [-7,00%; 12,20%] p=0,5967
55+ Jahre	1/18 (5,6%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60% [-5,00%; 16,10%] p=0,3035
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,0432					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nordamerika	1/30 (3,3%)	6/37 (16,2%)	0,18 [0,02; 1,57] p=0,0889	0,21 [0,03; 1,62] p=0,1325	-12,90% [-26,40%; 0,60%] p=0,0615
Europa	7/59 (11,9%)	4/49 (8,2%)	1,51 [0,42; 5,51] p=0,5286	1,45 [0,45; 4,68] p=0,5306	3,70% [-7,60%; 15,00%] p=0,5195
Südamerika	2/25 (8,0%)	0/27 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00% [-2,60%; 18,60%] p=0,1404
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0836					
≤ Median	3/63 (4,8%)	6/53 (11,3%)	0,39 [0,09; 1,65] p=0,1903	0,42 [0,11; 1,60] p=0,2042	-6,60% [-16,60%; 3,50%] p=0,1995
> Median	7/51 (13,7%)	4/60 (6,7%)	2,23 [0,61; 8,09] p=0,2169	2,06 [0,64; 6,64] p=0,2265	7,10% [-4,30%; 18,40%] p=0,2232
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0601					
AD Mono	3/45 (6,7%)	7/43 (16,3%)	0,37 [0,09; 1,53] p=0,1579	0,41 [0,11; 1,48] p=0,1737	-9,60% [-22,80%; 3,60%] p=0,1542
AD plus Augmentationstherapie	7/69 (10,1%)	3/70 (4,3%)	2,52 [0,62; 10,18] p=0,1829	2,37 [0,64; 8,78] p=0,1977	5,90% [-2,70%; 14,40%] p=0,1797
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8058					
ja	7/78 (9,0%)	6/72 (8,3%)	1,08 [0,35; 3,39] p=0,8895	1,08 [0,38; 3,05] p=0,8892	0,60% [-8,40%; 9,60%] p=0,8890

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	3/36 (8,3%)	4/41 (9,8%)	0,84 [0,18; 4,04] p=0,8296	0,85 [0,20; 3,56] p=0,8288	-1,40% [-14,20%; 11,40%] p=0,8276
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5827					
ja	3/36 (8,3%)	3/24 (12,5%)	0,64 [0,12; 3,45] p=0,6012	0,67 [0,15; 3,03] p=0,5998	-4,20% [-20,20%; 11,90%] p=0,6102
nein	7/78 (9,0%)	7/89 (7,9%)	1,15 [0,39; 3,45] p=0,7970	1,14 [0,42; 3,11] p=0,7965	1,10% [-7,30%; 9,60%] p=0,7971

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-566: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) Schwerwiegende UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/114 (3,5%)	4/113 (3,5%)	0,99 [0,24; 4,06] p=0,9899	0,99 [0,25; 3,87] p=0,9899	0,00% [-4,80%; 4,80%] p=0,9899
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-567: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Behandlungsphase (bis Tag 25) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,3152	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-568: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/114 (14,0%)	17/113 (15,0%)	0,92 [0,44; 1,93] p=0,9780	0,93 [0,50; 1,75] p=0,8293	-1,00% [-10,20%; 8,20%] p=0,8292
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8596					
männlich	5/45 (11,1%)	6/46 (13,0%)	0,83 [0,24; 2,95] p=1,0000	0,85 [0,28; 2,59] p=0,7777	-1,90% [-15,30%; 11,40%] p=0,7771
weiblich	11/69 (15,9%)	11/67 (16,4%)	0,97 [0,39; 2,41] p=1,0000	0,97 [0,45; 2,09] p=0,9399	-0,50% [-12,90%; 11,90%] p=0,9399
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,2588					
18-34 Jahre	6/37 (16,2%)	11/40 (27,5%)	0,51 [0,17; 1,56] p=0,3594	0,59 [0,24; 1,43] p=0,2440	-11,30% [-29,50%; 7,00%] p=0,2252
35-54 Jahre	7/59 (11,9%)	5/51 (9,8%)	1,24 [0,37; 4,17] p=0,9739	1,21 [0,41; 3,58] p=0,7303	2,10% [-9,50%; 13,70%] p=0,7279
55+ Jahre	3/18 (16,7%)	1/22 (4,5%)	4,20 [0,40; 44,40] p=0,4598	3,67 [0,42; 32,30] p=0,2418	12,10% [-7,20%; 31,40%] p=0,2181
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,1343					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Nordamerika	3/30 (10,0%)	10/37 (27,0%)	0,30 [0,07; 1,21] p=0,1455	0,37 [0,11; 1,22] p=0,1035	-17,00% [-34,90%; 0,90%] p=0,0621
Europa	9/59 (15,3%)	5/49 (10,2%)	1,58 [0,49; 5,08] p=0,6291	1,49 [0,54; 4,17] p=0,4422	5,10% [-7,40%; 17,50%] p=0,4281
Südamerika	4/25 (16,0%)	2/27 (7,4%)	2,38 [0,40; 14,31] p=0,5945	2,16 [0,43; 10,78] p=0,3478	8,60% [-8,80%; 26,00%] p=0,3342
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3128					
≤ Median	7/63 (11,1%)	9/53 (17,0%)	0,61 [0,21; 1,77] p=0,5191	0,65 [0,26; 1,64] p=0,3650	-5,90% [-18,60%; 6,90%] p=0,3666
> Median	9/51 (17,6%)	8/60 (13,3%)	1,39 [0,49; 3,92] p=0,7131	1,32 [0,55; 3,18] p=0,5306	4,30% [-9,20%; 17,90%] p=0,5325
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0049					
AD Mono	3/45 (6,7%)	11/43 (25,6%)	0,21 [0,05; 0,81] p=0,0306	0,26 [0,08; 0,87] p=0,0289	-18,90% [-33,90%; -4,00%] p=0,0131
AD plus Augmentationstherapie	13/69 (18,8%)	6/70 (8,6%)	2,48 [0,88; 6,95] p=0,1283	2,20 [0,89; 5,45] p=0,0893	10,30% [-1,10%; 21,60%] p=0,0754
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7212					
ja	12/78 (15,4%)	13/72 (18,1%)	0,83 [0,35; 1,95] p=0,8254	0,85 [0,42; 1,74] p=0,6613	-2,70% [-14,60%; 9,30%] p=0,6616

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
nein	4/36 (11,1%)	4/41 (9,8%)	1,16 [0,27; 5,00] p=1,0000	1,14 [0,31; 4,23] p=0,8459	1,40% [-12,40%; 15,10%] p=0,8464
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90) , Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,5406					
ja	7/36 (19,4%)	7/24 (29,2%)	0,59 [0,18; 1,96] p=0,5707	0,67 [0,27; 1,66] p=0,3833	-9,70% [-32,00%; 12,60%] p=0,3931
nein	9/78 (11,5%)	10/89 (11,2%)	1,03 [0,40; 2,68] p=1,0000	1,03 [0,44; 2,40] p=0,9510	0,30% [-9,40%; 10,00%] p=0,9511
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-569: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) Schwerwiegende UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/114 (9,6%)	9/113 (8,0%)	1,23 [0,49; 3,10] p=0,8317	1,21 [0,52; 2,81] p=0,6550	1,70% [-5,70%; 9,10%] p=0,6541
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7560					
männlich	4/45 (8,9%)	4/46 (8,7%)	1,02 [0,24; 4,37] p=1,0000	1,02 [0,27; 3,84] p=0,9740	0,20% [-11,40%; 11,80%] p=0,9740
weiblich	7/69 (10,1%)	5/67 (7,5%)	1,40 [0,42; 4,65] p=0,8055	1,36 [0,45; 4,07] p=0,5834	2,70% [-6,80%; 12,20%] p=0,5802
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Geographische Region, Interaktion: p=0,5635					
Nordamerika	2/30 (6,7%)	4/37 (10,8%)	0,59 [0,10; 3,46] p=0,8844	0,62 [0,12; 3,14] p=0,5605	-4,10% [-17,60%; 9,30%] p=0,5447
Europa	7/59 (11,9%)	3/49 (6,1%)	2,06 [0,50; 8,45] p=0,4944	1,94 [0,53; 7,10] p=0,3179	5,70% [-4,90%; 16,40%] p=0,2900
Südamerika	2/25 (8,0%)	2/27 (7,4%)	1,09 [0,14; 8,36] p=1,0000	1,08 [0,16; 7,10] p=0,9361	0,60% [-13,90%; 15,10%] p=0,9362
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3591					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
≤ Median	6/63 (9,5%)	6/53 (11,3%)	0,82 [0,25; 2,73] p=0,9859	0,84 [0,29; 2,46] p=0,7518	-1,80% [-13,00%; 9,40%] p=0,7530
> Median	5/51 (9,8%)	3/60 (5,0%)	2,07 [0,47; 9,10] p=0,5429	1,96 [0,49; 7,81] p=0,3395	4,80% [-5,00%; 14,70%] p=0,3391
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=<0,0001					
AD Mono	0/45 (0,0%)	7/43 (16,3%)	NA [NA; NA] p=0,0102	NA [NA; NA] NA	-16,30% [-27,30%; -5,20%] p=0,0038
AD plus Augmentationstherapie	11/69 (15,9%)	2/70 (2,9%)	6,45 [1,37; 30,28] p=0,0155	5,58 [1,28; 24,26] p=0,0218	13,10% [3,60%; 22,60%] p=0,0068
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5632					
ja	8/78 (10,3%)	5/72 (6,9%)	1,53 [0,48; 4,92] p=0,6709	1,48 [0,51; 4,31] p=0,4752	3,30% [-5,60%; 12,20%] p=0,4675
nein	3/36 (8,3%)	4/41 (9,8%)	0,84 [0,18; 4,04] p=1,0000	0,85 [0,20; 3,56] p=0,8288	-1,40% [-14,20%; 11,40%] p=0,8276
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,9772					
ja	5/36 (13,9%)	3/24 (12,5%)	1,13 [0,24; 5,24] p=1,0000	1,11 [0,29; 4,22] p=0,8771	1,40% [-16,00%; 18,80%] p=0,8757
nein	6/78 (7,7%)	6/89 (6,7%)	1,15 [0,36; 3,73] p=1,0000	1,14 [0,38; 3,39] p=0,8125	1,00% [-6,90%; 8,80%] p=0,8131

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Anhang 4-J Tabelle 4-570: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Gesamtzeitraum (bis Tag 90) UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	0/114 (0,0%)	1/113 (0,9%)	NA [NA; NA] p=0,9956	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,60%; 0,80%] p=0,3152
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Anhang 4-J Tabelle 4-571: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Jegliche UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/89 (10,1%)	9/94 (9,6%)	1,06 [0,40; 2,81] p=1,0000	1,06 [0,44; 2,54] p=0,9028	0,50% [-8,10%; 9,20%] p=0,9029
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1850					
männlich	1/32 (3,1%)	4/41 (9,8%)	0,30 [0,03; 2,81] p=0,5313	0,32 [0,04; 2,73] p=0,2975	-6,60% [-17,50%; 4,30%] p=0,2332
weiblich	8/57 (14,0%)	5/53 (9,4%)	1,57 [0,48; 5,13] p=0,6549	1,49 [0,52; 4,26] p=0,4596	4,60% [-7,40%; 16,60%] p=0,4511
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9985					
≤ Median	6/52 (11,5%)	5/44 (11,4%)	1,02 [0,29; 3,59] p=1,0000	1,02 [0,33; 3,10] p=0,9786	0,20% [-12,60%; 13,00%] p=0,9786
> Median	3/37 (8,1%)	4/50 (8,0%)	1,01 [0,21; 4,83] p=1,0000	1,01 [0,24; 4,26] p=0,9854	0,10% [-11,50%; 11,70%] p=0,9854
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: AD Behandlung, Interaktion: p=0,0485					
AD Mono	1/33 (3,0%)	5/37 (13,5%)	0,20 [0,02; 1,81] p=0,2549	0,22 [0,03; 1,82] p=0,1619	-10,50% [-23,00%; 2,00%] p=0,0995

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD plus Augmentationstherapie	8/56 (14,3%)	4/57 (7,0%)	2,21 [0,63; 7,80] p=0,3435	2,04 [0,65; 6,38] p=0,2225	7,30% [-4,00%; 18,60%] p=0,2079
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5146					
ja	7/60 (11,7%)	8/63 (12,7%)	0,91 [0,31; 2,68] p=1,0000	0,92 [0,36; 2,38] p=0,8613	-1,00% [-12,60%; 10,50%] p=0,8611
nein	2/29 (6,9%)	1/31 (3,2%)	2,22 [0,19; 25,91] p=0,9492	2,14 [0,20; 22,34] p=0,5256	3,70% [-7,50%; 14,80%] p=0,5178
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Suizidversuch im letzten Monat, Interaktion: p=0,6741					
ja	6/30 (20,0%)	4/22 (18,2%)	1,13 [0,28; 4,59] p=1,0000	1,10 [0,35; 3,44] p=0,8698	1,80% [-19,70%; 23,40%] p=0,8687
nein	3/59 (5,1%)	5/72 (6,9%)	0,72 [0,16; 3,14] p=0,9493	0,73 [0,18; 2,94] p=0,6601	-1,90% [-10,00%; 6,30%] p=0,6534
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Anhang 4-J Tabelle 4-572: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Follow-Up-Phase (Tag 26 bis 90) Schwerwiegende UE (SUI3002)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/89 (7,9%)	5/94 (5,3%)	1,52 [0,46; 4,98] p=0,6918	1,48 [0,49; 4,49] p=0,4900	2,50% [-4,70%; 9,70%] p=0,4883
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0661					
männlich	0/32 (0,0%)	2/41 (4,9%)	NA [NA; NA] p=0,6240	NA [NA; NA] NA	-4,90% [-11,50%; 1,70%] p=0,1470
weiblich	7/57 (12,3%)	3/53 (5,7%)	2,33 [0,57; 9,54] p=0,3834	2,17 [0,59; 7,96] p=0,2428	6,60% [-3,90%; 17,20%] p=0,2187
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 90), Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1162					
ja	5/60 (8,3%)	5/63 (7,9%)	1,05 [0,29; 3,84] p=1,0000	1,05 [0,32; 3,44] p=0,9358	0,40% [-9,30%; 10,10%] p=0,9359
nein	2/29 (6,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90% [-2,30%; 16,10%] p=0,1427
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Studie SUI2001

Anhang 4-J Tabelle 4-573: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/36 (38,9%)	9/32 (28,1%)	1,23 [0,44; 3,43] p=0,6794	1,16 [0,55; 2,45] p=0,6911	5,00% [-19,50%; 29,40%] p=0,6896
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4362					
männlich	5/13 (38,5%)	4/10 (40,0%)	1,20 [0,16; 9,24] p=0,8658	1,13 [0,29; 4,41] p=0,8658	4,50% [-46,60%; 55,70%] p=0,8617
weiblich	9/23 (39,1%)	5/22 (22,7%)	1,92 [0,44; 8,34] p=0,3671	1,60 [0,52; 4,95] p=0,4152	13,10% [-16,00%; 42,10%] p=0,3770
Remission zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5299					
\leq Median	7/19 (36,8%)	7/14 (50,0%)	0,69 [0,16; 2,95] p=0,6115	0,79 [0,30; 2,09] p=0,6334	-10,30% [-50,70%; 30,20%] p=0,6192
> Median	7/16 (43,8%)	2/17 (11,8%)	6,09 [0,78; 47,54] p=0,0744	3,00 [0,79; 11,41] p=0,1069	33,30% [-0,30%; 67,00%] p=0,0520
Remission zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5299					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	6/10 (60,0%)	2,00 [0,17; 23,18] p=0,5637	1,50 [0,38; 6,00] p=0,5664	16,70% [-38,30%; 71,70%] p=0,5524
schwer (MADRS >34)	11/26 (42,3%)	3/21 (14,3%)	3,41 [0,71; 16,28] p=0,1056	2,51 [0,71; 8,86] p=0,1522	25,90% [-5,10%; 57,00%] p=0,1013
Remission zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,7875					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	9/26 (34,6%)	7/26 (26,9%)	1,24 [0,41; 3,75] p=0,6979	1,19 [0,49; 2,86] p=0,7056	5,20% [-22,10%; 32,60%] p=0,7065
AD + Augmentation	5/10 (50,0%)	2/6 (33,3%)	1,20 [0,08; 17,46] p=0,8864	1,09 [0,29; 4,13] p=0,8981	3,70% [-50,10%; 57,60%] p=0,8928
Remission zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5307					
ja	8/20 (40,0%)	7/21 (33,3%)	1,00 [0,27; 3,75] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,14] p=1,0000	0,00% [-40,70%; 40,70%] p=1,0000
nein	6/16 (37,5%)	2/11 (18,2%)	1,28 [0,13; 12,80] p=0,8201	1,13 [0,40; 3,23] p=0,8202	4,50% [-38,00%; 47,00%] p=0,8339
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-574: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/36 (44,4%)	12/32 (37,5%)	1,13 [0,44; 2,92] p=0,7913	1,09 [0,57; 2,09] p=0,7981	3,50% [-22,90%; 29,80%] p=0,7965
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2750					
männlich	5/13 (38,5%)	5/10 (50,0%)	0,86 [0,13; 5,66] p=0,8658	0,90 [0,23; 3,49] p=0,8788	-4,50% [-60,10%; 51,00%] p=0,8726
weiblich	11/23 (47,8%)	7/22 (31,8%)	2,30 [0,61; 8,68] p=0,2003	1,76 [0,68; 4,56] p=0,2442	20,70% [-10,90%; 52,40%] p=0,1987
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6726					
≤ Median	9/19 (47,4%)	8/14 (57,1%)	0,73 [0,19; 2,78] p=0,6506	0,81 [0,31; 2,12] p=0,6668	-10,30% [-54,30%; 33,80%] p=0,6480
> Median	7/16 (43,8%)	4/17 (23,5%)	6,09 [0,78; 47,54] p=0,0744	3,00 [0,79; 11,41] p=0,1069	33,30% [-0,30%; 67,00%] p=0,0520
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6726					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	7/10 (70,0%)	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,69] p=1,0000	0,00% [-65,30%; 65,30%] p=1,0000
schwer (MADRS >34)	13/26 (50,0%)	5/21 (23,8%)	4,76 [1,02; 22,21] p=0,0297	2,86 [0,98; 8,39] p=0,0554	37,50% [6,10%; 68,90%] p=0,0192
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,6579					
AD Mono	11/26 (42,3%)	10/26 (38,5%)	1,12 [0,41; 3,10] p=0,8187	1,09 [0,52; 2,28] p=0,8226	3,40% [-26,40%; 33,20%] p=0,8224

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	5/10 (50,0%)	2/6 (33,3%)	1,20 [0,08; 17,46] p=0,8864	1,09 [0,29; 4,13] p=0,8981	3,70% [-50,10%; 57,60%] p=0,8928
Remission zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6721					
ja	10/20 (50,0%)	8/21 (38,1%)	1,19 [0,33; 4,36] p=0,7781	1,13 [0,45; 2,86] p=0,7980	5,60% [-36,00%; 47,20%] p=0,7920
nein	6/16 (37,5%)	4/11 (36,4%)	0,51 [0,06; 4,50] p=0,5019	0,74 [0,33; 1,65] p=0,4613	-14,00% [-57,10%; 29,00%] p=0,5223
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-575: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 81 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 81, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	15/36 (41,7%)	10/32 (31,3%)	1,66 [0,59; 4,69] p=0,3131	1,39 [0,72; 2,67] p=0,3311	12,30% [-12,10%; 36,80%] p=0,3228
Remission zu Tag 81, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4220					
männlich	7/13 (53,8%)	3/10 (30,0%)	2,14 [0,26; 17,75] p=0,5164	1,50 [0,46; 4,90] p=0,5019	18,20% [-31,60%; 67,90%] p=0,4738
weiblich	8/23 (34,8%)	7/22 (31,8%)	1,74 [0,45; 6,75] p=0,3856	1,49 [0,56; 3,95] p=0,4266	13,30% [-17,90%; 44,50%] p=0,4043
Remission zu Tag 81, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4056					
≤ Median	8/19 (42,1%)	6/14 (42,9%)	0,90 [0,19; 4,25] p=0,8907	0,94 [0,37; 2,38] p=0,8981	-2,60% [-40,40%; 35,30%] p=0,8944
> Median	7/16 (43,8%)	4/17 (23,5%)	2,62 [0,53; 13,02] p=0,2462	2,00 [0,60; 6,62] p=0,2564	25,00% [-14,90%; 64,90%] p=0,2193
Remission zu Tag 81, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4056					
moderat (MADRS 20-34)	4/9 (44,4%)	4/10 (40,0%)	NA [NA; NA] NA	3,00 [0,61; 14,86] p=0,1784	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833
schwer (MADRS >34)	11/26 (42,3%)	6/21 (28,6%)	2,76 [0,72; 10,52] p=0,1401	1,93 [0,77; 4,82] p=0,1620	27,30% [-6,80%; 61,50%] p=0,1163
Remission zu Tag 81, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,7722					
AD Mono	10/26 (38,5%)	8/26 (30,8%)	1,55 [0,49; 4,92] p=0,4379	1,34 [0,63; 2,85] p=0,4490	10,20% [-16,20%; 36,70%] p=0,4482

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	5/10 (50,0%)	2/6 (33,3%)	2,20 [0,20; 24,54] p=0,4855	1,55 [0,41; 5,84] p=0,5209	22,20% [-40,50%; 84,90%] p=0,4874
Remission zu Tag 81, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,5259					
ja	9/20 (45,0%)	8/21 (38,1%)	1,39 [0,34; 5,66] p=0,6520	1,22 [0,50; 2,98] p=0,6619	9,10% [-29,20%; 47,40%] p=0,6415
nein	6/16 (37,5%)	2/11 (18,2%)	NA [NA; NA] NA	2,24 [0,69; 7,35] p=0,1815	23,10% [-7,00%; 53,30%] p=0,1327
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-576: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/36 (8,3%)	3/32 (9,4%)	1,05 [0,10; 10,62] p=0,9709	1,02 [0,31; 3,40] p=0,9693	0,20% [-10,60%; 11,00%] p=0,9686

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-577: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	12/36 (33,3%)	5/32 (15,6%)	2,17 [0,65; 7,25] p=0,1679	1,79 [0,75; 4,30] p=0,1923	14,70% [-7,10%; 36,50%] p=0,1856
Remission zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1912					
männlich	6/13 (46,2%)	4/10 (40,0%)	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,69] p=1,0000	0,00% [-53,50%; 53,50%] p=1,0000
weiblich	6/23 (26,1%)	1/22 (4,5%)	6,81 [0,62; 75,15] p=0,0671	3,91 [0,75; 20,35] p=0,1056	21,00% [-1,20%; 43,30%] p=0,0643
Remission zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8199					
≤ Median	7/19 (36,8%)	5/14 (35,7%)	1,00 [0,20; 4,95] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,61] p=1,0000	0,00% [-36,90%; 36,90%] p=1,0000
> Median	5/16 (31,3%)	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30% [6,70%; 60,00%] p=0,0143
Remission zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,5209					
AD Mono	7/26 (26,9%)	4/26 (15,4%)	1,60 [0,45; 5,73] p=0,4328	1,51 [0,52; 4,42] p=0,4477	9,20% [-15,10%; 33,50%] p=0,4586
AD + Augmentation	5/10 (50,0%)	1/6 (16,7%)	NA [NA; NA] NA	2,83 [0,62; 12,90] p=0,1781	40,70% [-2,20%; 83,70%] p=0,0631

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-578: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS \leq 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	8/36 (22,2%)	7/32 (21,9%)	1,14 [0,35; 3,67] p=0,8314	1,11 [0,44; 2,81] p=0,8294	2,40% [-18,90%; 23,70%] p=0,8266
Remission zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,8814					
AD Mono	6/26 (23,1%)	6/26 (23,1%)	1,03 [0,28; 3,80] p=0,9654	1,02 [0,35; 2,97] p=0,9654	0,50% [-22,70%; 23,70%] p=0,9646
AD + Augmentation	2/10 (20,0%)	1/6 (16,7%)	1,75 [0,12; 25,02] p=0,7009	1,50 [0,22; 10,46] p=0,6823	11,10% [-41,80%; 64,00%] p=0,6806

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-579: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	11/36 (30,6%)	10/32 (31,3%)	0,97 [0,30; 3,08] p=0,9533	0,98 [0,51; 1,87] p=0,9528	-0,60% [-22,20%; 20,90%] p=0,9528
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9301					
männlich	6/13 (46,2%)	5/10 (50,0%)	0,82 [0,10; 6,93] p=0,8527	0,90 [0,27; 3,00] p=0,8639	-4,50% [-53,20%; 44,10%] p=0,8548
weiblich	5/23 (21,7%)	5/22 (22,7%)	1,07 [0,19; 6,04] p=0,9414	1,05 [0,28; 3,88] p=0,9420	1,00% [-23,10%; 25,00%] p=0,9380
Remission zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5928					
≤ Median	6/19 (31,6%)	7/14 (50,0%)	0,47 [0,07; 3,10] p=0,4658	0,75 [0,35; 1,59] p=0,4525	-12,80% [-44,50%; 18,90%] p=0,4281
> Median	5/16 (31,3%)	3/17 (17,6%)	3,00 [0,31; 28,65] p=0,3078	2,00 [0,50; 8,00] p=0,3269	16,70% [-14,60%; 47,90%] p=0,2963
Remission zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1093					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	7/10 (70,0%)	0,20 [0,01; 2,69] p=0,2733	0,50 [0,15; 1,66] p=0,2577	-33,30% [-83,20%; 16,60%] p=0,1904
schwer (MADRS >34)	8/26 (30,8%)	3/21 (14,3%)	3,54 [0,57; 21,86] p=0,1753	2,57 [0,56; 11,73] p=0,2226	19,80% [-7,10%; 46,70%] p=0,1501
Remission zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,3770					
AD Mono	6/26 (23,1%)	8/26 (30,8%)	0,59 [0,16; 2,19] p=0,4413	0,70 [0,30; 1,67] p=0,4254	-9,40% [-32,50%; 13,60%] p=0,4227

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	5/10 (50,0%)	2/6 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,75; 5,35] p=0,1674	40,70% [-2,20%; 83,70%] p=0,0631
Remission zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8878					
ja	4/20 (20,0%)	5/21 (23,8%)	0,74 [0,15; 3,62] p=0,7000	0,74 [0,15; 3,73] p=0,7181	-6,30% [-39,90%; 27,30%] p=0,7138
nein	7/16 (43,8%)	5/11 (45,5%)	NA [NA; NA] p=0,1615	0,53 [0,26; 1,10] p=0,0900	-28,90% [-54,40%; -3,40%] p=0,0262
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-580: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS ≤ 12) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/36 (38,9%)	7/32 (21,9%)	2,11 [0,79; 5,63] p=0,1074	1,88 [0,81; 4,36] p=0,1420	20,30% [-5,40%; 46,10%] p=0,1210
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8722					
männlich	6/13 (46,2%)	3/10 (30,0%)	2,25 [0,28; 17,87] p=0,3980	2,25 [0,26; 19,16] p=0,4581	22,70% [-30,40%; 75,90%] p=0,4020
weiblich	8/23 (34,8%)	4/22 (18,2%)	2,66 [0,66; 10,70] p=0,1314	2,66 [0,61; 11,60] p=0,1920	23,80% [-7,50%; 55,10%] p=0,1365
Remission zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1520					
≤ Median	6/19 (31,6%)	5/14 (35,7%)	0,90 [0,19; 4,28] p=0,8981	0,92 [0,27; 3,14] p=0,8981	-2,60% [-40,50%; 35,40%] p=0,8946
> Median	8/16 (50,0%)	2/17 (11,8%)	13,00 [1,17; 143,90] p=0,0127	7,00 [0,99; 49,69] p=0,0517	50,00% [17,30%; 82,70%] p=0,0027
Remission zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0969					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	5/10 (50,0%)	2,00 [0,17; 23,18] p=0,5637	2,00 [0,18; 22,06] p=0,5714	16,70% [-38,30%; 71,70%] p=0,5524
schwer (MADRS >34)	11/26 (42,3%)	2/21 (9,5%)	9,70 [1,67; 56,30] p=0,0054	7,03 [1,10; 44,85] p=0,0393	46,90% [17,70%; 76,10%] p=0,0016
Remission zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,4438					
AD Mono	9/26 (34,6%)	6/26 (23,1%)	1,47 [0,51; 4,25] p=0,4359	1,43 [0,53; 3,85] p=0,4737	10,50% [-18,10%; 39,10%] p=0,4714

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	5/10 (50,0%)	1/6 (16,7%)	NA [NA; NA] NA	4,60 [0,75; 28,09] p=0,0983	66,70% [28,70%; 100,00%] p=0,0006
Remission zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3153					
ja	8/20 (40,0%)	6/21 (28,6%)	1,33 [0,40; 4,49] p=0,6154	1,33 [0,38; 4,67] p=0,6529	10,50% [-33,80%; 54,80%] p=0,6423
nein	6/16 (37,5%)	1/11 (9,1%)	2,20 [0,21; 23,11] p=0,4855	1,80 [0,34; 9,62] p=0,4917	14,90% [-27,60%; 57,40%] p=0,4925
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-581: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zur Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI2001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	24/36 (66,7%)	0,36 [0,07; 0,82]	19/32 (59,4%)	0,49 [0,13; NA]	1,29 [0,71; 2,37] p=0,4013
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6202					
männlich	11/13 (84,6%)	0,07 [0,07; 0,30]	8/10 (80,0%)	0,10 [0,03; 0,59]	1,04 [0,41; 2,65] p=0,9277
weiblich	13/23 (56,5%)	0,36 [0,10; 0,89]	11/22 (50,0%)	0,85 [0,26; NA]	1,40 [0,62; 3,13] p=0,4182
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,5483					
≤Median	14/19 (73,7%)	0,10 [0,07; 0,89]	10/14 (71,4%)	0,10 [0,03; NA]	0,85 [0,37; 1,94] p=0,6989
>Median	10/16 (62,5%)	0,36 [0,07; NA]	9/17 (52,9%)	0,72 [0,39; NA]	2,10 [0,84; 5,26] p=0,1137
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS, Interaktion: p=0,1726					
moderat (MADRS 20-34)	6/9 (66,7%)	0,07 [0,03; NA]	9/10 (90,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	0,65 [0,23; 1,83] p=0,4131
schwer (MADRS >34)	18/26 (69,2%)	0,36 [0,07; 0,82]	10/21 (47,6%)	0,72 [0,46; NA]	2,08 [0,95; 4,54] p=0,0650
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,2282					
AD Mono	15/26 (57,7%)	0,36 [0,07; NA]	16/26 (61,5%)	0,46 [0,10; NA]	1,04 [0,51; 2,11] p=0,9099

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
AD + Augmentation	9/10 (90,0%)	0,08 [0,07; 0,79]	3/6 (50,0%)	0,59 [0,07; NA]	2,60 [0,70; 9,69] p=0,1539
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2308					
ja	13/20 (65,0%)	0,36 [0,07; NA]	14/21 (66,7%)	0,46 [0,13; 0,85]	0,93 [0,43; 1,99] p=0,8492
nein	11/16 (68,8%)	0,10 [0,07; NA]	5/11 (45,5%)	NA [0,03; NA]	1,72 [0,59; 4,96] p=0,3189
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-582: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zur Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 81 (SUI2001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	27/36 (75,0%)	0,30 [0,07; 0,46]	21/32 (65,6%)	0,49 [0,13; 1,35]	1,41 [0,79; 2,49] p=0,2430
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6043					
Männlich	12/13 (92,3%)	0,07 [0,07; 0,30]	8/10 (80,0%)	0,10 [0,03; 0,59]	1,04 [0,41; 2,65] p=0,9277
Weiblich	15/23 (65,2%)	0,36 [0,10; 0,89]	13/22 (59,1%)	0,85 [0,26; NA]	1,47 [0,70; 3,11] p=0,3090
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8872					
≤ Median	17/19 (89,5%)	0,10 [0,07; 0,79]	11/14 (78,6%)	0,10 [0,03; 1,87]	1,13 [0,53; 2,43] p=0,7511
> Median	10/16 (62,5%)	0,36 [0,07; NA]	10/17 (58,8%)	0,72 [0,39; NA]	1,80 [0,74; 4,42] p=0,1961
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1360					
moderat (MADRS 20-34)	7/9 (77,8%)	0,07 [0,03; 0,92]	9/10 (90,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	0,73 [0,27; 1,96] p=0,5279
schwer (MADRS >34)	20/26 (76,9%)	0,36 [0,07; 0,46]	12/21 (57,1%)	0,72 [0,46; 1,87]	2,24 [1,09; 4,61] p=0,0289
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,5590					
AD Mono	18/26 (69,2%)	0,36 [0,07; 0,82]	17/26 (65,4%)	0,46 [0,10; 1,87]	1,25 [0,64; 2,42] p=0,5172

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
AD + Augmentation	9/10 (90,0%)	0,08 [0,07; 0,79]	4/6 (66,7%)	0,59 [0,07; 1,35]	1,97 [0,60; 6,43] p=0,2635
Zeit bis zur Remission, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4881					
Ja	16/20 (80,0%)	0,36 [0,07; 0,82]	15/21 (71,4%)	0,46 [0,13; 0,85]	1,19 [0,58; 2,40] p=0,6365
Nein	11/16 (68,8%)	0,10 [0,07; NA]	6/11 (54,5%)	1,35 [0,03; NA]	1,52 [0,56; 4,14] p=0,4171
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-583: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/35 (57,1%)	12/31 (38,7%)	1,95 [0,69; 5,53] p=0,2142	1,40 [0,83; 2,34] p=0,2063	16,50% [-8,80%; 41,80%] p=0,2023
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3897					
männlich	7/13 (53,8%)	5/10 (50,0%)	1,44 [0,18; 11,33] p=0,7456	1,18 [0,47; 2,94] p=0,7197	9,10% [-41,50%; 59,70%] p=0,7248
weiblich	13/22 (59,1%)	7/21 (33,3%)	3,43 [0,84; 14,09] p=0,0808	2,04 [0,86; 4,81] p=0,1039	31,60% [-1,90%; 65,20%] p=0,0648
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3728					
≤ Median	12/19 (63,2%)	8/14 (57,1%)	2,11 [0,30; 15,05] p=0,4658	1,23 [0,72; 2,09] p=0,4518	12,80% [-18,90%; 44,50%] p=0,4281
> Median	8/16 (50,0%)	4/17 (23,5%)	8,00 [0,86; 74,78] p=0,0670	2,33 [0,88; 6,15] p=0,0869	33,30% [1,50%; 65,20%] p=0,0404
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0033					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	7/10 (70,0%)	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,10] p=1,0000	0,00% [-56,60%; 56,60%] p=1,0000
schwer (MADRS >34)	17/26 (65,4%)	5/21 (23,8%)	8,16 [1,50; 44,53] p=0,0118	2,67 [1,17; 6,10] p=0,0199	44,30% [15,50%; 73,10%] p=0,0025
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,7099					
AD Mono	14/25 (56,0%)	10/25 (40,0%)	1,71 [0,59; 5,01] p=0,3347	1,36 [0,74; 2,49] p=0,3166	15,20% [-14,80%; 45,10%] p=0,3205

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	6/10 (60,0%)	2/6 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	1,55 [0,65; 3,65] p=0,3211	22,20% [-13,80%; 58,30%] p=0,2270
Ansprechen zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4295					
ja	13/20 (65,0%)	8/21 (38,1%)	2,71 [0,62; 11,85] p=0,1715	1,64 [0,84; 3,22] p=0,1505	28,70% [-9,30%; 66,60%] p=0,1388
nein	7/15 (46,7%)	4/10 (40,0%)	0,93 [0,13; 6,83] p=0,9442	0,96 [0,32; 2,85] p=0,9442	-1,70% [-50,40%; 47,00%] p=0,9458
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-584: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	20/35 (57,1%)	15/31 (48,4%)	1,38 [0,49; 3,90] p=0,5472	1,16 [0,72; 1,85] p=0,5409	7,90% [-17,40%; 33,10%] p=0,5403
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3876					
männlich	7/13 (53,8%)	6/10 (60,0%)	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,46; 2,19] p=1,0000	0,00% [-46,30%; 46,30%] p=1,0000
weiblich	13/22 (59,1%)	9/21 (42,9%)	2,18 [0,60; 7,93] p=0,2280	1,57 [0,72; 3,43] p=0,2578	22,50% [-13,50%; 58,50%] p=0,2203
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit, Interaktion: p=0,3876					
weiß	10/20 (50,0%)	10/15 (66,7%)	0,57 [0,14; 2,41] p=0,4330	0,77 [0,40; 1,49] p=0,4355	-17,70% [-61,90%; 26,50%] p=0,4331
schwarz	9/12 (75,0%)	5/13 (38,5%)	4,20 [0,61; 28,82] p=0,0948	2,09 [0,80; 5,48] p=0,1331	39,70% [-1,80%; 81,10%] p=0,0609
asiatisch	0/1 (0,0%)	0/0 (NaN%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
andere	1/2 (50,0%)	0/3 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Alter, Interaktion: p=0,9880					
18-34 Jahre	10/18 (55,6%)	8/18 (44,4%)	1,31 [0,27; 6,40] p=0,7443	1,14 [0,52; 2,46] p=0,7486	6,20% [-30,00%; 42,40%] p=0,7382

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
35-54 Jahre	8/12 (66,7%)	6/10 (60,0%)	1,31 [0,25; 6,93] p=0,7507	1,15 [0,46; 2,90] p=0,7629	8,40% [-44,10%; 60,90%] p=0,7540
55-64 Jahre	2/5 (40,0%)	1/3 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	100,00% [100,00%; 100,00%] NA
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2298					
≤ Median	12/19 (63,2%)	10/14 (71,4%)	1,12 [0,22; 5,59] p=0,8927	1,04 [0,59; 1,84] p=0,8973	2,60% [-34,30%; 39,40%] p=0,8915
> Median	8/16 (50,0%)	5/17 (29,4%)	8,00 [0,86; 74,78] p=0,0670	2,33 [0,88; 6,15] p=0,0869	33,30% [1,50%; 65,20%] p=0,0404
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0032					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	8/10 (80,0%)	0,60 [0,08; 4,47] p=0,6310	0,75 [0,24; 2,33] p=0,6183	-16,70% [-80,60%; 47,30%] p=0,6095
schwer (MADRS >34)	17/26 (65,4%)	7/21 (33,3%)	7,39 [1,30; 42,01] p=0,0209	2,26 [1,09; 4,71] p=0,0293	39,50% [11,20%; 67,90%] p=0,0063
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,4365					
AD Mono	14/25 (56,0%)	13/25 (52,0%)	1,18 [0,40; 3,48] p=0,7644	1,09 [0,64; 1,86] p=0,7561	4,70% [-25,10%; 34,40%] p=0,7589
AD + Augmentation	6/10 (60,0%)	2/6 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	1,55 [0,65; 3,65] p=0,3211	22,20% [-13,80%; 58,30%] p=0,2270
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung (wie erhalten), Interaktion: p=0,7061					
AD Mono	15/24 (62,5%)	13/22 (59,1%)	1,19 [0,37; 3,82] p=0,7772	1,08 [0,67; 1,74] p=0,7666	4,50% [-25,60%; 34,60%] p=0,7700

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	4/9 (44,4%)	1/5 (20,0%)	NA [NA; NA] NA	2,33 [0,42; 12,91] p=0,3317	30,80% [-12,70%; 74,20%] p=0,1652
beide Behandlungen	1/2 (50,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00% [0,00%; 0,00%] NA
Ansprechen zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4136					
ja	13/20 (65,0%)	10/21 (47,6%)	2,08 [0,44; 9,84] p=0,3500	1,33 [0,76; 2,32] p=0,3175	18,20% [-17,70%; 54,10%] p=0,3205
nein	7/15 (46,7%)	5/10 (50,0%)	0,45 [0,05; 3,83] p=0,4412	0,70 [0,29; 1,66] p=0,4135	-18,60% [-63,80%; 26,70%] p=0,4214
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-585: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 81 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 81, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/35 (48,6%)	13/31 (41,9%)	1,35 [0,51; 3,57] p=0,5047	1,19 [0,69; 2,07] p=0,5322	8,60% [-18,60%; 35,70%] p=0,5370
Ansprechen zu Tag 81, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3646					
männlich	8/13 (61,5%)	4/10 (40,0%)	3,00 [0,44; 20,31] p=0,2743	1,88 [0,57; 6,14] p=0,2992	31,80% [-21,60%; 85,20%] p=0,2430
weiblich	9/22 (40,9%)	9/21 (42,9%)	1,53 [0,39; 6,12] p=0,5049	1,27 [0,58; 2,78] p=0,5552	10,70% [-23,30%; 44,60%] p=0,5379
Ansprechen zu Tag 81, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,4769					
≤ Median	9/19 (47,4%)	7/14 (50,0%)	0,92 [0,24; 3,58] p=0,9055	0,95 [0,39; 2,32] p=0,9104	-2,60% [-46,00%; 40,90%] p=0,9079
> Median	8/16 (50,0%)	6/17 (35,3%)	2,62 [0,53; 13,02] p=0,2462	1,75 [0,67; 4,57] p=0,2531	25,00% [-14,90%; 64,90%] p=0,2193
Ansprechen zu Tag 81, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9215					
moderat (MADRS 20-34)	5/9 (55,6%)	5/10 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	4,00 [0,73; 21,84] p=0,1094	50,00% [10,00%; 90,00%] p=0,0143
schwer (MADRS >34)	12/26 (46,2%)	8/21 (38,1%)	2,51 [0,65; 9,73] p=0,1821	1,61 [0,76; 3,39] p=0,2155	23,60% [-9,90%; 57,00%] p=0,1676
Ansprechen zu Tag 81, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,6590					
AD Mono	12/25 (48,0%)	11/25 (44,0%)	1,22 [0,42; 3,55] p=0,6955	1,12 [0,61; 2,05] p=0,7130	5,50% [-24,60%; 35,50%] p=0,7209

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	5/10 (50,0%)	2/6 (33,3%)	2,20 [0,20; 24,54] p=0,4855	1,55 [0,41; 5,84] p=0,5209	22,20% [-40,50%; 84,90%] p=0,4874
Ansprechen zu Tag 81, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2222					
ja	10/20 (50,0%)	11/21 (52,4%)	0,65 [0,15; 2,82] p=0,5512	0,83 [0,45; 1,55] p=0,5642	-11,20% [-48,20%; 25,80%] p=0,5530
nein	7/15 (46,7%)	2/10 (20,0%)	NA [NA; NA] NA	2,69 [0,72; 10,05] p=0,1415	32,10% [-3,40%; 67,50%] p=0,0760
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-586: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/35 (25,7%)	4/31 (12,9%)	2,05 [0,50; 8,44] p=0,2663	1,71 [0,61; 4,75] p=0,3056	10,40% [-9,20%; 30,00%] p=0,2995
Ansprechen zu Tag 1, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0681					
≤ Median	6/19 (31,6%)	4/14 (28,6%)	1,40 [0,28; 7,07] p=0,6744	1,25 [0,43; 3,66] p=0,6837	7,70% [-29,10%; 44,50%] p=0,6820
> Median	3/16 (18,8%)	0/17 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70% [-4,40%; 37,80%] p=0,1213

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-587: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	19/35 (54,3%)	9/31 (29,0%)	2,54 [0,93; 6,95] p=0,0513	1,82 [0,97; 3,40] p=0,0611	26,80% [-0,10%; 53,70%] p=0,0511
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2970					
männlich	9/13 (69,2%)	6/10 (60,0%)	1,29 [0,23; 7,18] p=0,7456	1,15 [0,42; 3,17] p=0,7817	9,10% [-52,30%; 70,50%] p=0,7716
weiblich	10/22 (45,5%)	3/21 (14,3%)	4,85 [1,08; 21,76] p=0,0359	2,92 [1,01; 8,48] p=0,0482	37,50% [5,20%; 69,90%] p=0,0229
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3823					
≤ Median	11/19 (57,9%)	6/14 (42,9%)	2,00 [0,46; 8,62] p=0,3173	1,47 [0,66; 3,26] p=0,3420	20,50% [-20,50%; 61,50%] p=0,3272
> Median	8/16 (50,0%)	3/17 (17,6%)	3,07 [0,63; 15,09] p=0,1519	2,33 [0,70; 7,74] p=0,1660	33,30% [-8,40%; 75,10%] p=0,1173
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0698					
moderat (MADRS 20-34)	5/9 (55,6%)	6/10 (60,0%)	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,66] p=1,0000	0,00% [-65,30%; 65,30%] p=1,0000
schwer (MADRS >34)	14/26 (53,8%)	3/21 (14,3%)	6,64 [1,43; 30,89] p=0,0174	3,56 [1,10; 11,54] p=0,0345	43,90% [12,80%; 75,00%] p=0,0057
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,1819					
AD Mono	12/25 (48,0%)	8/25 (32,0%)	1,72 [0,58; 5,10] p=0,2968	1,44 [0,72; 2,87] p=0,3062	15,30% [-14,70%; 45,30%] p=0,3178

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	7/10 (70,0%)	1/6 (16,7%)	NA [NA; NA] NA	4,50 [0,89; 22,79] p=0,0692	77,80% [39,40%; 100,00%] p<0,0001
Ansprechen zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2227					
ja	8/20 (40,0%)	6/21 (28,6%)	1,00 [0,27; 3,75] p=1,0000	1,00 [0,37; 2,68] p=1,0000	0,00% [-40,70%; 40,70%] p=1,0000
nein	11/15 (73,3%)	3/10 (30,0%)	3,80 [0,31; 46,44] p=0,2593	1,45 [0,80; 2,62] p=0,2203	23,60% [-20,40%; 67,70%] p=0,2929
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-588: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/35 (40,0%)	10/31 (32,3%)	1,62 [0,59; 4,43] p=0,3626	1,40 [0,67; 2,93] p=0,3685	12,40% [-13,40%; 38,20%] p=0,3460
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7073					
männlich	7/13 (53,8%)	4/10 (40,0%)	0,90 [0,19; 4,30] p=0,8840	0,90 [0,18; 4,52] p=0,8982	-4,50% [-71,70%; 62,60%] p=0,8945
weiblich	7/22 (31,8%)	6/21 (28,6%)	1,76 [0,42; 7,45] p=0,4657	1,49 [0,51; 4,36] p=0,4627	13,10% [-19,40%; 45,70%] p=0,4294
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9268					
≤ Median	8/19 (42,1%)	5/14 (35,7%)	1,09 [0,27; 4,33] p=0,9115	1,08 [0,30; 3,89] p=0,9099	2,60% [-40,10%; 45,20%] p=0,9062
> Median	6/16 (37,5%)	5/17 (29,4%)	2,40 [0,36; 16,20] p=0,3437	1,67 [0,55; 5,08] p=0,3693	16,70% [-18,10%; 51,40%] p=0,3470
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1731					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	5/10 (50,0%)	0,43 [0,07; 2,80] p=0,3865	0,50 [0,11; 2,35] p=0,3806	-33,30% [-100,00%; 34,70%] p=0,3271
schwer (MADRS >34)	11/26 (42,3%)	5/21 (23,8%)	5,06 [0,83; 30,88] p=0,0691	2,54 [0,89; 7,25] p=0,0824	29,10% [1,20%; 57,00%] p=0,0407
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,4438					
AD Mono	10/25 (40,0%)	9/25 (36,0%)	1,40 [0,45; 4,32] p=0,5647	1,26 [0,56; 2,82] p=0,5741	8,50% [-19,90%; 36,90%] p=0,5567

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	4/10 (40,0%)	1/6 (16,7%)	3,00 [0,29; 30,92] p=0,3883	2,33 [0,35; 15,42] p=0,3792	29,60% [-30,00%; 89,30%] p=0,3304
Ansprechen zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,1220					
ja	9/20 (45,0%)	5/21 (23,8%)	2,32 [0,45; 11,89] p=0,3237	1,68 [0,55; 5,12] p=0,3650	17,50% [-15,70%; 50,60%] p=0,3013
nein	5/15 (33,3%)	5/10 (50,0%)	0,33 [0,04; 2,56] p=0,2515	0,49 [0,16; 1,49] p=0,2082	-31,20% [-79,60%; 17,20%] p=0,2060
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-589: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	18/35 (51,4%)	15/31 (48,4%)	1,34 [0,53; 3,40] p=0,5116	1,18 [0,69; 2,01] p=0,5418	8,90% [-19,20%; 37,10%] p=0,5348
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5947					
männlich	8/13 (61,5%)	5/10 (50,0%)	5,00 [0,37; 67,33] p=0,2207	1,60 [0,72; 3,58] p=0,2526	27,30% [-13,60%; 68,10%] p=0,1904
weiblich	10/22 (45,5%)	10/21 (47,6%)	1,31 [0,41; 4,17] p=0,6392	1,22 [0,48; 3,06] p=0,6768	9,20% [-30,80%; 49,20%] p=0,6518
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0025					
≤ Median	7/19 (36,8%)	10/14 (71,4%)	0,26 [0,05; 1,35] p=0,1015	0,54 [0,24; 1,18] p=0,1209	-33,30% [-69,70%; 3,00%] p=0,0723
> Median	11/16 (68,8%)	5/17 (29,4%)	50,00 [3,20; 780,46] p=0,0036	3,33 [1,27; 8,76] p=0,0146	58,30% [29,10%; 87,60%] p<0,0001
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0077					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	8/10 (80,0%)	0,20 [0,01; 2,69] p=0,2733	0,50 [0,15; 1,66] p=0,2577	-33,30% [-83,20%; 16,60%] p=0,1904
schwer (MADRS >34)	15/26 (57,7%)	7/21 (33,3%)	4,56 [1,13; 18,39] p=0,0154	2,63 [1,03; 6,69] p=0,0427	45,50% [11,50%; 79,50%] p=0,0087
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,2941					
AD Mono	12/25 (48,0%)	13/25 (52,0%)	0,92 [0,33; 2,57] p=0,8705	0,95 [0,51; 1,79] p=0,8793	-2,40% [-33,90%; 29,00%] p=0,8786

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	6/10 (60,0%)	2/6 (33,3%)	NA [NA; NA] NA	2,45 [0,85; 7,05] p=0,0952	59,30% [15,60%; 100,00%] p=0,0078
Ansprechen zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,3370					
ja	8/20 (40,0%)	10/21 (47,6%)	0,74 [0,19; 2,94] p=0,6515	0,84 [0,38; 1,87] p=0,6766	-8,40% [-47,40%; 30,60%] p=0,6735
nein	10/15 (66,7%)	5/10 (50,0%)	1,20 [0,19; 7,62] p=0,8435	1,08 [0,51; 2,29] p=0,8353	5,10% [-47,30%; 57,40%] p=0,8496
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-590: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/35 (45,7%)	14/31 (45,2%)	1,31 [0,50; 3,44] p=0,5670	1,17 [0,68; 2,01] p=0,5749	7,80% [-19,50%; 35,10%] p=0,5764
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1685					
männlich	7/13 (53,8%)	3/10 (30,0%)	NA [NA; NA] NA	3,25 [0,79; 13,34] p=0,1019	40,90% [7,20%; 74,60%] p=0,0174
weiblich	9/22 (40,9%)	11/21 (52,4%)	1,00 [0,27; 3,71] p=0,9984	1,00 [0,51; 1,98] p=0,9984	0,00% [-35,50%; 35,60%] p=0,9984
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,0265					
≤ Median	7/19 (36,8%)	9/14 (64,3%)	0,43 [0,10; 1,82] p=0,2386	0,58 [0,22; 1,53] p=0,2723	-25,60% [-66,70%; 15,40%] p=0,2211
> Median	9/16 (56,3%)	5/17 (29,4%)	5,67 [0,79; 40,47] p=0,0936	2,00 [0,87; 4,58] p=0,1009	33,30% [-0,90%; 67,50%] p=0,0560
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1537					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	6/10 (60,0%)	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,46] p=1,0000	0,00% [-56,60%; 56,60%] p=1,0000
schwer (MADRS >34)	13/26 (50,0%)	8/21 (38,1%)	3,80 [0,81; 17,81] p=0,0832	1,74 [0,91; 3,33] p=0,0944	30,10% [-0,70%; 61,00%] p=0,0553
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,1375					
AD Mono	11/25 (44,0%)	13/25 (52,0%)	0,82 [0,28; 2,41] p=0,7083	0,90 [0,50; 1,60] p=0,7102	-5,50% [-35,30%; 24,20%] p=0,7164

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	5/10 (50,0%)	1/6 (16,7%)	NA [NA; NA] NA	4,60 [0,75; 28,09] p=0,0983	66,70% [28,70%; 100,00%] p=0,0006
Ansprechen zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6140					
ja	10/20 (50,0%)	11/21 (52,4%)	0,92 [0,26; 3,30] p=0,8924	0,96 [0,48; 1,89] p=0,8952	-2,80% [-44,80%; 39,20%] p=0,8961
nein	6/15 (40,0%)	3/10 (30,0%)	1,04 [0,13; 8,35] p=0,9741	1,02 [0,26; 4,05] p=0,9733	0,80% [-45,80%; 47,50%] p=0,9717
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation). Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>AD: Antidepressiva, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-591: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI2001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/36 (77,8%)	0,07 [0,07; 0,13]	24/32 (75,0%)	0,23 [0,07; 0,39]	1,33 [0,77; 2,30] p=0,3019
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5638					
Männlich	12/13 (92,3%)	0,07 [0,03; 0,10]	8/10 (80,0%)	0,07 [0,03; 0,49]	1,55 [0,62; 3,83] p=0,3458
Weiblich	16/23 (69,6%)	0,10 [0,07; 0,82]	16/22 (72,7%)	0,26 [0,10; 0,39]	1,15 [0,58; 2,31] p=0,6855
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,6725					
≤Median	16/19 (84,2%)	0,07 [0,03; 0,13]	12/14 (85,7%)	0,08 [0,03; 0,26]	1,00 [0,47; 2,13] p=0,9992
>Median	12/16 (75,0%)	0,08 [0,07; 0,26]	12/17 (70,6%)	0,39 [0,10; 0,72]	1,76 [0,78; 3,97] p=0,1701
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS, Interaktion: p=0,1982					
moderat (MADRS 20-34)	6/9 (66,7%)	0,07 [0,03; NA]	9/10 (90,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	0,72 [0,25; 2,02] p=0,5263
schwer (MADRS >34)	22/26 (84,6%)	0,08 [0,07; 0,13]	15/21 (71,4%)	0,36 [0,13; 0,49]	1,99 [1,02; 3,85] p=0,0422
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,0853					
AD Mono	19/26 (73,1%)	0,08 [0,07; 0,26]	21/26 (80,8%)	0,18 [0,07; 0,36]	1,01 [0,54; 1,88] p=0,9835

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
AD + Augmentation	9/10 (90,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	3/6 (50,0%)	0,49 [0,07; NA]	3,65 [0,96; 13,85] p=0,0570
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,2820					
Ja	16/20 (80,0%)	0,10 [0,07; 0,26]	18/21 (85,7%)	0,23 [0,07; 0,36]	1,01 [0,51; 2,00] p=0,9702
Nein	12/16 (75,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	6/11 (54,5%)	0,36 [0,03; NA]	1,90 [0,71; 5,12] p=0,2025
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-592: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 81 (SUI2001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	30/36 (83,3%)	0,07 [0,07; 0,13]	25/32 (78,1%)	0,23 [0,07; 0,39]	1,29 [0,75; 2,21] p=0,3521
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4256					
Männlich	13/13 (100,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	8/10 (80,0%)	0,07 [0,03; 0,49]	1,55 [0,62; 3,83] p=0,3458
Weiblich	17/23 (73,9%)	0,10 [0,07; 0,82]	17/22 (77,3%)	0,26 [0,10; 0,39]	1,09 [0,55; 2,15] p=0,8045
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,7854					
≤ Median	17/19 (89,5%)	0,07 [0,03; 0,13]	12/14 (85,7%)	0,08 [0,03; 0,26]	1,00 [0,47; 2,13] p=0,9992
> Median	13/16 (81,3%)	0,08 [0,07; 0,26]	13/17 (76,5%)	0,39 [0,10; 0,72]	1,55 [0,70; 3,45] p=0,2830
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2549					
moderat (MADRS 20-34)	7/9 (77,8%)	0,07 [0,03; 1,74]	9/10 (90,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	0,72 [0,25; 2,02] p=0,5263
schwer (MADRS >34)	23/26 (88,5%)	0,08 [0,07; 0,13]	16/21 (76,2%)	0,36 [0,13; 0,49]	1,80 [0,94; 3,46] p=0,0771
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,1944					
AD Mono	21/26 (80,8%)	0,08 [0,07; 0,26]	21/26 (80,8%)	0,18 [0,07; 0,36]	1,05 [0,57; 1,93] p=0,8836

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
AD + Augmentation	9/10 (90,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	4/6 (66,7%)	0,49 [0,07; 1,28]	2,66 [0,80; 8,87] p=0,1103
Zeit bis zum Ansprechen, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,4447					
Ja	18/20 (90,0%)	0,10 [0,07; 0,26]	18/21 (85,7%)	0,23 [0,07; 0,36]	1,01 [0,51; 1,99] p=0,9841
Nein	12/16 (75,0%)	0,07 [0,03; 0,10]	7/11 (63,6%)	0,36 [0,03; NA]	1,67 [0,65; 4,28] p=0,2868
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TMA=Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-593: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 25 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	24	38,46 (6,17)	12,59 (2,31)	-25,88 (2,31)	22	38,77 (7,02)	21,10 (2,45)	-17,37 (2,45)	-8,51 [-15,05; -1,97] p=0,0117	-0,73 [-1,33; - 0,13]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	8	36,69 (6,56)	12,38 (3,91)	-26,09 (3,91)	6	37,40 (7,75)	16,26 (4,49)	-22,21 (4,49)	-3,88 [-15,62; 7,86] p=0,5103	-0,33 [-1,40; 0,74]
weiblich	16	39,50 (5,83)	12,29 (2,92)	-26,19 (2,92)	16	39,43 (6,75)	23,35 (2,92)	-15,13 (2,92)	-11,06 [-19,26; -2,87] p=0,0091	-0,92 [-1,66; - 0,19]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	14	33,74 (3,65)	13,17 (2,93)	-20,99 (2,95)	12	32,50 (4,72)	15,04 (3,39)	-18,24 (3,42)	-2,74 [-11,70; 6,21] p=0,5415	-0,23 [-1,01; 0,54]
> Median	10	44,06 (2,93)	11,34 (3,48)	-31,58 (3,52)	10	43,94 (3,40)	26,17 (3,30)	-16,47 (3,34)	-15,11 [-24,40; -5,83] p=0,0019	-1,33 [-2,32; - 0,34]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	5	30,44 (2,40)	19,68 (5,00)	-18,79 (5,00)	9	30,60 (4,22)	14,58 (4,36)	-23,89 (4,36)	5,10 [-6,61; 16,81] p=0,3860	0,38 [-0,72; 1,49]
schwer (MADRS >34)	19	41,23 (4,34)	10,27 (2,58)	-28,20 (2,58)	13	42,67 (4,08)	24,16 (3,00)	-14,31 (3,00)	-13,89 [-21,46; -6,32] p=0,0005	-1,22 [-2,00; - 0,45]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	17	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	19	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-7,65 [-15,04; -0,27] p=0,0425	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	7	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	3	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-12,90 [-26,92; 1,12] p=0,0706	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	16	38,95 (6,38)	11,92 (3,08)	-26,56 (3,08)	14	38,76 (6,82)	19,43 (3,03)	-19,04 (3,03)	-7,51 [-15,99; 0,97] p=0,0813	-0,62 [-1,35; 0,12]
nein	8	37,80 (6,04)	14,94 (3,76)	-23,54 (3,76)	8	38,80 (7,81)	24,64 (4,31)	-13,83 (4,31)	-9,70 [-21,04; 1,63] p=0,0918	-0,80 [-1,83; 0,23]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-594: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 25+4h (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	24	38,46 (6,17)	10,59 (2,19)	-27,88 (2,19)	24	38,77 (7,02)	17,01 (2,32)	-21,47 (2,32)	-6,42 [-12,60; -0,24] p=0,0422	-0,57 [-1,15; 0,01]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	8	36,69 (6,56)	10,94 (3,65)	-27,54 (3,65)	6	37,40 (7,75)	10,94 (4,21)	-27,53 (4,21)	-0,01 [-11,00; 10,99] p=0,9991	0,00 [-1,06; 1,06]
weiblich	16	39,50 (5,83)	10,02 (2,71)	-28,45 (2,71)	18	39,43 (6,75)	19,41 (2,68)	-19,06 (2,68)	-9,39 [-16,94; -1,83] p=0,0159	-0,82 [-1,53; - 0,12]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	14	33,74 (3,65)	10,41 (2,76)	-23,84 (2,82)	12	32,50 (4,72)	10,15 (3,16)	-23,00 (3,24)	-0,83 [-9,36; 7,69] p=0,8450	-0,07 [-0,85; 0,70]
> Median	10	44,06 (2,93)	10,54 (3,30)	-32,33 (3,39)	12	43,94 (3,40)	22,62 (3,08)	-19,91 (3,17)	-12,42 [-21,28; -3,56] p=0,0069	-1,10 [-2,01; - 0,19]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	5	30,44 (2,40)	18,12 (4,74)	-20,35 (4,74)	9	30,60 (4,22)	9,26 (4,07)	-29,22 (4,07)	8,87 [-1,99; 19,73] p=0,1074	0,71 [-0,43; 1,85]
schwer (MADRS >34)	19	41,23 (4,34)	8,36 (2,39)	-30,12 (2,39)	15	42,67 (4,08)	20,62 (2,78)	-17,85 (2,78)	-12,26 [-19,23; -5,30] p=0,0009	-1,13 [-1,87; - 0,40]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	17	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	20	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-5,45 [-12,49; 1,58] p=0,1260	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	7	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	4	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-12,29 [-25,51; 0,93] p=0,0678	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 25+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	16	38,95 (6,38)	9,19 (2,96)	-29,28 (2,96)	16	38,76 (6,82)	16,63 (2,90)	-21,84 (2,90)	-7,44 [-15,55; 0,67] p=0,0714	-0,62 [-1,33; 0,09]
nein	8	37,80 (6,04)	14,39 (3,69)	-24,08 (3,69)	8	38,80 (7,81)	18,67 (4,16)	-19,80 (4,16)	-4,28 [-15,32; 6,76] p=0,4400	-0,36 [-1,35; 0,63]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-595: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 90 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 81, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	24	38,46 (6,17)	13,79 (1,78)	-24,61 (1,78)	20	38,77 (7,02)	19,01 (2,02)	-19,38 (2,02)	-5,23 [-10,20; -0,25] p=0,0395	-0,58 [-1,19; 0,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 81, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	10	36,69 (6,56)	14,63 (2,98)	-23,76 (2,98)	5	37,40 (7,75)	15,65 (3,84)	-22,74 (3,84)	-1,02 [-10,20; 8,16] p=0,8273	-0,10 [-1,18; 0,97]
weiblich	14	39,50 (5,83)	13,15 (2,32)	-25,24 (2,32)	15	39,43 (6,75)	20,69 (2,40)	-17,71 (2,40)	-7,53 [-14,01; -1,06] p=0,0227	-0,81 [-1,57; - 0,05]
Veränderung der MADRS zu Tag 81, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	13	33,74 (3,65)	13,88 (2,40)	-20,42 (2,26)	10	32,50 (4,72)	13,90 (2,83)	-19,22 (2,66)	-1,20 [-7,89; 5,49] p=0,7249	-0,14 [-0,97; 0,69]
> Median	11	44,06 (2,93)	12,93 (2,84)	-30,15 (2,68)	10	43,94 (3,40)	22,60 (2,95)	-19,56 (2,77)	-10,59 [-17,64; -3,55] p=0,0033	-1,15 [-2,09; - 0,21]
Veränderung der MADRS zu Tag 81, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	6	30,44 (2,40)	15,15 (4,12)	-23,25 (4,12)	7	30,60 (4,22)	14,06 (3,77)	-24,33 (3,77)	1,09 [-7,74; 9,91] p=0,8094	0,10 [-0,99; 1,19]
schwer (MADRS >34)	18	41,23 (4,34)	12,99 (2,06)	-25,41 (2,06)	13	42,67 (4,08)	21,51 (2,58)	-16,88 (2,58)	-8,52 [-14,50; -2,54] p=0,0053	-0,93 [-1,68; - 0,17]
Veränderung der MADRS zu Tag 81, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	17	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	17	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-3,55 [-9,12; 2,03] p=0,2120	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	7	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	3	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-11,24 [-22,52; 0,05] p=0,0510	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 81, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	15	38,95 (6,38)	13,60 (2,39)	-24,80 (2,39)	14	38,76 (6,82)	16,67 (2,44)	-21,72 (2,44)	-3,08 [-9,32; 3,17] p=0,3336	-0,33 [-1,06; 0,41]
nein	9	37,80 (6,04)	14,02 (2,80)	-24,38 (2,80)	6	38,80 (7,81)	23,89 (3,43)	-14,50 (3,43)	-9,87 [-18,41; -1,33] p=0,0236	-1,11 [-2,24; 0,02]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-596: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	35	38,46 (6,17)	25,78 (1,57)	-12,69 (1,57)	31	38,77 (7,02)	31,59 (1,75)	-6,89 (1,75)	-5,80 [-10,18; -1,42] p=0,0104	-0,60 [-1,10; - 0,11]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	13	36,69 (6,56)	27,52 (2,60)	-10,96 (2,60)	10	37,40 (7,75)	31,00 (3,02)	-7,47 (3,02)	-3,48 [-11,19; 4,22] p=0,3687	-0,36 [-1,19; 0,48]
weiblich	22	39,50 (5,83)	24,40 (2,03)	-14,07 (2,03)	21	39,43 (6,75)	31,92 (2,10)	-6,55 (2,10)	-7,52 [-13,20; -1,83] p=0,0105	-0,77 [-1,39; - 0,15]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	19	33,74 (3,65)	21,78 (1,99)	-12,29 (2,09)	14	32,50 (4,72)	25,14 (2,41)	-8,37 (2,54)	-3,92 [-10,37; 2,53] p=0,2286	-0,41 [-1,11; 0,29]
> Median	16	44,06 (2,93)	30,37 (2,36)	-12,45 (2,50)	17	43,94 (3,40)	37,01 (2,30)	-5,52 (2,44)	-6,93 [-13,27; -0,59] p=0,0328	-0,67 [-1,38; 0,03]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	9	30,44 (2,40)	23,87 (3,73)	-14,60 (3,73)	10	30,60 (4,22)	24,50 (3,53)	-13,98 (3,53)	-0,62 [-8,69; 7,44] p=0,8775	-0,05 [-0,95; 0,85]
schwer (MADRS >34)	26	41,23 (4,34)	26,32 (1,87)	-12,15 (1,87)	21	42,67 (4,08)	34,95 (2,19)	-3,53 (2,19)	-8,63 [-13,86; -3,40] p=0,0017	-0,87 [-1,47; - 0,27]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	25	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	25	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-4,15 [-9,18; 0,87] p=0,1032	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	10	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	6	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-12,54 [-21,78; -3,29] p=0,0088	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	20	38,95 (6,38)	25,79 (2,14)	-12,68 (2,14)	21	38,76 (6,82)	30,13 (2,08)	-8,34 (2,08)	-4,34 [-10,08; 1,40] p=0,1352	-0,45 [-1,07; 0,17]
nein	15	37,80 (6,04)	25,75 (2,42)	-12,73 (2,42)	10	38,80 (7,81)	34,60 (3,03)	-3,88 (3,03)	-8,85 [-16,38; -1,32] p=0,0221	-0,91 [-1,75; - 0,06]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-597: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 2 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	35	38,46 (6,17)	19,90 (1,99)	-18,58 (1,99)	31	38,77 (7,02)	27,88 (2,18)	-10,60 (2,18)	-7,98 [-13,64; -2,32] p=0,0066	-0,66 [-1,16; - 0,16]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	13	36,69 (6,56)	20,06 (3,32)	-18,42 (3,32)	10	37,40 (7,75)	25,50 (3,83)	-12,97 (3,83)	-5,44 [-15,40; 4,51] p=0,2776	-0,44 [-1,27; 0,40]
weiblich	22	39,50 (5,83)	19,45 (2,58)	-19,02 (2,58)	21	39,43 (6,75)	29,07 (2,65)	-9,41 (2,65)	-9,62 [-16,91; -2,32] p=0,0108	-0,78 [-1,40; - 0,16]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	19	33,74 (3,65)	16,73 (2,53)	-17,34 (2,62)	14	32,50 (4,72)	20,07 (3,02)	-13,44 (3,13)	-3,90 [-11,97; 4,17] p=0,3367	-0,33 [-1,03; 0,37]
> Median	16	44,06 (2,93)	23,50 (2,91)	-19,32 (3,03)	17	43,94 (3,40)	34,42 (2,84)	-8,11 (2,96)	-11,21 [-19,16; -3,27] p=0,0066	-0,90 [-1,62; - 0,18]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	9	30,44 (2,40)	20,87 (4,21)	-17,60 (4,21)	10	30,60 (4,22)	16,90 (3,98)	-21,58 (3,98)	3,98 [-5,73; 13,69] p=0,4148	0,30 [-0,61; 1,21]
schwer (MADRS >34)	26	41,23 (4,34)	19,43 (2,19)	-19,04 (2,19)	21	42,67 (4,08)	33,09 (2,54)	-5,38 (2,54)	-13,65 [-19,92; -7,39] p<0,0001	-1,18 [-1,81; - 0,55]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	25	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	25	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-4,83 [-11,18; 1,52] p=0,1328	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	10	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	6	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-18,27 [-29,92; -6,62] p=0,0027	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	20	38,95 (6,38)	21,39 (2,70)	-17,08 (2,70)	21	38,76 (6,82)	26,99 (2,63)	-11,49 (2,63)	-5,60 [-12,96; 1,77] p=0,1334	-0,46 [-1,08; 0,17]
nein	15	37,80 (6,04)	17,88 (3,08)	-20,59 (3,08)	10	38,80 (7,81)	29,70 (3,82)	-8,78 (3,82)	-11,82 [-21,46; -2,17] p=0,0173	-0,95 [-1,80; - 0,10]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-598: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 4 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	24	38,46 (6,17)	19,36 (2,21)	-19,11 (2,21)	25	38,77 (7,02)	24,29 (2,36)	-14,18 (2,36)	-4,93 [-11,17; 1,31] p=0,1188	-0,43 [-1,00; 0,14]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	9	36,69 (6,56)	17,97 (3,70)	-20,50 (3,70)	9	37,40 (7,75)	23,35 (4,14)	-15,12 (4,14)	-5,38 [-16,28; 5,52] p=0,3266	-0,44 [-1,37; 0,50]
weiblich	15	39,50 (5,83)	19,71 (2,85)	-18,76 (2,85)	16	39,43 (6,75)	24,86 (2,89)	-13,61 (2,89)	-5,14 [-13,16; 2,87] p=0,2036	-0,44 [-1,16; 0,27]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	14	33,74 (3,65)	16,62 (2,92)	-17,50 (3,06)	11	32,50 (4,72)	17,26 (3,42)	-16,26 (3,59)	-1,24 [-10,59; 8,10] p=0,7903	-0,10 [-0,89; 0,69]
> Median	10	44,06 (2,93)	22,78 (3,34)	-19,94 (3,50)	14	43,94 (3,40)	30,00 (3,17)	-12,51 (3,35)	-7,44 [-16,72; 1,85] p=0,1141	-0,60 [-1,43; 0,23]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	7	30,44 (2,40)	20,84 (4,62)	-17,63 (4,62)	8	30,60 (4,22)	15,05 (4,34)	-23,42 (4,34)	5,79 [-5,23; 16,81] p=0,2968	0,45 [-0,59; 1,48]
schwer (MADRS >34)	17	41,23 (4,34)	18,78 (2,51)	-19,70 (2,51)	17	42,67 (4,08)	28,60 (2,82)	-9,87 (2,82)	-9,82 [-16,98; -2,66] p=0,0081	-0,87 [-1,58; - 0,16]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	18	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	21	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-0,40 [-7,24; 6,43] p=0,9069	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	6	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	4	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-21,48 [-34,27; -8,70] p=0,0014	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	16	38,95 (6,38)	20,22 (2,98)	-18,25 (2,98)	15	38,76 (6,82)	23,76 (2,90)	-14,71 (2,90)	-3,54 [-11,71; 4,63] p=0,3883	-0,30 [-1,01; 0,41]
nein	8	37,80 (6,04)	18,97 (3,53)	-19,50 (3,53)	10	38,80 (7,81)	25,10 (4,14)	-13,38 (4,14)	-6,13 [-16,84; 4,59] p=0,2563	-0,49 [-1,44; 0,45]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-599: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 8 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	31	38,46 (6,17)	18,55 (1,86)	-19,92 (1,86)	29	38,77 (7,02)	22,98 (2,03)	-15,49 (2,03)	-4,43 [-9,66; 0,81] p=0,0960	-0,41 [-0,92; 0,10]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	12	36,69 (6,56)	16,28 (3,14)	-22,20 (3,14)	10	37,40 (7,75)	20,70 (3,55)	-17,77 (3,55)	-4,42 [-13,65; 4,81] p=0,3410	-0,39 [-1,23; 0,46]
weiblich	19	39,50 (5,83)	19,52 (2,44)	-18,96 (2,44)	19	39,43 (6,75)	24,26 (2,50)	-14,21 (2,50)	-4,75 [-11,61; 2,12] p=0,1714	-0,43 [-1,08; 0,21]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	16	33,74 (3,65)	17,39 (2,41)	-16,69 (2,52)	13	32,50 (4,72)	15,79 (2,83)	-17,62 (2,97)	0,92 [-6,78; 8,63] p=0,8115	0,09 [-0,65; 0,82]
> Median	15	44,06 (2,93)	19,97 (2,73)	-22,82 (2,89)	16	43,94 (3,40)	28,96 (2,65)	-13,62 (2,81)	-9,20 [-16,70; -1,70] p=0,0172	-0,80 [-1,53; - 0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	8	30,44 (2,40)	20,16 (4,07)	-18,31 (4,07)	10	30,60 (4,22)	15,10 (3,81)	-23,38 (3,81)	5,06 [-4,15; 14,27] p=0,2751	0,41 [-0,53; 1,35]
schwer (MADRS >34)	23	41,23 (4,34)	17,92 (2,13)	-20,56 (2,13)	19	42,67 (4,08)	26,77 (2,45)	-11,71 (2,45)	-8,85 [-14,87; -2,83] p=0,0048	-0,83 [-1,47; - 0,20]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	22	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	24	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-1,73 [-7,53; 4,08] p=0,5532	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	9	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	5	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-12,95 [-23,85; -2,06] p=0,0207	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	17	38,95 (6,38)	20,04 (2,53)	-18,43 (2,53)	20	38,76 (6,82)	22,71 (2,41)	-15,77 (2,41)	-2,66 [-9,44; 4,11] p=0,4336	-0,25 [-0,90; 0,40]
nein	14	37,80 (6,04)	16,58 (2,82)	-21,90 (2,82)	9	38,80 (7,81)	23,47 (3,53)	-15,00 (3,53)	-6,89 [-15,77; 1,98] p=0,1252	-0,63 [-1,49; 0,23]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-600: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 11 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	25	38,46 (6,17)	15,32 (2,01)	-23,15 (2,01)	26	38,77 (7,02)	21,89 (2,12)	-16,58 (2,12)	-6,57 [-12,19; -0,94] p=0,0230	-0,62 [-1,18; - 0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	9	36,69 (6,56)	14,33 (3,42)	-24,14 (3,42)	8	37,40 (7,75)	21,08 (3,76)	-17,39 (3,76)	-6,74 [-16,74; 3,26] p=0,1818	-0,61 [-1,59; 0,37]
weiblich	16	39,50 (5,83)	15,42 (2,61)	-23,05 (2,61)	18	39,43 (6,75)	22,44 (2,60)	-16,04 (2,60)	-7,01 [-14,30; 0,28] p=0,0591	-0,64 [-1,33; 0,06]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	14	33,74 (3,65)	16,12 (2,43)	-18,12 (2,60)	12	32,50 (4,72)	14,60 (2,80)	-18,69 (3,00)	0,57 [-7,29; 8,44] p=0,8843	0,06 [-0,72; 0,83]
> Median	11	44,06 (2,93)	14,05 (2,86)	-28,73 (3,07)	14	43,94 (3,40)	27,87 (2,66)	-14,77 (2,87)	-13,95 [-21,85; -6,06] p=0,0008	-1,29 [-2,17; - 0,41]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	6	30,44 (2,40)	20,54 (4,35)	-17,93 (4,35)	9	30,60 (4,22)	14,87 (3,91)	-23,60 (3,91)	5,67 [-4,27; 15,61] p=0,2580	0,47 [-0,58; 1,52]
schwer (MADRS >34)	19	41,23 (4,34)	13,46 (2,27)	-25,01 (2,27)	17	42,67 (4,08)	25,20 (2,58)	-13,27 (2,58)	-11,74 [-18,19; -5,28] p=0,0006	-1,12 [-1,83; - 0,41]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	16	38,80 (6,48)	NA (NA)	NA (NA)	21	39,32 (6,35)	NA (NA)	NA (NA)	-4,69 [-11,09; 1,71] p=0,1480	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	9	37,60 (5,54)	NA (NA)	NA (NA)	5	36,50 (9,73)	NA (NA)	NA (NA)	-15,77 [-27,21; -4,34] p=0,0078	NA [NA; NA]
Veränderung der MADRS zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	17	38,95 (6,38)	14,39 (2,66)	-24,09 (2,66)	18	38,76 (6,82)	19,77 (2,57)	-18,71 (2,57)	-5,38 [-12,58; 1,81] p=0,1395	-0,48 [-1,15; 0,19]
nein	8	37,80 (6,04)	17,52 (3,31)	-20,96 (3,31)	8	38,80 (7,81)	26,14 (3,78)	-12,33 (3,78)	-8,63 [-18,61; 1,35] p=0,0887	-0,81 [-1,84; 0,22]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Der MADRS Wert zu Baseline (als kontinuierliche Kovariate) wird nicht verwendet, wenn der dichotome MADRS Wert zu Baseline im Model berücksichtigt wird. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-601: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 25 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	27	16,49 (2,91)	5,29 (1,27)	-10,57 (1,27)	23	15,47 (4,59)	8,24 (1,42)	-7,62 (1,42)	-2,95 [-6,58; 0,68] p=0,1088	-0,43 [-1,00; 0,13]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	10	17,23 (2,62)	5,07 (2,15)	-10,79 (2,15)	7	14,90 (5,00)	9,95 (2,50)	-5,91 (2,50)	-4,88 [-11,34; 1,58] p=0,1359	-0,69 [-1,69; 0,31]
weiblich	17	16,05 (3,05)	5,45 (1,67)	-10,41 (1,67)	16	15,75 (4,48)	7,50 (1,76)	-8,36 (1,76)	-2,05 [-6,83; 2,73] p=0,3931	-0,29 [-0,97; 0,40]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	15	16,21 (2,90)	4,96 (1,61)	-11,01 (1,68)	12	13,29 (5,82)	8,35 (1,95)	-5,21 (2,02)	-5,80 [-10,99; -0,61] p=0,0293	-0,83 [-1,63; - 0,04]
> Median	12	16,81 (2,99)	8,04 (1,98)	-10,17 (2,01)	11	17,38 (1,75)	8,70 (1,97)	-9,66 (2,03)	-0,51 [-5,86; 4,84] p=0,8482	-0,07 [-0,89; 0,75]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	6	16,22 (2,86)	5,40 (2,58)	-10,46 (2,58)	9	11,40 (5,78)	10,39 (2,51)	-5,47 (2,51)	-4,99 [-11,98; 2,00] p=0,1579	-0,66 [-1,73; 0,41]
schwer (MADRS >34)	21	16,58 (2,98)	5,30 (1,51)	-10,56 (1,51)	14	17,50 (1,82)	6,98 (1,94)	-8,88 (1,94)	-1,67 [-6,22; 2,87] p=0,4627	-0,23 [-0,91; 0,45]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
AD Mono	19	15,80 (3,06)	NA (NA)	NA (NA)	19	14,92 (4,89)	NA (NA)	NA (NA)	-2,45 [-6,57; 1,67] p=0,2379	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	8	18,20 (1,62)	NA (NA)	NA (NA)	4	17,67 (2,25)	NA (NA)	NA (NA)	-3,23 [-11,03; 4,56] p=0,4093	NA [NA; NA]
Veränderung der BHS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	16	17,10 (2,63)	5,64 (1,69)	-10,22 (1,69)	14	16,45 (4,27)	6,57 (1,71)	-9,29 (1,71)	-0,93 [-5,49; 3,63] p=0,6836	-0,14 [-0,85; 0,58]
nein	11	15,67 (3,15)	4,96 (1,91)	-10,90 (1,91)	9	13,50 (4,79)	11,16 (2,30)	-4,69 (2,30)	-6,20 [-12,09; -0,32] p=0,0393	-0,90 [-1,83; 0,03]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-602: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 81 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung des BHS zu Tag 81, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	24	16,49 (2,91)	6,15 (1,10)	-9,86 (1,10)	18	15,47 (4,59)	7,15 (1,24)	-8,86 (1,24)	-1,00 [-4,08; 2,08] p=0,5232	-0,18 [-0,80; 0,43]
Veränderung des BHS zu Tag 81, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	10	17,23 (2,62)	6,09 (1,83)	-9,92 (1,83)	4	14,90 (5,00)	7,16 (2,35)	-8,85 (2,35)	-1,07 [-6,78; 4,65] p=0,7133	-0,18 [-1,34; 0,98]
weiblich	14	16,05 (3,05)	6,23 (1,44)	-9,78 (1,44)	14	15,75 (4,48)	7,13 (1,50)	-8,88 (1,50)	-0,89 [-4,95; 3,16] p=0,6638	-0,16 [-0,90; 0,58]
Veränderung des BHS zu Tag 81, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	13	16,21 (2,90)	4,88 (1,44)	-11,24 (1,48)	9	13,29 (5,82)	6,99 (1,72)	-6,75 (1,76)	-4,49 [-8,91; -0,07] p=0,0464	-0,81 [-1,70; 0,08]
> Median	11	16,81 (2,99)	9,28 (1,71)	-8,73 (1,72)	9	17,38 (1,75)	7,66 (1,72)	-10,83 (1,81)	2,09 [-2,54; 6,72] p=0,3738	0,36 [-0,53; 1,25]
Veränderung des BHS zu Tag 81, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	6	16,22 (2,86)	4,35 (2,22)	-11,66 (2,22)	6	11,40 (5,78)	9,05 (2,23)	-6,97 (2,23)	-4,70 [-10,69; 1,30] p=0,1238	-0,79 [-1,99; 0,40]
schwer (MADRS >34)	18	16,58 (2,98)	6,78 (1,30)	-9,23 (1,30)	12	17,50 (1,82)	6,10 (1,72)	-9,91 (1,72)	0,67 [-3,22; 4,57] p=0,7332	0,12 [-0,62; 0,85]
Veränderung des BHS zu Tag 81, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	17	15,80 (3,06)	NA (NA)	NA (NA)	15	14,92 (4,89)	NA (NA)	NA (NA)	-1,38 [-4,89; 2,13] p=0,4376	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	7	18,20 (1,62)	NA (NA)	NA (NA)	3	17,67 (2,25)	NA (NA)	NA (NA)	1,86 [-4,86; 8,59] p=0,5852	NA [NA; NA]
Veränderung des BHS zu Tag 81, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	15	17,10 (2,63)	6,44 (1,49)	-9,58 (1,49)	13	16,45 (4,27)	5,87 (1,52)	-10,14 (1,52)	0,56 [-3,27; 4,40] p=0,7721	0,10 [-0,65; 0,84]
nein	9	15,67 (3,15)	5,77 (1,77)	-10,25 (1,77)	5	13,50 (4,79)	9,55 (2,16)	-6,46 (2,16)	-3,79 [-9,24; 1,67] p=0,1723	-0,69 [-1,82; 0,45]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-603: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore, ITT-Population, Tag 8 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	34	16,49 (2,91)	9,51 (1,16)	-6,35 (1,16)	29	15,47 (4,59)	9,69 (1,30)	-6,17 (1,30)	-0,18 [-3,44; 3,09] p=0,9138	-0,03 [-0,52; 0,47]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	13	17,23 (2,62)	8,75 (1,94)	-7,11 (1,94)	10	14,90 (5,00)	9,83 (2,22)	-6,03 (2,22)	-1,08 [-6,81; 4,66] p=0,7082	-0,15 [-0,97; 0,68]
weiblich	21	16,05 (3,05)	10,01 (1,52)	-5,85 (1,52)	19	15,75 (4,48)	9,64 (1,61)	-6,22 (1,61)	0,37 [-3,94; 4,68] p=0,8637	0,05 [-0,57; 0,67]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤ Median	19	16,21 (2,90)	8,02 (1,59)	-7,91 (1,48)	13	13,29 (5,82)	9,92 (1,98)	-3,93 (1,84)	-3,98 [-8,63; 0,67] p=0,0918	-0,59 [-1,32; 0,13]
> Median	15	16,81 (2,99)	13,63 (1,96)	-4,55 (1,81)	16	17,38 (1,75)	10,28 (1,89)	-7,99 (1,79)	3,44 [-1,18; 8,05] p=0,1413	0,47 [-0,24; 1,19]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	9	16,22 (2,86)	8,03 (2,28)	-7,83 (2,28)	10	11,40 (5,78)	11,18 (2,38)	-4,68 (2,38)	-3,15 [-9,55; 3,25] p=0,3275	-0,42 [-1,33; 0,50]
schwer (MADRS >34)	25	16,58 (2,98)	9,98 (1,41)	-5,88 (1,41)	19	17,50 (1,82)	8,83 (1,77)	-7,02 (1,77)	1,14 [-2,95; 5,23] p=0,5775	0,15 [-0,45; 0,75]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%- KI] ^b
AD Mono	24	15,80 (3,06)	NA (NA)	NA (NA)	24	14,92 (4,89)	NA (NA)	NA (NA)	1,07 [-2,59; 4,74] p=0,5593	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	10	18,20 (1,62)	NA (NA)	NA (NA)	5	17,67 (2,25)	NA (NA)	NA (NA)	-3,34 [-10,20; 3,52] p=0,3336	NA [NA; NA]
Veränderung der BHS zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	19	17,10 (2,63)	10,07 (1,59)	-5,79 (1,59)	19	16,45 (4,27)	8,83 (1,57)	-7,03 (1,57)	1,24 [-3,00; 5,48] p=0,5592	0,18 [-0,46; 0,81]
nein	15	15,67 (3,15)	8,81 (1,74)	-7,05 (1,74)	10	13,50 (4,79)	11,39 (2,22)	-4,47 (2,22)	-2,58 [-8,11; 2,94] p=0,3525	-0,36 [-1,17; 0,44]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.</p> <p>Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-604: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 25 (SUI2001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	22/36 (61,1%)	0,26 [0,03; NA]	19/32 (59,4%)	0,26 [0,03; NA]	1,16 [0,45; 3,01] p=0,7663	1,07 [0,70; 1,63] p=0,7540	4,10% [-22,10%; 30,30%] p=0,7584	0,99 [0,53; 1,82] p=0,9677
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5558								
männlich	9/13 (69,2%)	0,26 [0,03; NA]	8/10 (80,0%)	0,16 [0,03; 0,26]	0,53 [0,08; 3,55] p=0,5164	0,75 [0,30; 1,90] p=0,5432	-18,20% [-72,20%; 35,90%] p=0,5097	0,71 [0,27; 1,86] p=0,4851
weiblich	13/23 (56,5%)	0,26 [0,03; NA]	11/22 (50,0%)	0,26 [0,03; NA]	1,78 [0,51; 6,24] p=0,3920	1,31 [0,73; 2,34] p=0,3649	15,40% [-17,60%; 48,30%] p=0,3605	1,14 [0,51; 2,54] p=0,7526
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2150								
\leq Median	15/19 (78,9%)	0,26 [0,03; 0,26]	8/14 (57,1%)	0,26 [0,03; NA]	2,83 [0,54; 14,88] p=0,1658	1,50 [0,82; 2,74] p=0,1884	28,20% [-10,30%; 66,70%] p=0,1506	1,52 [0,64; 3,58] p=0,3414
$>$ Median	7/16 (43,8%)	NA [0,03; NA]	11/17 (64,7%)	0,26 [0,03; NA]	0,68 [0,12; 3,91] p=0,6687	0,86 [0,43; 1,72] p=0,6639	-8,30% [-45,60%; 28,90%] p=0,6611	0,59 [0,23; 1,52] p=0,2751
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,9126								
moderat (MADRS 20-34)	7/9 (77,8%)	0,26 [0,03; NA]	7/10 (70,0%)	0,16 [0,03; NA]	2,00 [0,18; 22,06] p=0,5127	1,25 [0,59; 2,67] p=0,5645	16,70% [-38,30%; 71,70%] p=0,5524	1,06 [0,37; 3,04] p=0,9065

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
schwer (MADRS >34)	15/26 (57,7%)	0,26 [0,03; NA]	12/21 (57,1%)	0,26 [0,03; NA]	1,54 [0,39; 5,99] p=0,5552	1,20 [0,67; 2,16] p=0,5473	10,60% [-22,90%; 44,10%] p=0,5357	0,98 [0,46; 2,11] p=0,9695
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,4273								
AD Mono	15/26 (57,7%)	0,26 [0,03; NA]	16/26 (61,5%)	0,23 [0,03; NA]	0,86 [0,29; 2,59] p=0,8044	0,94 [0,61; 1,45] p=0,7867	-3,70% [-31,20%; 23,90%] p=0,7939	0,85 [0,42; 1,71] p=0,6425
AD + Augmentation	7/10 (70,0%)	0,25 [0,03; NA]	3/6 (50,0%)	0,26 [0,03; NA]	3,20 [0,32; 31,57] p=0,2689	2,00 [0,53; 7,54] p=0,3061	40,70% [-26,20%; 100,00%] p=0,2329	1,69 [0,43; 6,53] p=0,4496
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6384								
ja	11/20 (55,0%)	0,26 [0,03; NA]	13/21 (61,9%)	0,26 [0,03; NA]	0,45 [0,11; 1,87] p=0,2741	0,70 [0,38; 1,29] p=0,2501	-22,40% [-60,10%; 15,30%] p=0,2449	0,83 [0,37; 1,85] p=0,6494
nein	11/16 (68,8%)	0,23 [0,03; 0,30]	6/11 (54,5%)	0,13 [0,03; NA]	1,83 [0,21; 16,03] p=0,6047	1,16 [0,74; 1,84] p=0,5172	12,00% [-32,30%; 56,30%] p=0,5959	1,15 [0,42; 3,11] p=0,7820

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).</p> <p>Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.</p> <p>d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-605: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verbesserung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 81 (SUI2001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	31/36 (86,1%)	0,26 [0,03; 0,76]	23/32 (71,9%)	0,26 [0,03; 0,82]	3,03 [0,77; 11,92] p=0,1168	1,23 [0,96; 1,57] p=0,1091	16,20% [-3,10%; 35,50%] p=0,0990	1,36 [0,78; 2,38] p=0,2747
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4002								
männlich	13/13 (100,0%)	0,26 [0,03; 0,76]	8/10 (80,0%)	0,16 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] p=0,1573	1,38 [0,88; 2,14] p=0,1590	27,30% [-3,60%; 58,10%] p=0,0833	0,71 [0,27; 1,86] p=0,4851
weiblich	18/23 (78,3%)	0,26 [0,03; 0,82]	15/22 (68,2%)	0,26 [0,03; 2,69]	2,75 [0,57; 13,23] p=0,2227	1,27 [0,87; 1,87] p=0,2175	17,70% [-9,20%; 44,60%] p=0,1965	1,51 [0,74; 3,10] p=0,2601
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1713								
\leq Median	18/19 (94,7%)	0,26 [0,03; 0,26]	10/14 (71,4%)	0,26 [0,03; 2,76]	NA [NA; NA] p=0,0411	1,39 [1,00; 1,94] p=0,0492	28,20% [4,00%; 52,40%] p=0,0222	2,01 [0,87; 4,66] p=0,1042
>Median	13/16 (81,3%)	0,76 [0,03; 0,85]	13/17 (76,5%)	0,26 [0,03; 0,82]	NA [NA; NA] p=0,0833	1,38 [0,96; 1,97] p=0,0846	25,00% [0,50%; 49,50%] p=0,0455	0,87 [0,40; 1,88] p=0,7209
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS, Interaktion: p=0,7921								
moderat (MADRS 20-34)	8/9 (88,9%)	0,26 [0,03; 0,79]	7/10 (70,0%)	0,16 [0,03; NA]	NA [NA; NA] p=0,0833	1,50 [0,85; 2,64] p=0,1601	33,30% [-4,40%; 71,10%] p=0,0833	1,25 [0,45; 3,44] p=0,6718
schwer (MADRS >34)	23/26 (88,5%)	0,26 [0,03; 0,82]	16/21 (76,2%)	0,26 [0,03; 0,85]	9,80 [0,85; 112,82] p=0,0541	1,39 [0,97; 1,99] p=0,0717	26,30% [2,80%; 49,90%] p=0,0284	1,37 [0,70; 2,68] p=0,3531
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,8290								
AD Mono	22/26 (84,6%)	0,26 [0,03; 0,79]	19/26 (73,1%)	0,23 [0,03; 0,82]	2,14 [0,49; 9,35] p=0,3283	1,15 [0,88; 1,49] p=0,2992	11,00% [-10,00%; 32,10%] p=0,3047	1,28 [0,68; 2,42] p=0,4466

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
AD + Augmentation	9/10 (90,0%)	0,25 [0,03; 0,85]	4/6 (66,7%)	0,26 [0,03; NA]	NA [NA; NA] p=0,1161	1,69 [0,81; 3,52] p=0,1638	40,70% [-2,20%; 83,70%] p=0,0631	1,55 [0,48; 5,05] p=0,4656
Verbesserung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,8062								
ja	18/20 (90,0%)	0,26 [0,03; 0,82]	16/21 (76,2%)	0,26 [0,03; 0,82]	0,67 [0,05; 8,20] p=0,7630	0,96 [0,79; 1,17] p=0,7055	-3,50% [-25,00%; 18,00%] p=0,7502	1,31 [0,65; 2,65] p=0,4504
nein	13/16 (81,3%)	0,23 [0,03; 0,30]	7/11 (63,6%)	0,13 [0,03; NA]	4,27 [0,28; 65,08] p=0,3110	1,28 [0,86; 1,88] p=0,2218	20,20% [-18,80%; 59,30%] p=0,3093	1,32 [0,52; 3,34] p=0,5579

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-606: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 25 (SUI2001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamtpopulation	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,4142	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-8,30%; 3,10%] p=0,3697	NA [NA; NA] p=0,9975

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-607: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit gemäß BHS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID ≥ 4 , ITT-Population, Tag 81 (SUI2001)

	TMA + ESK		TMA + PCB		TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Verschlechterung der BHS um ≥ 4 Punkte innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Gesamtpopulation								
Gesamtpopulation	0/36 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,1985	NA [NA; NA] NA	-5,80% [-14,20%; 2,50%] p=0,1713	NA [NA; NA] p=0,9977

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

c: berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation).

Bei der Subgruppe Region wird Zentrum nicht als Stratifizierungsfaktor verwendet.

d: berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, HR: Hazard Ratio, inkl.: inklusive, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MCID: minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference), n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-608: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI2001)

	TMA + ESK			TMA + PCB			TMA + ESK vs. TMA + PCB			
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Gesamtpopulation	22	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -1,00]	-4,57 (0,34)	23	5,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,71 (0,41)	0,13 [-0,83; 1,10] p=0,7778	0,07 [-0,511; 0,66]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	7	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-5,31 (0,37)	6	6,00 [5,00; 6,00]	-6,00 [-6,00; -5,00]	-5,86 (0,61)	0,55 [-1,79; 2,88] p=0,5107	0,41 [-0,697; 1,52]
weiblich	15	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -1,00]	-4,39 (0,53)	17	5,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,48 (0,57)	0,09 [-1,50; 1,69] p=0,9033	0,04 [-0,653; 0,74]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤Median	12	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,61 (0,55)	11	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,14 (0,78)	-0,47 [-2,54; 1,59] p=0,6258	-0,20 [-1,023; 0,62]
>Median	10	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -1,00]	-4,24 (0,74)	12	6,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,62 (0,75)	0,38 [-1,57; 2,33] p=0,6794	0,15 [-0,694; 0,99]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	4	5,00 [5,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; -2,00]	-3,48 (0,50)	8	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-2,34 (0,62)	-1,14 [-4,15; 1,87] p=0,2441	-0,67 [-1,914; 0,57]
schwer (MADRS >34)	18	6,00 [5,00; 6,00]	-5,50 [-6,00; -1,00]	-4,85 (0,44)	15	6,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,89 (0,59)	0,04 [-1,34; 1,42] p=0,9548	0,02 [-0,667; 0,70]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	15	6,00 [5,00; 6,00]	-6,00 [-6,00; -1,00]	-4,51 (0,46)	20	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,62 (0,38)	0,11 [-1,02; 1,24] p=0,8461	0,06 [-0,609; 0,73]
AD + Augmentation	7	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -3,00]	-4,34 (0,00)	3	5,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -3,00]	-4,34 (0,00)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	14	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -1,00]	-4,97 (0,58)	15	5,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-5,08 (0,64)	0,11 [-1,20; 1,43] p=0,8580	0,05 [-0,681; 0,78]
nein	8	6,00 [5,00; 6,00]	-5,50 [-6,00; -3,00]	-4,84 (0,18)	8	6,00 [5,00; 6,00]	-5,50 [-6,00; -3,00]	-5,14 (0,24)	0,29 [-0,52; 1,11] p=0,3970	0,46 [-0,539; 1,45]
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-609: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 81 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 81, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	24	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,34 (0,21)	20	5,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -3,00]	-4,74 (0,22)	0,40 [-0,12; 0,91] p=0,1252	0,39 [-0,210; 0,99]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	10	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,18 (0,48)	5	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -3,00]	-4,69 (0,64)	0,51 [-1,51; 2,53] p=0,5447	0,32 [-0,758; 1,41]
weiblich	14	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,64 (0,34)	15	5,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -4,00]	-5,00 (0,28)	0,37 [-0,45; 1,19] p=0,3585	0-30 [-0,431; 1,04]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
≤Median	13	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,44 (0,30)	10	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -3,00]	-4,57 (0,32)	0,13 [-0,71; 0,98] p=0,7376	0,12 [-0,703; 0,95]
>Median	10	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,72 (0,18)	10	6,00 [4,00; 6,00]	-6,00 [-6,00; -4,00]	-4,94 (0,24)	0,22 [-0,34; 0,78] p=0,4107	0,31 [-0,556; 1,17]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
moderat (MADRS 20-34)	6	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,55 (0,31)	7	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -3,00]	-4,55 (0,28)	-0,00 [-1,01; 1,01]; p=1,0000	-0,00 [-1,090; 1,09]
schwer (MADRS >34)	18	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,28 (0,16)	13	6,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -4,00]	-4,76 (0,22)	0,47 [-0,00; 0,95]; p=0,0513	0,65 [-0,088; 1,38]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	17	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,61 (0,20)	17	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -3,00]	-5,02 (0,20)	0,41 [-0,12; 0,94] p=0,1266	0,47 [-0,209; 1,16]
AD + Augmentation	7	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-3,90 (0,52)	3	5,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-5,00; -5,00]	-5,19 (0,85)	1,29 [-3,23; 5,80] p=0,3453	0,84 [-0,596; 2,27]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 25, Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	15	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,32 (0,36)	14	5,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -3,00]	-4,76 (0,35)	0,44 [-0,15; 1,03] p=0,1339	0,32 [-0,416; 1,05]
nein	9	6,00 [5,00; 6,00]	-5,50 [-6,00; -2,00]	-4,37 (0,12)	6	6,00 [5,00; 6,00]	-5,50 [-6,00; -4,00]	-4,38 (0,15)	0,01 [-0,49; 0,52] p=0,9561	0,03 [-1,003; 1,06]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-610: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	33	6,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 1,00]	-1,41 (0,37)	31	5,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,77 (0,42)	-0,64 [-1,63; 0,35] p=0,2013	-0,29 [-0,779; 0,21]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	13	5,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-1,69 (0,86)	10	6,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 0,00]	-1,44 (0,96)	-0,25 [-3,00; 2,49] p=0,8455	-0,08 [-0,904; 0,75]
weiblich	20	6,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 1,00]	-1,01 (0,50)	21	5,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,39 (0,50)	-0,62 [-1,92; 0,68] p=0,3374	-0,27 [-0,885; 0,35]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
≤Median	19	5,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 0,00]	-1,20 (0,54)	14	5,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,22 (0,71)	-0,98 [-2,67; 0,71] p=0,2411	-0,38 [-1,082; 0,31]
>Median	14	6,00 [5,00; 6,00]	-0,50 [-6,00; 1,00]	-1,43 (0,75)	17	6,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 0,00]	-0,73 (0,69)	-0,70 [-2,35; 0,94] p=0,3840	-0,24 [-0,954; 0,47]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 1+4h, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
moderat (MADRS 20-34)	9	5,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-4,00; 0,00]	0,10 (0,73)	10	5,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 0,00]	0,10 (0,75)	-0,00 [-2,04; 2,03] p=0,9960	-0,00 [-0,902; 0,90]
schwer (MADRS >34)	24	6,00 [5,00; 6,00]	-0,50 [-6,00; 1,00]	-1,92 (0,50)	21	6,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-5,00; -1,00]	-1,18 (0,61)	-0,73 [-2,05; 0,59] p=0,2681	-0,27 [-0,863; 0,31]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	23	6,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 1,00]	-1,60 (0,45)	25	5,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-1,14 (0,45)	-0,45 [-1,61; 0,70] p=0,4317	-0,20 [-0,769; 0,37]
AD + Augmentation	10	5,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 0,00]	-0,93 (0,86)	6	5,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-1,00; 0,00]	0,25 (1,11)	-1,18 [-4,64; 2,28] p=0,4358	-0,41 [-1,434; 0,62]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 1+4h, Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	18	6,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 0,00]	-1,05 (0,47)	21	5,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 1,00]	-0,58 (0,43)	-0,47 [-1,66; 0,71] p=0,4200	-0,23 [-0,864; 0,40]
nein	15	6,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-6,00; -1,00]	-3,03 (0,63)	10	6,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-5,00; 0,00]	-0,72 (0,85)	-2,31 [-4,46; -0,16] p=0,0372	-0,87 [-1,717; - 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-611: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	34	6,00 [5,00; 6,00]	-1,50 [-6,00; 1,00]	-2,41 (0,42)	29	5,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 0,00]	-1,24 (0,51)	-1,17 [-2,31; -0,02] p=0,0457	-0,45 [-0,948; 0,06]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	13	5,00 [5,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,70 (0,72)	10	6,00 [5,00; 6,00]	-0,50 [-6,00; 0,00]	-2,30 (0,80)	-0,41 [-2,70; 1,89] p=0,7085	-0,15 [-0,978; 0,67]
weiblich	21	6,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-2,49 (0,59)	19	5,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 0,00]	-0,65 (0,61)	-1,84 [-3,39; -0,30] p=0,0212	-0,67 [- 1,313; - 0,03]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
≤Median	19	5,00 [5,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-2,76 (0,61)	12	5,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-2,28 (0,89)	-0,48 [-2,53; 1,58]; p=0,6345	-0,16 [-0,888; 0,56]
>Median	15	6,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-1,67 (0,69)	17	6,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 0,00]	0,07 (0,64)	-1,74 [-3,25; -0,23]; p=0,0261	-0,64 [-1,350; 0,08]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
moderat (MADRS 20-34)	9	5,00 [5,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; 0,00]	-1,52 (1,12)	8	5,00 [5,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,35 (1,52)	-0,18 [-3,69; 3,34]; p=0,9097	-0,04 [-0,996; 0,91]
schwer (MADRS >34)	25	6,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-2,60 (0,49)	21	6,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-3,00; 0,00]	-0,51 (0,60)	-2,09 [-3,43; -0,74]; p=0,0034	-0,79 [-1,395; - 0,19]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	25	6,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-2,31 (0,49)	24	5,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-1,55 (0,54)	-0,76 [-2,08; 0,57] p=0,2553	-0,29 [-0,856; 0,27]
AD + Augmentation	9	5,00 [5,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-3,10 (0,86)	5	5,00 [4,00; 6,00]	0,00 [-1,00; 0,00]	1,08 (1,19)	-4,18 [-8,57; 0,22] p=0,0576	-1,50 [-2,776; - 0,23]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 2, Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	20	6,00 [5,00; 6,00]	-0,50 [-6,00; 0,00]	-2,11 (0,61)	19	5,00 [4,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,62 (0,64)	-0,50 [-2,10; 1,11]; p=0,5310	-0,18 [-0,805; 0,45]
nein	14	6,00 [5,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 1,00]	-2,25 (0,79)	10	6,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 0,00]	-0,26 (1,02)	-1,98 [-4,49; 0,53]; p=0,1106	-0,62 [-1,458; 0,21]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-612: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	23	6,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-2,52 (0,63)	24	5,00 [4,00; 6,00]	-1,50 [-6,00; 0,00]	-1,61 (0,69)	-0,91 [-2,43; 0,62] p=0,2352	-0,28 [-0,855; 0,30]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	8	5,00 [5,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,28 (0,87)	10	6,00 [5,00; 6,00]	0,00 [-6,00; 0,00]	-2,07 (0,94)	-1,21 [-4,15; 1,73] p=0,3711	-0,43 [-1,399; 0,53]
weiblich	15	6,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-2,51 (0,88)	21	5,00 [4,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,29 (0,98)	-0,22 [-2,63; 2,20] p=0,8511	-0,06 [-0,775; 0,66]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
≤Median	13	5,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-2,50 (0,85)	10	5,00 [5,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,70 (1,11)	-0,80 [-3,83; 2,24] p=0,5785	-0,24 [-1,063; 0,59]
>Median	10	6,00 [5,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,44 (1,12)	17	6,00 [4,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-2,26 (1,03)	-1,19 [-3,50; 1,12] p=0,2922	-0,31 [-1,124; 0,51]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 4, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
moderat (MADRS 20-34)	7	5,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-5,00; 0,00]	-1,89 (1,23)	7	5,00 [5,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-2,39 (1,49)	0,50 [-4,58; 5,58]; p=0,7981	0,13 [-0,920; 1,18]
schwer (MADRS >34)	16	6,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 1,00]	-3,00 (0,85)	17	6,00 [4,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-1,50 (0,94)	-1,51 [-3,48; 0,46]; p=0,1270	-0,40 [-1,091; 0,29]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 4, Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	16	6,00 [5,00; 6,00]	-1,00 [-6,00; 0,00]	-2,17 (0,87)	14	5,00 [4,00; 6,00]	-1,50 [-6,00; 0,00]	-1,49 (0,97)	-0,68 [-2,84; 1,48] p=0,5173	-0,19 [-0,905; 0,53]
nein	7	6,00 [5,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,75 (1,24)	10	6,00 [5,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-1,07 (1,28)	-1,68 [-5,64; 2,29] p=0,3507	-0,42 [-1,403; 0,56]

a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-613: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	31	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 1,00]	-3,59 (0,43)	29	5,00 [4,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-3,20 (0,49)	-0,39 [-1,55; 0,77] p=0,4995	-0,15 [-0,660; 0,35]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	12	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 0,00]	-4,50 (0,65)	10	6,00 [5,00; 6,00]	-3,50 [-6,00; 0,00]	-3,50 (0,74)	-1,00 [-3,07; 1,07] p=0,3146	-0,42 [-1,267; 0,43]
weiblich	19	6,00 [5,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 1,00]	-3,65 (0,67)	19	5,00 [4,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,93 (0,69)	-0,72 [-2,58; 1,13] p=0,4298	-0,24 [-0,877; 0,40]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
≤Median	16	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 0,00]	-4,19 (0,53)	14	5,00 [5,00; 6,00]	-3,50 [-6,00; 0,00]	-3,85 (0,67)	-0,34 [-1,99; 1,30] p=0,6675	-0,14 [- 0,863; 0,57]
>Median	15	6,00 [5,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 1,00]	-3,28 (0,89)	15	6,00 [4,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,36 (0,95)	-0,92 [-2,98; 1,14]; p=0,3620	-0,25 [-0,970; 0,47]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 8, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
moderat (MADRS 20-34)	8	5,00 [5,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-3,58 (0,81)	10	5,00 [5,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-4,16 (0,85)	0,58 [-1,77; 2,94]; p=0,5770	0,22 [-0,714; 1,15]
schwer (MADRS >34)	23	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 1,00]	-3,27 (0,61)	19	6,00 [4,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-2,11 (0,74)	-1,16 [-2,77; 0,45] p=0,1518	-0,37 [-0,985; 0,24]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	22	6,00 [5,00; 6,00]	-3,50 [-6,00; 1,00]	-3,24 (0,53)	24	5,00 [5,00; 6,00]	-2,50 [-6,00; 0,00]	-3,15 (0,52)	-0,10 [-1,45; 1,26] p=0,8848	-0,04 [-0,617; 0,54]
AD + Augmentation	9	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 0,00]	-4,36 (0,94)	5	5,00 [4,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; -1,00]	-2,28 (1,45)	-2,08 [-6,81; 2,65]; p=0,2898	-0,66 [-1,787; 0,47]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 8, Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	17	6,00 [5,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-3,45 (0,65)	20	5,00 [4,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	-3,77 (0,59)	0,32 [-1,21; 1,85]; p=0,6699	0,12 [-0,529; 0,77]
nein	14	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 1,00]	-4,16 (0,62)	9	6,00 [5,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-1,97 (0,86)	-2,19 [-4,52; 0,14] p=0,0626	-0,87 [-1,754; 0,01]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-614: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	25	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 0,00]	-3,95 (0,39)	26	5,00 [4,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-3,81 (0,43)	-0,14 [-1,23; 0,95] p=0,7988	-0,07 [-0,615; 0,48]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	9	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 0,00]	-4,89 (0,63)	10	6,00 [5,00; 6,00]	-4,50 [-6,00; 0,00]	-3,61 (0,72)	-1,28 [-3,80; 1,25] p=0,2709	-0,61 [-1,596; 0,37]
weiblich	16	6,00 [5,00; 6,00]	-4,50 [-6,00; 0,00]	-3,93 (0,55)	21	5,00 [4,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; -1,00]	-4,03 (0,57)	0,10 [-1,51; 1,72] p=0,8958	0,04 [-0,630; 0,72]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
≤Median	14	5,00 [5,00; 6,00]	-4,50 [-6,00; 0,00]	-4,34 (0,44)	12	5,00 [5,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-4,28 (0,57)	-0,07 [-1,57; 1,44] p=0,9249	-0,04 [-0,807; 0,73]
>Median	11	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 0,00]	-4,00 (0,78)	14	6,00 [4,00; 6,00]	-4,50 [-6,00; -1,00]	-3,04 (0,81)	-0,96 [-3,01; 1,09] p=0,3334	-0,33 [-1,121; 0,47]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 11, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studien- beginn	Median [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswert-ungs- zeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
moderat (MADRS 20-34)	6	5,00 [5,00; 6,00]	-4,00 [-5,00; 0,00]	NA (NA)	9	5,00 [5,00; 6,00]	-2,00 [-6,00; 0,00]	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA]
schwer (MADRS >34)	19	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 0,00]	-3,86 (0,52)	17	6,00 [4,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -1,00]	-3,55 (0,67)	-0,31 [-1,82; 1,20] p=0,6759	-0,12 [-0,776; 0,53]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	16	5,00 [5,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; 0,00]	-3,30 (0,58)	10	5,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; 0,00]	-3,46 (0,54)	0,16 [-1,24; 1,56]; p=0,8158	0,07 [-0,585; 0,72]
AD + Augmentation	9	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,32 (0,68)	19	6,00 [4,00; 6,00]	-2,00 [-5,00; -1,00]	-2,71 (0,81)	-1,61 [-4,72; 1,50] p=0,2236	-0,77 [-1,915; 0,37]
Veränderung des Suizidrisikos gemäß CGJ-SR zu Tag 11, Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	17	6,00 [5,00; 6,00]	-4,00 [-6,00; 0,00]	-3,88 (0,60)	18	5,00 [4,00; 6,00]	-4,5 [-6,00; 0,00]	-4,27 (0,63)	0,39 [-1,15; 1,93] p=0,6064	0,15 [-0,516; 0,81]
nein	8	6,00 [5,00; 6,00]	-5,00 [-6,00; -2,00]	-4,80 (0,43)	8	6,00 [5,00; 6,00]	-3,00 [-6,00; -2,00]	-3,35 (0,50)	-1,45 [-3,31; 0,40] p=0,1003	-1,04 [-2,107; 0,02]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	N	Median [95%-KI] Studienbeginn	Median [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA [95%-KI] Auswertungszeitpunkt	ANCOVA Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der Veränderung gegenüber Baseline erfolgt über die Rangfolgeänderung zu jedem Messzeitpunkt auf Basis einer ANCOVA der beobachteten Fälle (OC) mit den Faktoren Behandlung, Analysezentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation) und Baseline CGI-SR (nicht als Rangfolge) als Kovariablen.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, ANCOVA: Kovarianz-Analyse, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version, ESK: Esketamin, FoST: Frequency of Suicidal Thinking, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SE: Standardfehler (Standard Error), SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-615: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 25 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
Veränderung der BSS zu Tag 25, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	23	24,00 (5,45)	3,26 (1,54)	-19,27 (1,54)	23	21,39 (8,28)	7,43 (1,61)	-15,10 (1,61)	-4,17 [-8,42; 0,08] p=0,0544	-0,54 [-1,13; 0,05]
Veränderung der BSS zu Tag 25, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	8	25,46 (4,39)	1,02 (2,66)	-21,50 (2,66)	5	21,50 (10,96)	8,20 (3,05)	-14,32 (3,05)	-7,18 [-15,15; 0,78] p=0,0761	-0,92 [-2,11; 0,28]
weiblich	15	23,10 (5,93)	4,56 (2,03)	-17,96 (2,03)	18	21,33 (6,98)	7,21 (1,96)	-15,31 (1,96)	-2,65 [-8,21; 2,91] p=0,3428	-0,32 [-1,01; 0,37]
Veränderung der BSS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
<= Median	13	23,28 (5,85)	2,77 (1,85)	-20,55 (2,63)	11	18,57 (9,14)	8,02 (2,21)	-11,37 (3,00)	-9,18 [-17,07; -1,29] p=0,0234	-0,91 [-1,77; - 0,06]
> Median	10	24,81 (5,02)	5,88 (2,28)	-20,26 (3,03)	12	23,71 (6,93)	7,83 (2,13)	-17,61 (2,86)	-2,66 [-10,54; 5,22] p=0,5017	-0,26 [-1,10; 0,58]
Veränderung der BSS zu Tag 25, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	4	22,88 (3,44)	4,65 (3,37)	-17,87 (3,37)	8	16,60 (9,00)	7,28 (2,82)	-15,25 (2,82)	-2,63 [-11,22; 5,97] p=0,5423	-0,32 [-1,53; 0,89]
schwer (MADRS >34)	19	24,35 (5,95)	2,95 (1,80)	-19,58 (1,80)	15	23,67 (7,03)	7,64 (2,09)	-14,89 (2,09)	-4,69 [-9,92; 0,54] p=0,0777	-0,57 [-1,27; 0,12]
Veränderung der BSS zu Tag 25, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	16	24,45 (4,95)	2,05 (2,00)	-20,47 (2,00)	16	23,62 (7,43)	5,20 (1,95)	-17,32 (1,95)	-3,15 [-8,49; 2,18] p=0,2411	-0,39 [-1,09; 0,31]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
nein	7	23,36 (6,23)	4,84 (2,52)	-17,69 (2,52)	7	16,70 (8,34)	11,52 (2,88)	-11,01 (2,88)	-6,68 [-14,32; 0,96] p=0,0852	-0,87 [-1,99; 0,24]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-616: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 81 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
Veränderung der BHS zu Tag 81, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	23	24,00 (5,45)	3,68 (1,63)	-18,80 (1,63)	19	21,39 (8,28)	5,03 (1,79)	-17,44 (1,79)	-1,36 [-5,89; 3,18] p=0,5571	-0,17 [-0,78; 0,44]
Veränderung der BHS zu Tag 81, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	10	25,46 (4,39)	1,29 (2,68)	-21,18 (2,68)	4	21,50 (10,96)	7,39 (3,43)	-15,09 (3,43)	-6,09 [-14,47; 2,29] p=0,1540	-0,70 [-1,90; 0,50]
weiblich	13	23,10 (5,93)	5,16 (2,14)	-17,32 (2,14)	15	21,33 (6,98)	4,16 (2,12)	-18,32 (2,12)	1,00 [-4,80; 6,80] p=0,7350	0,12 [-0,62; 0,87]
Veränderung der BHS zu Tag 81, Subgruppe: MADRS										
<= Median	12	23,28 (5,85)	3,66 (2,15)	-19,79 (1,94)	9	18,57 (9,14)	7,21 (2,54)	-13,76 (2,24)	-6,03 [-11,68; -0,38] p=0,0365	-0,86 [-1,77; 0,05]
> Median	11	24,81 (5,02)	5,79 (2,54)	-20,93 (2,26)	10	23,71 (6,93)	4,08 (2,63)	-21,96 (2,29)	1,02 [-4,79; 6,84] p=0,7295	0,13 [-0,72; 0,99]
Veränderung der BHS zu Tag 81, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	5	22,88 (3,44)	5,42 (3,53)	-17,06 (3,53)	6	16,60 (9,00)	6,89 (2,97)	-15,59 (2,97)	-1,47 [-10,26; 7,33] p=0,7433	-0,18 [-1,37; 1,01]
schwer (MADRS >34)	18	24,35 (5,95)	3,29 (1,86)	-19,19 (1,86)	13	23,67 (7,03)	4,06 (2,32)	-18,41 (2,32)	-0,78 [-6,31; 4,76] p=0,7827	-0,09 [-0,81; 0,62]
Veränderung der BHS zu Tag 81, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	15	24,45 (4,95)	2,69 (2,15)	-19,78 (2,15)	14	23,62 (7,43)	3,75 (2,20)	-18,72 (2,20)	-1,06 [-6,75; 4,63] p=0,7152	-0,12 [-0,85; 0,61]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
nein	8	23,36 (6,23)	4,96 (2,63)	-17,51 (2,63)	5	16,70 (8,34)	7,62 (3,21)	-14,85 (3,21)	-2,66 [-10,78; 5,46] p=0,5204	-0,34 [-1,47; 0,79]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-617: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 1+4h (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
Veränderung der BSS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	34	24,00 (5,45)	14,19 (1,65)	-8,33 (1,65)	31	21,39 (8,28)	15,74 (1,76)	-6,78 (1,76)	-1,55 [-6,18; 3,08] p=0,5043	-0,16 [-0,65; 0,33]
Veränderung der BSS zu 1+4h, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	13	25,46 (4,39)	12,22 (2,71)	-10,30 (2,71)	10	21,50 (10,96)	17,10 (3,05)	-5,42 (3,05)	-4,89 [-12,90; 3,13] p=0,2265	-0,48 [-1,32; 0,35]
weiblich	21	23,10 (5,93)	15,24 (2,13)	-7,29 (2,13)	21	21,33 (6,98)	14,92 (2,13)	-7,60 (2,13)	0,32 [-5,60; 6,23] p=0,9150	0,03 [-0,57; 0,64]
Veränderung der BSS zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
<= Median	18	23,28 (5,85)	11,68 (2,29)	-11,63 (2,18)	14	18,57 (9,14)	12,52 (2,74)	-7,72 (2,56)	-3,92 [-10,54; 2,71] p=0,2413	-0,41 [-1,11; 0,30]
> Median	16	24,81 (5,02)	19,11 (2,65)	-7,41 (2,51)	17	23,71 (6,93)	19,30 (2,58)	-5,88 (2,44)	-1,53 [-7,97; 4,91] p=0,6354	-0,15 [-0,83; 0,54]
Veränderung der BSS zu Tag 1+4h, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	8	22,88 (3,44)	13,47 (3,34)	-9,05 (3,34)	10	16,60 (9,00)	10,18 (3,04)	-12,34 (3,04)	3,29 [-5,53; 12,11] p=0,4571	0,33 [-0,61; 1,27]
schwer (MADRS >34)	26	24,35 (5,95)	14,51 (1,88)	-8,02 (1,88)	21	23,67 (7,03)	18,50 (2,17)	-4,02 (2,17)	-4,00 [-9,42; 1,43] p=0,1454	-0,40 [-0,98; 0,18]
Veränderung der BSS zu Tag 1+4h, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	25	23,00 (5,63)	NA (NA)	NA (NA)	25	20,28 (8,51)	NA (NA)	NA (NA)	0,36 [-4,82; 5,55] p=0,8886	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
AD + Augmentation	9	26,78 (3,96)	NA (NA)	NA (NA)	6	26,00 (5,62)	NA (NA)	NA (NA)	-8,59 [-18,27; 1,09] p=0,0808	NA [NA; NA]
Veränderung der BSS zu Tag 1+4h, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	20	24,45 (4,95)	14,72 (2,18)	-7,81 (2,18)	21	23,62 (7,43)	15,13 (2,13)	-7,39 (2,13)	-0,42 [-6,33; 5,49] p=0,8878	-0,04 [-0,65; 0,57]
nein	14	23,36 (6,23)	12,71 (2,55)	-9,82 (2,55)	10	16,70 (8,34)	16,75 (3,13)	-5,77 (3,13)	-4,04 [-12,07; 3,98] p=0,3163	-0,40 [-1,23; 0,42]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-618: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 2 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
Veränderung der BSS zu Tag 2, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	34	24,00 (5,45)	11,49 (1,72)	-11,04 (1,72)	31	21,39 (8,28)	13,29 (1,84)	-9,23 (1,84)	-1,81 [-6,65; 3,04] p=0,4583	-0,18 [-0,66; 0,31]
Veränderung der BSS zu Tag 2, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	13	25,46 (4,39)	9,68 (2,82)	-12,84 (2,82)	10	21,50 (10,96)	14,40 (3,18)	-8,12 (3,18)	-4,72 [-13,07; 3,62] p=0,2612	-0,45 [-1,29; 0,39]
weiblich	21	23,10 (5,93)	12,43 (2,22)	-10,10 (2,22)	21	21,33 (6,98)	12,59 (2,22)	-9,94 (2,22)	-0,16 [-6,32; 6,00] p=0,9585	-0,02 [-0,62; 0,59]
Veränderung der BSS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
<= Median	18	23,28 (5,85)	8,36 (2,34)	-15,08 (2,30)	14	18,57 (9,14)	10,02 (2,80)	-10,22 (2,70)	-4,86 [-11,86; 2,14] p=0,1696	-0,48 [-1,19; 0,23]
> Median	16	24,81 (5,02)	17,23 (2,70)	-9,29 (2,63)	17	23,71 (6,93)	16,89 (2,63)	-8,29 (2,56)	-0,99 [-7,80; 5,81] p=0,7707	-0,09 [-0,78; 0,59]
Veränderung der BSS zu Tag 2, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	8	22,88 (3,44)	11,22 (3,46)	-11,30 (3,46)	10	16,60 (9,00)	7,28 (3,15)	-15,24 (3,15)	3,94 [-5,23; 13,11] p=0,3922	0,38 [-0,56; 1,32]
schwer (MADRS >34)	26	24,35 (5,95)	11,66 (1,95)	-10,86 (1,95)	21	23,67 (7,03)	16,26 (2,24)	-6,26 (2,24)	-4,60 [-10,25; 1,04] p=0,1076	-0,45 [-1,03; 0,13]
Veränderung der BSS zu Tag 2, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	25	23,00 (5,63)	NA (NA)	NA (NA)	25	20,28 (8,51)	NA (NA)	NA (NA)	0,44 [-4,97; 5,86] p=0,8701	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
AD + Augmentation	9	26,78 (3,96)	NA (NA)	NA (NA)	6	26,00 (5,62)	NA (NA)	NA (NA)	-8,92 [-19,03; 1,19] p=0,0824	NA [NA; NA]
Veränderung der BSS zu Tag 2, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	20	24,45 (4,95)	11,67 (2,28)	-10,86 (2,28)	21	23,62 (7,43)	12,04 (2,23)	-10,49 (2,23)	-0,37 [-6,56; 5,82] p=0,9044	-0,04 [-0,65; 0,58]
nein	14	23,36 (6,23)	10,49 (2,66)	-12,03 (2,66)	10	16,70 (8,34)	15,65 (3,26)	-6,87 (3,26)	-5,16 [-13,54; 3,23] p=0,2225	-0,49 [-1,32; 0,33]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-619: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 4 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
Veränderung der BSS zu Tag 4, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	27	24,00 (5,45)	12,66 (1,97)	-9,86 (1,97)	26	21,39 (8,28)	13,27 (2,06)	-9,25 (2,06)	-0,61 [-6,15; 4,93] p=0,8265	-0,06 [-0,60; 0,48]
Veränderung der BSS zu Tag 4, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	12	25,46 (4,39)	9,96 (3,02)	-12,56 (3,02)	9	21,50 (10,96)	17,70 (3,41)	-4,83 (3,41)	-7,74 [-16,68; 1,21] p=0,0886	-0,72 [-1,61; 0,18]
weiblich	15	23,10 (5,93)	14,12 (2,50)	-8,40 (2,50)	17	21,33 (6,98)	11,05 (2,43)	-11,48 (2,43)	3,08 [-3,79; 9,95] p=0,3728	0,30 [-0,39; 1,00]
Veränderung der BSS zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
<= Median	16	23,28 (5,85)	9,37 (2,70)	-14,18 (2,54)	11	18,57 (9,14)	10,77 (3,24)	-8,68 (3,03)	-5,50 [-13,33; 2,32] p=0,1640	-0,53 [-1,31; 0,25]
> Median	11	24,81 (5,02)	18,76 (3,19)	-7,60 (3,03)	15	23,71 (6,93)	15,94 (2,94)	-9,05 (2,78)	1,44 [-6,27; 9,16] p=0,7090	0,13 [-0,65; 0,91]
Veränderung der BSS zu Tag 4, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	8	22,88 (3,44)	12,47 (3,90)	-10,05 (3,90)	8	16,60 (9,00)	10,11 (3,69)	-12,41 (3,69)	2,36 [-8,20; 12,92] p=0,6556	0,21 [-0,78; 1,19]
schwer (MADRS >34)	19	24,35 (5,95)	12,75 (2,34)	-9,77 (2,34)	18	23,67 (7,03)	14,95 (2,57)	-7,58 (2,57)	-2,19 [-8,89; 4,50] p=0,5137	-0,20 [-0,85; 0,44]
Veränderung der BSS zu Tag 4, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	20	23,00 (5,63)	NA (NA)	NA (NA)	21	20,28 (8,51)	NA (NA)	NA (NA)	3,90 [-2,22; 10,01] p=0,2071	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
AD + Augmentation	7	26,78 (3,96)	NA (NA)	NA (NA)	5	26,00 (5,62)	NA (NA)	NA (NA)	-16,22 [-27,71; -4,73] p=0,0066	NA [NA; NA]
Veränderung der BSS zu Tag 4, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	16	24,45 (4,95)	11,37 (2,63)	-11,15 (2,63)	16	23,62 (7,43)	12,29 (2,58)	-10,23 (2,58)	-0,92 [-8,16; 6,31] p=0,7987	-0,09 [-0,78; 0,61]
nein	11	23,36 (6,23)	13,95 (3,09)	-8,58 (3,09)	10	16,70 (8,34)	14,85 (3,60)	-7,67 (3,60)	-0,90 [-10,37; 8,57] p=0,8489	-0,08 [-0,94; 0,78]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-620: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 8 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
Veränderung der BSS zu Tag 8, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	30	24,00 (5,45)	8,58 (1,63)	-13,95 (1,63)	30	21,39 (8,28)	10,23 (1,71)	-12,29 (1,71)	-1,66 [-6,18; 2,87] p=0,4654	-0,18 [-0,69; 0,33]
Veränderung der BSS zu Tag 8, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	12	25,46 (4,39)	4,72 (2,64)	-17,80 (2,64)	10	21,50 (10,96)	12,10 (2,89)	-10,42 (2,89)	-7,38 [-15,02; 0,25] p=0,0578	-0,78 [-1,65; 0,10]
weiblich	18	23,10 (5,93)	10,82 (2,08)	-11,71 (2,08)	20	21,33 (6,98)	9,16 (2,05)	-13,36 (2,05)	1,66 [-4,06; 7,38] p=0,5638	0,18 [-0,46; 0,82]
Veränderung der BSS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
<= Median	15	23,28 (5,85)	5,78 (2,14)	-17,74 (2,38)	14	18,57 (9,14)	7,95 (2,51)	-12,29 (2,70)	-5,45 [-12,56; 1,65] p=0,1298	-0,55 [-1,29; 0,20]
> Median	15	24,81 (5,02)	13,92 (2,47)	-12,36 (2,68)	16	23,71 (6,93)	13,12 (2,39)	-12,31 (2,59)	-0,05 [-6,98; 6,87] p=0,9876	-0,01 [-0,71; 0,70]
Veränderung der BSS zu Tag 8, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	7	22,88 (3,44)	7,22 (3,34)	-15,30 (3,34)	10	16,60 (9,00)	6,58 (2,97)	-15,94 (2,97)	0,64 [-8,11; 9,39] p=0,8834	0,07 [-0,90; 1,03]
schwer (MADRS >34)	23	24,35 (5,95)	9,06 (1,88)	-13,46 (1,88)	20	23,67 (7,03)	12,10 (2,14)	-10,42 (2,14)	-3,04 [-8,43; 2,35] p=0,2628	-0,32 [-0,93; 0,28]
Veränderung der BSS zu Tag 8, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	22	23,00 (5,63)	NA (NA)	NA (NA)	24	20,28 (8,51)	NA (NA)	NA (NA)	0,50 [-4,58; 5,57] p=0,8456	NA [NA; NA]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	N	MW (SD)	MW (SD)	LS-	LS-MW Differenz	SMD
AD + Augmentation	8	26,78 (3,96)	NA (NA)	NA (NA)	6	26,00 (5,62)	NA (NA)	NA (NA)	-8,92 [-18,36; 0,53] p=0,0637	NA [NA; NA]
Veränderung der BSS zu Tag 8, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	17	24,45 (4,95)	9,04 (2,19)	-13,49 (2,19)	21	23,62 (7,43)	9,09 (2,07)	-13,44 (2,07)	-0,05 [-5,88; 5,78] p=0,9869	-0,01 [-0,64; 0,63]
nein	13	23,36 (6,23)	7,20 (2,52)	-15,33 (2,52)	9	16,70 (8,34)	12,43 (3,11)	-10,09 (3,11)	-5,23 [-13,20; 2,73] p=0,1930	-0,55 [-1,42; 0,32]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.

b: Dargestellt anhand von Hedges' g.

AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, , h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-621: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Morbidität – Veränderung der Suizidgedanken gemäß BSS-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Tag 11 (SUI2001)

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
Veränderung der BSS zu Tag 11, Subgruppe: Gesamtpopulation										
Gesamtpopulation	24	24,00 (5,45)	7,24 (1,42)	-15,29 (1,42)	25	21,39 (8,28)	9,61 (1,50)	-12,91 (1,50)	-2,37 [-6,29; 1,54] p=0,2297	-0,32 [-0,89; 0,24]
Veränderung der BSS zu Tag 11, Subgruppe: Geschlecht										
männlich	9	25,46 (4,39)	4,48 (2,36)	-18,05 (2,36)	8	21,50 (10,96)	10,47 (2,56)	-12,05 (2,56)	-5,99 [-12,78; 0,80] p=0,0824	-0,80 [-1,79; 0,20]
weiblich	15	23,10 (5,93)	8,80 (1,85)	-13,72 (1,85)	17	21,33 (6,98)	9,06 (1,83)	-13,46 (1,83)	-0,26 [-5,35; 4,83] p=0,9189	-0,03 [-0,73; 0,66]
Veränderung der BSS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
<= Median	13	23,28 (5,85)	5,56 (1,87)	-17,95 (2,16)	12	18,57 (9,14)	7,73 (2,20)	-12,56 (2,45)	-5,38 [-11,81; 1,05] p=0,0993	-0,64 [-1,45; 0,17]
> Median	11	24,81 (5,02)	11,32 (2,21)	-14,82 (2,47)	13	23,71 (6,93)	12,32 (2,14)	-13,39 (2,39)	-1,43 [-7,72; 4,85] p=0,6490	-0,16 [-0,97; 0,64]
Veränderung der BSS zu Tag 11, Subgruppe: MADRS										
moderat (MADRS 20-34)	5	22,88 (3,44)	7,24 (2,96)	-15,28 (2,96)	9	16,60 (9,00)	6,84 (2,59)	-15,68 (2,59)	0,40 [-7,24; 8,04] p=0,9167	0,05 [-1,04; 1,14]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
schwer (MADRS >34)	19	24,35 (5,95)	7,36 (1,66)	-15,17 (1,66)	16	23,67 (7,03)	11,09 (1,93)	-11,43 (1,93)	-3,73 [-8,44; 0,97] p=0,1175	-0,49 [-1,17; 0,19]
Veränderung der BSS zu Tag 11, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)										
AD Mono	16	23,00 (5,63)	NA (NA)	NA (NA)	20	20,28 (8,51)	NA (NA)	NA (NA)	-1,23 [-5,69; 3,23] p=0,5822	NA [NA; NA]
AD + Augmentation	8	26,78 (3,96)	NA (NA)	NA (NA)	5	26,00 (5,62)	NA (NA)	NA (NA)	-6,55 [-14,78; 1,69] p=0,1166	NA [NA; NA]
Veränderung der BSS zu Tag 11, Subgruppe: Vorausgegangener Suizidversuch										
ja	17	24,45 (4,95)	7,28 (1,89)	-15,25 (1,89)	17	23,62 (7,43)	8,15 (1,82)	-14,38 (1,82)	-0,87 [-5,88; 4,13] p=0,7281	-0,11 [-0,78; 0,56]
nein	7	23,36 (6,23)	6,67 (2,24)	-15,85 (2,24)	8	16,70 (8,34)	12,31 (2,71)	-10,22 (2,71)	-5,63 [-12,69; 1,43] p=0,1153	-0,77 [-1,83; 0,30]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK				TMA + PCB				TMA + ESK vs. TMA + PCB	
	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	N	MW (SD) Studien- beginn	MW (SD) Auswerte- zeitpunkt	LS- MW (SE)	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert ^a	SMD [95%-KI] ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model with Repeated Measures-Methode mit dem Wert zur Baseline als kontinuierliche Kovariate und Tag, Behandlung, Zentrum, AD Behandlung bei Randomisierung (AD Mono oder AD plus Augmentation), Subgruppe, Tag x Behandlung, Behandlung x Subgruppe, und Tag x Behandlung x Subgruppe als feste Faktoren und individueller Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Bei Subgruppenanalysen erfolgt die Berechnung ohne Zentrum als festen Effekt, wenn die Subgruppe Region im Model berücksichtigt wird.</p> <p>b: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>AD: Antidepressivum, BHS: Beck Hopelessness Scale, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EQ-5D, ITT: Intention to treat, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MW: Mittelwert, N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population, PCB: Placebo, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SD: Standardabweichung (Standard Deviation), SE: Standardfehler (Standard Error), SMD: standardisierte mittlere Differenz, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, vs.: versus</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-622: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	33/35 (94,3%)	25/31 (80,6%)	3,96 [0,74; 21,30] p=0,1873	1,17 [0,97; 1,41] p=0,1084	13,60% [-2,30%; 29,50%] p=0,0925
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3696					
männlich	11/13 (84,6%)	8/10 (80,0%)	1,38 [0,16; 11,94] p=1,0000	1,06 [0,72; 1,56] p=0,7764	4,60% [-27,00%; 36,20%] p=0,7748
weiblich	22/22 (100,0%)	17/21 (81,0%)	NA [NA; NA] NA	1,24 [1,00; 1,52] p=0,0459	19,00% [2,30%; 35,80%] p=0,0262
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,3171					
≤Median	17/19 (89,5%)	11/14 (78,6%)	2,32 [0,33; 16,18] p=0,7017	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4174	10,90% [-14,60%; 36,40%] p=0,4028
>Median	16/16 (100,0%)	14/17 (82,4%)	NA [NA; NA] NA	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0837	17,60% [-0,50%; 35,80%] p=0,0563
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS, Interaktion: p=0,1509					
moderat (MADRS 20-34)	8/9 (88,9%)	8/10 (80,0%)	2,00 [0,15; 26,73] p=1,0000	1,11 [0,75; 1,64] p=0,5931	8,90% [-23,30%; 41,10%] p=0,5883
schwer (MADRS >34)	25/26 (96,2%)	17/21 (81,0%)	5,88 [0,60; 57,30] p=0,2294	1,19 [0,95; 1,48] p=0,1274	15,20% [-3,10%; 33,60%] p=0,1044
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,6803					
AD Mono	24/25 (96,0%)	22/25 (88,0%)	3,27 [0,32; 33,84] p=0,6092	1,09 [0,92; 1,29] p=0,3025	8,00% [-6,90%; 22,90%] p=0,2918

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	9/10 (90,0%)	3/6 (50,0%)	9,00 [0,66; 122,79] p=0,2363	1,80 [0,79; 4,11] p=0,1633	40,00% [-4,10%; 84,10%] p=0,0756
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7288					
ja	19/20 (95,0%)	17/21 (81,0%)	4,47 [0,45; 44,01] p=0,3738	1,17 [0,93; 1,48] p=0,1737	14,00% [-5,30%; 33,40%] p=0,1541
nein	14/15 (93,3%)	8/10 (80,0%)	3,50 [0,27; 44,95] p=0,6913	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3716	13,30% [-14,50%; 41,20%] p=0,3475

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-623: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – schwerwiegende UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/35 (11,4%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,40% [0,90%; 22,00%] p=0,0336

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-624: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Behandlungsphase (DB, bis Tag 25) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/35 (14,3%)	1/31 (3,2%)	5,00 [0,55; 45,39] p=0,2573	4,43 [0,55; 35,87] p=0,1632	11,10% [-2,10%; 24,20%] p=0,0994

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-625: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Gesamtzeitraum (DB+ FU, bis Tag 81) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	33/35 (94,3%)	25/31 (80,6%)	3,96 [0,74; 21,30] p=0,1873	1,17 [0,97; 1,41] p=0,1084	13,60% [-2,30%; 29,50%] p=0,0925
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3436					
männlich	11/13 (84,6%)	8/10 (80,0%)	1,38 [0,16; 11,94] p=1,0000	1,06 [0,72; 1,56] p=0,7764	4,60% [-27,00%; 36,20%] p=0,7748
weiblich	22/22 (100,0%)	17/21 (81,0%)	NA [NA; NA] NA	1,24 [1,00; 1,52] p=0,0459	19,00% [2,30%; 35,80%] p=0,0262
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2883					
≤Median	17/19 (89,5%)	11/14 (78,6%)	2,32 [0,33; 16,18] p=0,7017	1,14 [0,83; 1,56] p=0,4174	10,90% [-14,60%; 36,40%] p=0,4028
>Median	16/16 (100,0%)	14/17 (82,4%)	NA [NA; NA] NA	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0837	17,60% [-0,50%; 35,80%] p=0,0563
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS, Interaktion: p=0,2211					
moderat (MADRS 20-34)	8/9 (88,9%)	8/10 (80,0%)	2,00 [0,15; 26,73] p=1,0000	1,11 [0,75; 1,64] p=0,5931	8,90% [-23,30%; 41,10%] p=0,5883
schwer (MADRS >34)	25/26 (96,2%)	17/21 (81,0%)	5,88 [0,60; 57,30] p=0,2294	1,19 [0,95; 1,48] p=0,1274	15,20% [-3,10%; 33,60%] p=0,1044
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,9347					
AD Mono	24/25 (96,0%)	22/25 (88,0%)	3,27 [0,32; 33,84] p=0,6092	1,09 [0,92; 1,29] p=0,3025	8,00% [-6,90%; 22,90%] p=0,2918

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
AD + Augmentation	9/10 (90,0%)	3/6 (50,0%)	9,00 [0,66; 122,79] p=0,2363	1,80 [0,79; 4,11] p=0,1633	40,00% [-4,10%; 84,10%] p=0,0756
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,6800					
ja	19/20 (95,0%)	17/21 (81,0%)	4,47 [0,45; 44,01] p=0,3738	1,17 [0,93; 1,48] p=0,1737	14,00% [-5,30%; 33,40%] p=0,1541
nein	14/15 (93,3%)	8/10 (80,0%)	3,50 [0,27; 44,95] p=0,6913	1,17 [0,83; 1,64] p=0,3716	13,30% [-14,50%; 41,20%] p=0,3475
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-626: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – schwerwiegende UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Gesamtzeitraum (DB+ FU, bis Tag 81) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/35 (14,3%)	6/31 (19,4%)	0,69 [0,19; 2,55] p=0,8230	0,74 [0,25; 2,18] p=0,5829	-5,10% [-23,20%; 13,00%] p=0,5832

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-627: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Gesamtzeitraum (DB+ FU, bis Tag 81) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	5/35 (14,3%)	1/31 (3,2%)	5,00 [0,55; 45,39] p=0,2573	4,43 [0,55; 35,87] p=0,1632	11,10% [-2,10%; 24,20%] p=0,0994

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-628: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – Jegliche UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Follow-Up-Phase (FU, Tag 26 bis 81) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/27 (48,1%)	17/22 (77,3%)	0,27 [0,08; 0,95] p=0,0719	0,62 [0,40; 0,98] p=0,0404	-29,10% [-54,90%; -3,40%] p=0,0265
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4477					
männlich	5/10 (50,0%)	4/6 (66,7%)	0,50 [0,06; 4,09] p=0,9021	0,75 [0,32; 1,74] p=0,5017	-16,70% [-65,50%; 32,20%] p=0,5034
weiblich	8/17 (47,1%)	13/16 (81,3%)	0,21 [0,04; 0,99] p=0,0910	0,58 [0,33; 1,01] p=0,0544	-34,20% [-64,70%; -3,70%] p=0,0279
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,8623					
≤Median	7/15 (46,7%)	10/12 (83,3%)	0,18 [0,03; 1,09] p=0,1156	0,56 [0,31; 1,02] p=0,0571	-36,70% [-69,60%; -3,80%] p=0,0289
>Median	6/12 (50,0%)	7/10 (70,0%)	0,43 [0,07; 2,50] p=0,6099	0,71 [0,36; 1,43] p=0,3435	-20,00% [-60,10%; 20,10%] p=0,3281
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS, Interaktion: p=0,3658					
moderat (MADRS 20-34)	3/6 (50,0%)	7/9 (77,8%)	0,29 [0,03; 2,69] p=0,5734	0,64 [0,27; 1,54] p=0,3212	-27,80% [-76,10%; 20,60%] p=0,2602
schwer (MADRS >34)	10/21 (47,6%)	10/13 (76,9%)	0,27 [0,06; 1,28] p=0,1818	0,62 [0,36; 1,06] p=0,0808	-29,30% [-60,60%; 2,00%] p=0,0667
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,9931					
AD Mono	9/19 (47,4%)	16/19 (84,2%)	0,17 [0,04; 0,78] p=0,0382	0,56 [0,34; 0,94] p=0,0277	-36,80% [-64,60%; -9,00%] p=0,0094

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD + Augmentation	4/8 (50,0%)	1/3 (33,3%)	2,00 [0,13; 31,98] p=1,0000	1,50 [0,26; 8,58] p=0,6486	16,70% [-46,90%; 80,30%] p=0,6076
Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,7561					
ja	8/16 (50,0%)	12/14 (85,7%)	0,17 [0,03; 1,00] p=0,0892	0,58 [0,34; 1,00] p=0,0482	-35,70% [-66,30%; -5,10%] p=0,0222
nein	5/11 (45,5%)	5/8 (62,5%)	0,50 [0,08; 3,21] p=0,7899	0,73 [0,31; 1,69] p=0,4579	-17,00% [-61,70%; 27,60%] p=0,4540
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-629: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – schwerwiegende UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Follow-Up-Phase (FU, Tag 26 bis 81) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/27 (3,7%)	5/22 (22,7%)	0,13 [0,01; 1,22] p=0,1124	0,16 [0,02; 1,29] p=0,0861	-19,00% [-37,90%; -0,10%] p=0,0486

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-630: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Übelkeit, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/35 (37,1%)	1/31 (3,2%)	17,73 [2,16; 145,79] p=0,0012	11,51 [1,60; 83,03] p=0,0153	33,90% [16,70%; 51,10%] p=0,0001
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Übelkeit, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,3% [2,50%; 64,10%] p=0,0339
schwer (MADRS >34)	10/26 (38,5%)	1/21 (4,8%)	12,50 [1,44; 108,19] p=0,0073	8,08 [1,12; 58,12] p=0,0380	33,7% [12,9%; 54,5%] p=0,0015
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Übelkeit, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)					
AD Mono	10/25 (40,0%)	1/25 (4,0%)	16,00 [1,86; 137,97] p= 0,0024	10,00 [1,38; 72,39] p=0,0226	36,0% [15,3%; 56,7%] p=0,0006
AD + Augmentation	3/10 (30,0%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,0% [1,6%; 58,4%] p=0,0384

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-631: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	10/35 (28,6%)	2/31 (6,5%)	5,80 [1,16; 29,01] p=0,0210	4,43 [1,05; 18,68] p=0,0427	22,10% [4,80%; 39,40%] p=0,0121

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-632: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/35 (25,7%)	1/31 (3,2%)	10,38 [1,23; 87,53] p=0,0116	7,97 [1,07; 59,41] p=0,0428	22,50% [6,70%; 38,20%] p=0,0052
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS, Interaktion: p=0,9993					
moderat (MADRS 20-34)	0/9 (0,0%)	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
schwer (MADRS >34)	9/26 (34,6%)	1/21 (4,8%)	10,59 [1,22; 92,25] p=0,0139	7,27 [1,00; 52,88] p=0,0501	29,90% [9,40%; 50,30%] p=0,0042
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-633: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Behandlungsphase (DB+FU, bis zu Tag 81), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Übelkeit, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	13/35 (37,1%)	3/31 (9,7%)	5,52 [1,40; 21,79] p=0,0183	3,84 [1,20; 12,23] p=0,0229	27,50% [8,40%; 46,60%] p=0,0048
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Übelkeit, Subgruppe: Geschlecht					
männlich	6/13 (46,2%)	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	46,2% [19,1%; 73,3%] p=0,0008
weiblich	7/22 (31,8%)	3/21 (14,3%)	2,80 [0,61; 12,75] p=0,1788	2,23 [0,66; 7,49] p=0,1957	17,5% [-7,0%; 42,1%] p=0,1616
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Übelkeit, Subgruppe: MADRS					
≤Median	5/19 (26,3%)	1/14 (7,1%)	4,64 [0,48; 45,21] p=0,1646	3,68 [0,48; 28,14] p=0,2087	19,2% [-4,8%; 43,1%] p=0,1168
>Median	8/16 (50,0%)	2/17 (11,8%)	7,50 [1,28; 44,08] p=0,0187	4,25 [1,06; 17,08] p=0,0415	38,2% [9,3%; 67,1%] p=0,0095
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Übelkeit, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS					
moderat (MADRS 20-34)	3/9 (33,3%)	1/10 (10,0%)	4,50 [0,37; 54,16] p=0,2253	3,33 [0,42; 26,58] p=0,2557	23,3% [-12,6%; 59,3%] p=0,2036
schwer (MADRS >34)	10/26 (38,5%)	2/21 (9,5%)	5,94 [1,13; 31,15] p=0,0252	4,04 [0,99; 16,46] p=0,0515	28,9% [6,4%; 51,5%] p=0,0118
Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25) - Übelkeit, Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
AD Mono	10/25 (40,0%)	3/25 (12,0%)	4,89 [1,15; 20,79] p=0,0255	3,33 [1,04; 10,69] p=0,0428	28,0% [5,0%; 51,0%] p=0,0172
AD + Augmentation	3/10 (30,0%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,0% [1,6%; 58,4%] p=0,0384

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-634: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Behandlungsphase (DB+FU, bis zu Tag 81), SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81) - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	10/35 (28,6%)	2/31 (6,5%)	5,80 [1,16; 29,01] p=0,0210	4,43 [1,05; 18,68] p=0,0427	22,10% [4,80%; 39,40%] p=0,0121
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-635: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Behandlungsphase (DB+FU, bis zu Tag 81), SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	9/35 (25,7%)	1/31 (3,2%)	10,38 [1,23; 87,53] p=0,0116	7,97 [1,07; 59,41] p=0,0428	22,50% [6,70%; 38,20%] p=0,0052
Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81) - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS, Interaktion: p=0,9993					
moderat (MADRS 20-34)	0/9 (0,0%)	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
schwer (MADRS >34)	9/26 (34,6%)	1/21 (4,8%)	10,59 [1,22; 92,25] p=0,0139	7,27 [1,00; 52,88] p=0,0501	29,90% [9,40%; 50,30%] p=0,0042
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-636: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Behandlungsphase (DB+FU, bis zu Tag 81), SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUI2001)

Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK		TMA + PCB		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
Gesamtpopulation	Gesamtpopulation	3/35 (8,6%)	NA [NA; NA]	12/31 (38,7%)	2,60 [1,71; NA]	0,15 [0,04; 0,59] p=0,0038	0,22 [0,07; 0,71] p=0,0115	-30,10% [-49,60%; -10,60%] p=0,0024	0,17 [0,05; 0,60] p=0,0061	NA
Geschlecht	männlich	0/13 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [0,79; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] NA	0,9964
	weiblich	3/22 (13,6%)	NA [NA; NA]	10/21 (47,6%)	2,30 [1,35; NA]	0,17 [0,04; 0,77] p=0,0165	0,29 [0,09; 0,90] p=0,0320	-34,00% [-59,70%; -8,30%] p=0,0096	0,23 [0,06; 0,86] p=0,0281	NA
Schweregrad gemäß MADRS	moderat (MADRS 20-34)	0/9 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/10 (50,0%)	2,30 [0,36; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-81,00%; -19,00%] p=0,0016	NA [NA; NA] NA	0,9964
	schwer (MADRS >34)	3/26 (11,5%)	NA [NA; NA]	7/21 (33,3%)	NA [2,14; NA]	0,26 [0,06; 1,18] p=0,0725	0,35 [0,10; 1,18] p=0,0894	-21,80% [-45,40%; 1,80%] p=0,0704	0,25 [0,07; 0,99] p=0,0482	NA
AD Behandlung (wie randomisiert)	AD Mono	2/25 (8,0%)	NA [NA; NA]	11/25 (44,0%)	2,30 [1,35; NA]	0,11 [0,02; 0,57] p=0,0041	0,18 [0,04; 0,74] p=0,0171	-36,00% [-58,20%; -13,80%] p=0,0015	0,14 [0,03; 0,61] p=0,0094	0,4940
	AD + Augmentation	1/10 (10,0%)	NA [0,00; NA]	1/6 (16,7%)	NA [1,71; NA]	0,56 [0,03; 10,93] p=0,7055	0,60 [0,05; 7,92] p=0,6980	-6,70% [-41,80%; 28,50%] p=0,7100	0,55 [0,03; 8,78] p=0,6707	NA
SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch	ja	2/20 (10,0%)	NA [NA; NA]	8/21 (38,1%)	2,60 [2,14; NA]	0,18 [0,03; 0,99] p=0,0386	0,26 [0,06; 1,09] p=0,0655	-28,10% [-52,70%; -3,50%] p=0,0251	0,19 [0,04; 0,90] p=0,0365	0,5224

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Kategorie	TMA + ESK		TMA + PCB		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert	p-Wert Interaktion
		n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]					
	nein	1/15 (6,7%)	NA [NA; NA]	4/10 (40,0%)	NA [0,30; NA]	0,11 [0,01; 1,17] p=0,0455	0,17 [0,02; 1,28] p=0,0852	-33,30% [-66,20%; -0,50%] p=0,0469	0,15 [0,02; 1,38] p=0,0948	NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-637: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Behandlungsphase (DB) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/35 (45,7%)	4/31 (12,9%)	5,68 [1,64; 19,70] p=0,0074	3,54 [1,33; 9,47] p=0,0117	32,80% [12,50%; 53,10%] p=0,0015
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis Tag 25), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2832					
männlich	6/13 (46,2%)	2/10 (20,0%)	3,43 [0,52; 22,80] p=0,3902	2,31 [0,59; 9,10] p=0,2321	26,20% [-10,60%; 62,90%] p=0,1628
weiblich	10/22 (45,5%)	2/21 (9,5%)	7,92 [1,47; 42,54] p=0,0197	4,77 [1,18; 19,27] p=0,0282	35,90% [11,60%; 60,20%] p=0,0038
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis Tag 25), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,2420					
≤Median	10/19 (52,6%)	2/14 (14,3%)	6,67 [1,16; 38,25] p=0,0536	3,68 [0,95; 14,24] p=0,0587	38,30% [9,40%; 67,30%] p=0,0095
>Median	6/16 (37,5%)	2/17 (11,8%)	4,50 [0,75; 26,93] p=0,1868	3,19 [0,75; 13,55] p=0,1165	25,70% [-2,50%; 54,00%] p=0,0740
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis Tag 25), Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS, Interaktion: p=0,4491					
moderat (MADRS 20-34)	5/9 (55,6%)	2/10 (20,0%)	5,00 [0,66; 38,15] p=0,2598	2,78 [0,71; 10,94] p=0,1440	35,60% [-5,30%; 76,40%] p=0,0880

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
schwer (MADRS >34)	11/26 (42,3%)	2/21 (9,5%)	6,97 [1,34; 36,34] p=0,0261	4,44 [1,10; 17,88] p=0,0358	32,80% [10,00%; 55,50%] p=0,0048
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis Tag 25), Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,9961					
AD Mono	11/25 (44,0%)	4/25 (16,0%)	4,13 [1,09; 15,59] p=0,0622	2,75 [1,01; 7,48] p=0,0476	28,00% [3,80%; 52,20%] p=0,0233
AD + Augmentation	5/10 (50,0%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [19,00%; 81,00%] p=0,0016
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis Tag 25), Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9957					
ja	10/20 (50,0%)	4/21 (19,0%)	4,25 [1,05; 17,20] p=0,0770	2,63 [0,98; 7,03] p=0,0547	31,00% [3,30%; 58,60%] p=0,0280
nein	6/15 (40,0%)	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [15,20%; 64,80%] p=0,0016
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-638: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Behandlungsphase (DB) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-639: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Gesamtzeitraum (DB+FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/35 (48,6%)	5/31 (16,1%)	4,91 [1,53; 15,73] p=0,0102	3,01 [1,26; 7,20] p=0,0132	32,40% [11,40%; 53,50%] p=0,0025
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4361					
männlich	6/13 (46,2%)	2/10 (20,0%)	3,43 [0,52; 22,80] p=0,3902	2,31 [0,59; 9,10] p=0,2321	26,20% [-10,60%; 62,90%] p=0,1628
weiblich	11/22 (50,0%)	3/21 (14,3%)	6,00 [1,36; 26,38] p=0,0277	3,50 [1,13; 10,81] p=0,0295	35,70% [10,00%; 61,40%] p=0,0065
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: MADRS, Interaktion: p=0,1516					
≤Median	11/19 (57,9%)	2/14 (14,3%)	8,25 [1,43; 47,58] p=0,0266	4,05 [1,06; 15,46] p=0,0406	43,60% [14,80%; 72,40%] p=0,0030
>Median	6/16 (37,5%)	3/17 (17,6%)	2,80 [0,56; 13,95] p=0,3750	2,13 [0,64; 7,10] p=0,2206	19,90% [-10,00%; 49,70%] p=0,1924
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Schweregrad gemäß MADRS, Interaktion: p=0,3316					
moderat (MADRS 20-34)	5/9 (55,6%)	2/10 (20,0%)	5,00 [0,66; 38,15] p=0,2598	2,78 [0,71; 10,94] p=0,1440	35,60% [-5,30%; 76,40%] p=0,0880
schwer (MADRS >34)	12/26 (46,2%)	3/21 (14,3%)	5,14 [1,21; 21,82] p=0,0406	3,23 [1,05; 9,97] p=0,0414	31,90% [7,60%; 56,20%] p=0,0102

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: AD Behandlung (wie randomisiert), Interaktion: p=0,9961					
AD Mono	12/25 (48,0%)	5/25 (20,0%)	3,69 [1,05; 12,96] p=0,0718	2,40 [0,99; 5,81] p=0,0522	28,00% [2,90%; 53,10%] p=0,0287
AD + Augmentation	5/10 (50,0%)	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [19,00%; 81,00%] p=0,0016
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: SIBAT Vorausgegangener Suizidversuch, Interaktion: p=0,9954					
ja	11/20 (55,0%)	5/21 (23,8%)	3,91 [1,03; 14,87] p=0,0831	2,31 [0,98; 5,47] p=0,0569	31,20% [2,80%; 59,60%] p=0,0314
nein	6/15 (40,0%)	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [15,20%; 64,80%] p=0,0016
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-640: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, Gesamtzeitraum (DB+FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/35 (2,9%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90% [-2,70%; 8,40%] p=0,3103
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-641: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – vorübergehender Schwindel und Vertigo aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Follow-Up-Phase (FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - vorübergehender Schwindel und Vertigo - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/27 (3,7%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-3,40%; 10,80%] p=0,3082
a: Analyse-Population: Safety-Population.					
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-642: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Behandlungsphase (DB) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Angst- Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/35 (17,1%)	1/31 (3,2%)	6,21 [0,70; 54,78] p=0,1465	5,31 [0,68; 41,74] p=0,1122	13,90% [0,00%; 27,90%] p=0,0505

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-643: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Gesamtzeitraum (DB+FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/35 (20,0%)	1/31 (3,2%)	7,50 [0,87; 64,88] p=0,0808	6,20 [0,81; 47,62] p=0,0794	16,80% [2,10%; 31,40%] p=0,0247
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Anhang 4-J Tabelle 4-644: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Follow-Up-Phase (FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Angst - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/27 (3,7%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70% [-3,40%; 10,80%] p=0,3082
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-645: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Behandlungsphase (DB) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Sedierung - Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (DB), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	6/35 (17,1%)	2/31 (6,5%)	3,00 [0,56; 16,11] p=0,3436	2,66 [0,58; 12,22] p=0,2093	10,7% [-4,50%; 25,90%] p=0,1677

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Anhang 4-J Tabelle 4-646: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Gesamtzeitraum (DB+FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Sedierung - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	7/35 (20,0%)	2/31 (6,5%)	3,63 [0,69; 18,97] p=0,2122	3,10 [0,69; 13,83] p=0,1381	13,5% [-2,30%; 29,40%] p=0,0933

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-647: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Follow-Up Phase (FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - Sedierung - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (FU) Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/27 (3,7%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,7% [-3.4%; 10.8%] p=0.3082

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-648: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Behandlungsphase (DB) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE in der Behandlungsphase (bis zu Tag 25) Subgruppe: Gesamtpopulation					
SUI2001	6/35 (17,1%)	2/31 (6,5%)	3,00 [0,56; 16,11] p=0,3436	2,66 [0,58; 12,22] p=0,2093	10,7% [-4,50%; 25,90%] p=0,1677
a: Analyse-Population: Safety-Population.					
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-649: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Gesamtzeitraum (DB+FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE innerhalb der Behandlungsphase (bis zu Tag 81)					
SUI2001	7/35 (20,0%)	2/31 (6,5%)	3,63 [0,69; 18,97] p=0,2122	3,10 [0,69; 13,83] p=0,1381	13,5% [-2,30%; 29,40%] p=0,0933
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-650: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Follow-Up-Phase (FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81)					
SUI2001	1/27 (3,7%)	0/22 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,7% [-3.4%; 10.8%] p=0.3082

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-651: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE, Behandlungsphase (DB) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Behandlungsphase (zu Tag 25), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/35 (5,7%)	0/31 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,70% [-2,00%; 13,40%] p=0,1453
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-652: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Gesamtzeitraum (DB+FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	4/35 (11,4%)	5/31 (16,1%)	0,67 [0,16; 2,76] p=0,8416	0,71 [0,21; 2,41] p=0,5808	-4,70% [-21,40%; 12,00%] p=0,5811
<p>a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-653: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE, Gesamtzeitraum (DB+FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a	OR [95%-KI] p-Wert^b	RR [95%-KI] p-Wert^b	RD [95%-KI] p-Wert^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb des Gesamtzeitraum (zu Tag 90), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	3/35 (8,6%)	4/31 (12,9%)	0,63 [0,13; 3,08] p=0,8614	0,66 [0,16; 2,74] p=0,5715	-4,30% [-19,30%; 10,70%] p=0,5716
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-654: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Jegliche UE, Follow-Up Phase (FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	2/27 (7,4%)	5/22 (22,7%)	0,27 [0,05; 1,57] p=0,2661	0,33 [0,07; 1,52] p=0,1537	-15,30% [-35,40%; 4,80%] p=0,1353
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.					
AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-J Tabelle 4-655: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population, Schwerwiegende UE, Follow-Up Phase (FU) (SUI2001)

	TMA + ESK	TMA + PCB	TMA + ESK vs. TMA + PCB		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse - möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE innerhalb der Follow-Up Phase (Tag 26 bis 81), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	1/27 (3,7%)	4/22 (18,2%)	0,17 [0,02; 1,68] p=0,2348	0,20 [0,02; 1,69] p=0,1409	-14,50% [-32,10%; 3,10%] p=0,1073
a: Analyse-Population: Safety-Population. b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels nicht stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. AD: Antidepressivum, ESK: Esketamin, inkl.: inklusive, h: Stunden, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population, NA: nicht abschätzbar, OR: Odds Ratio, PCB: Placebo, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), vs.: versus					