



IQWiG-Berichte – Nr. 1168

**Esketamin
(Major Depression,
psychiatrischer Notfall) –
Addendum zum Auftrag A21-25**

Addendum

Auftrag: A21-91
Version: 1.0
Stand: 29.07.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Esketamin (Major Depression, psychiatrischer Notfall) – Addendum zum Auftrag A21-25

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.07.2021

Interne Auftragsnummer

A21-91

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Deborah Inghag-Reister
- Charlotte Guddat
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes

Schlagwörter

Esketamin, Depressive Störung, Nutzenbewertung, NCT03039192, NCT03097133

Keywords

Esketamine, Depressive Disorder, Benefit Assessment, NCT03039192, NCT03097133

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Darstellung der Studien SUI3001 und SUI3002	2
2.1 Studiencharakteristika	2
2.2 Studienergebnisse	7
2.2.1 Dargestellte Endpunkte	7
2.2.2 Ergebnisse.....	8
2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	23
2.3 Zusammenfassung	24
3 Literatur	25
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	27
Anhang B Grafische Darstellung zu den gepoolten Ereigniszeitanalysen des pU (Kaplan-Meier-Kurven)	33
Anhang C Abbildungen der eigenen Metaanalyse	35
Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie.....	3
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie.....	8
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie.....	12
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie.....	13
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität: Suizidalität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie.....	15
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität: Suizidalität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie.....	21
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität: Suizidalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie	22
Tabelle 9: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie.....	28
Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie.....	30
Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo+ antidepressive Therapie.....	31
Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie	37
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik: Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002).....	33
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik: Ansprechen (Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um ≥ 50 %) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002).....	33
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002).....	34
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT), klinischer Gesamteindruck zum Schweregrad der Suizidalität (Modul 7, CGI-SS-R Score von 0 oder 1) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002).....	34
Abbildung 5: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT, Modul 2) zu Tag 25	35
Abbildung 6: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT, Modul 2) zu Tag 90	35
Abbildung 7: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT, Modul 3) zu Tag 25	35
Abbildung 8: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT, Modul 3) zu Tag 90	36
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 7 Punkte) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002).....	39
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 10 Punkte) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002).....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BHS	Beck Hopelessness Scale
CGI-SR-I	Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk
CGI-SS-R	Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version
EKT	elektrokonvulsive Therapie
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
SIBAT	Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.07.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-25 (Esketamin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Esketamin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) die randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien SUI3001 und SUI3002, sowie unterstützend die Phase-II-Studie SUI2001 vor. Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von Krisenintervention / Psychotherapie, medikamentöser Akuttherapie (zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe), Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation und elektrokonvulsiver Therapie (EKT) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da in den genannten Studien die nicht medikamentösen Therapieoptionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht angemessen umgesetzt wurden (Ausschluss von EKT als Therapieoption, unklare Umsetzung von psychotherapeutischen Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention) wurden sie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen [1].

Nach der mündlichen Anhörung [2] hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der Studien SUI3001 und SUI3002 beauftragt.

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

2 Darstellung der Studien SUI3001 und SUI3002

In diesem Addendum werden die Studien SUI3001 [3-6] und SUI3002 [7-10] dargestellt und ihre Ergebnisse bewertet.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studien SUI3001 und SUI3002 findet sich in der Dossierbewertung A21-25 [1].

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den Studien SUI3001 und SUI3002.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	SUI3001 und SUI3002		SUI3001		SUI3002	
	Esketamin + antidepressive Therapie	Placebo + antidepressive Therapie	Esketamin + antidepressive Therapie	Placebo + antidepressive Therapie	Esketamin + antidepressive Therapie	Placebo + antidepressive Therapie
	N ^a = 229	N ^a = 227	N ^a = 114	N ^a = 112	N ^a = 115	N ^a = 115
Alter [Jahre], MW (SD)	41 (13)	40 (13)	41 (13)	38 (13)	40 (13)	41 (13)
Geschlecht [m / w] ^b , %	41 / 59	38 / 62	42 / 58	35 / 65	39 / 61	41 / 59
Abstammung, n (%)						
Weiß	171 (75)	163 (72)	78 (68)	74 (66)	93 (81)	89 (77)
Asiatisch	29 (13)	30 (13)	28 (25)	28 (25)	1 (< 1)	2 (2)
Schwarz oder afroamerikanisch	12 (5)	15 (7)	5 (4)	7 (6)	7 (6)	8 (7)
andere ^c	11 (5)	11 (5)	3 (3)	3 (3)	8 (7)	8 (7)
fehlend	6 (3) ^d	8 (4) ^d	0 (0)	0 (0)	6 (5)	8 (7)
antidepressive Therapie bei Randomisierung, n (%)						
antidepressive Monotherapie	106 (46)	109 (48)	61 (54)	65 (58)	45 (39)	44 (38)
antidepressive Therapie + Augmentationstherapie	123 (54)	118 (52)	53 (46)	47 (42)	70 (61)	71 (62)
antidepressive Therapie wie tatsächlich erhalten, n (%)						
antidepressive Monotherapie	96 (42)	87 (38)	53 (46)	51 (46)	43 (37)	36 (31)
antidepressive Therapie + Augmentationstherapie	123 (54)	118 (52)	56 (49)	50 (45)	67 (58)	68 (59)
antidepressive Monotherapie und antidepressive Therapie + Augmentationstherapie	8 (3)	19 (8)	4 (4)	10 (9)	4 (3)	9 (8)
fehlend ^d	2 (< 1)	3 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	2 (2)
Dauer der aktuellen depressiven Episode [Monate]						
MW (SD)	42,3 (65,0) ^e	41,8 (68,4) ^e	39,3 (58,6) ^f	33,8 (54,4) ^f	45,4 (71,1) ^f	49,9 (79,4) ^f
Median [Min; Max]	16,4 [1; 356] ^e	15,2 [2; 445] ^e	16,0 [1; 356] ^f	13,3 [2; 339] ^f	16,5 [2; 341] ^f	21,2 [2; 445] ^f
MADRS-Gesamtscore, MW (SD)	40,3 (5,6)	40,4 (6,0)	41,2 (5,9)	41,0 (6,3)	39,5 (5,2)	39,9 (5,8)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	SUI3001 und SUI3002		SUI3001		SUI3002	
	Esketamin + antidepressive Therapie	Placebo + antidepressive Therapie	Esketamin + antidepressive Therapie	Placebo + antidepressive Therapie	Esketamin + antidepressive Therapie	Placebo + antidepressive Therapie
	N ^a = 229	N ^a = 227	N ^a = 114	N ^a = 112	N ^a = 115	N ^a = 115
MADRS Item 10 (Suizidgedanken) ^g , n (%)						
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	1 (< 1)	2 (< 1)	0 (0)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
3	16 (7)	14 (6)	4 (4)	8 (7)	12 (10)	6 (5)
4	61 (27)	52 (23)	31 (27)	27 (24)	30 (26)	25 (22)
5	103 (45)	99 (44)	50 (44)	43 (38)	53 (46)	56 (49)
6	45 (20)	58 (26)	27 (24)	33 (29)	18 (16)	25 (22)
fehlend ^d	3 (1)	2 (< 1)	2 (2)	0 (0)	1 (< 1)	2 (2)
Schwere der Suizidalität (SIBAT: CGI-SS-R), n (%)						
normal, gar nicht suizidal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
zweifelhaft suizidgefährdet	6 (3)	6 (3)	5 (4)	3 (3)	1 (< 1)	3 (3)
leicht suizidgefährdet	16 (7)	17 (7)	6 (5)	11 (10)	10 (9)	6 (5)
mäßig suizidgefährdet	64 (28)	61 (27)	29 (25)	28 (25)	35 (30)	33 (29)
deutlich suizidgefährdet	87 (38)	84 (37)	39 (34)	42 (38)	48 (42)	42 (37)
massiv suizidgefährdet	46 (20)	55 (24)	29 (25)	27 (24)	17 (15)	28 (24)
gehört zu den extremsten suizidgefährdeten Patienten	7 (3)	2 (< 1)	4 (4)	1 (< 1)	3 (3)	1 (< 1)
fehlend ^d	3 (1)	2 (< 1)	2 (2)	0 (0)	1 (< 1)	2 (2)
Vorheriger Suizidversuch gemäß SIBAT, n (%)						
ja	145 (63)	140 (62)	67 (59)	68 (61)	78 (68)	72 (63)
nein	81 (35)	85 (37)	45 (39)	44 (39)	36 (31)	41 (36)
fehlend ^d	3 (1)	2 (< 1)	2 (2)	0 (0)	1 (< 1)	2 (2)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	SUI3001 und SUI3002		SUI3001		SUI3002	
	Esketamin + antidepressive Therapie	Placebo + antidepressive Therapie	Esketamin + antidepressive Therapie	Placebo + antidepressive Therapie	Esketamin + antidepressive Therapie	Placebo + antidepressive Therapie
	N ^a = 229	N ^a = 227	N ^a = 114	N ^a = 112	N ^a = 115	N ^a = 115
MINI Anzahl depressiver Episoden im Laufe des gesamten Lebens, n (%)						
1	55 (24)	49 (22)	23 (20)	22 (20)	32 (28)	27 (23)
2–5	131 (57)	142 (63)	72 (63)	74 (66)	59 (51)	68 (59)
6–10	31 (14)	22 (10)	13 (11)	12 (11)	18 (16)	10 (9)
> 10	12 (5)	14 (6)	6 (5)	4 (4)	6 (5)	10 (9)
Therapieabbruch, n (%)	37 (16) ^d	40 (18) ^d	12 (11)	19 (17)	25 (22)	21 (18)
Studienabbruch, n (%)	64 (28) ^d	62 (27) ^d	30 (26) ^h	32 (29) ^h	34 (30) ^h	30 (26) ^h
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. Prozentangaben basieren auf der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten und wurden, wo erforderlich, selbst berechnet.</p> <p>b. Diskrepanz zwischen Angaben in Modul 4 B und Modul 5. Modul 5 ist zu entnehmen, dass der überwiegende Anteil der Studienpopulation jeweils weiblich war und nicht wie in Modul 4 B angegeben männlich. Die Zuordnung der Patientenzahlen zum jeweiligen Geschlecht wurde entsprechend angepasst.</p> <p>c. eigene Berechnung, zusammengefasst aus den Kategorien: „mehrere“, „andere“, „Hawaiianisch oder pazifische Insulaner“ und „Alaska Ureinwohner oder Indianer“ (nur SUI3002)</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Angaben für 200 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 212 im Kontrollarm</p> <p>f. Angaben für 100 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 106 im Kontrollarm</p> <p>g. Einstufung entsprechend dem Schweregrad der Symptomatik: 0 (Freude am Leben oder die Ansicht, dass man im Leben die Dinge nehmen muss, wie sie kommen) bis 6 (Deutliche Selbstmordpläne/-absichten, falls sich eine Gelegenheit bietet. Aktive Vorbereitung zum Selbstmord.)</p> <p>h. Eigene Berechnung aus Angaben zu Patientinnen und Patienten, die die Studie über die komplette Dauer abgeschlossen haben.</p> <p>CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; MINI: Mini International Psychiatric Interview; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool; w: weiblich</p>						

Dargestellt sind die Angaben zu den einzelnen Studienpopulationen sowie die Angaben zu der gepoolten Studienpopulation (siehe auch den Abschnitt weiter unten zu gepoolten Analysen). Insgesamt sind die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studien SUI3001 und SUI3002 in den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten waren über die einzelnen Studien und Studienarme hinweg durchschnittlich etwa 40 Jahre alt und mehr als die Hälfte war weiblich. Zum Zeitpunkt der Randomisierung sollten 47 % der Patientinnen und Patienten (56 % in Studie SUI3001 und 39 % in Studie SUI3002) eine antidepressive Monotherapie und 53 % (44 % in Studie SUI3001 und 61 % in Studie SUI3002) eine antidepressive Therapie zuzüglich Augmentationstherapie erhalten. Abweichend von dem geplanten Vorgehen haben einige Patientinnen und Patienten eine andere Therapieform erhalten, die Anteile zwischen den beiden Behandlungsarmen sind jedoch in beiden Studien ausgeglichen. Die aktuelle depressive Episode war im Mittel schwer (MADRS-Gesamtscore von ca. 40 Punkten) und hielt bereits über einen Zeitraum von ca. 42 Monaten an. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten war nach ärztlicher Einschätzung deutlich oder massiv suizidgefährdet, gemessen anhand des klinischen Gesamteindrucks zum Schweregrad der Suizidalität (Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version [CGI-SS-R]) des Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT). 60 % der Studienpopulation der SUI3001 und 65 % der SUI3002 hatten bereits einen vorherigen Suizidversuch unternommen. Der Anteil der Therapieabbrecher lag bei 14 % in der Studie SUI3001 und bei 20 % in der Studie SUI3002. Der Anteil der Studienabbrecher lag bei 27 % in der Studie SUI3001 und bei 28 % in der Studie SUI3002.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit der Studien

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist im Hinblick auf eine adäquate Vortherapie der Patientinnen und Patienten in den Studien SUI3001 und SUI3002 fraglich. So hatten über die beiden Studien SUI3001 und SUI3002 hinweg nur 4 Patientinnen und Patienten in den 30 Tagen vor Studienbeginn eine Psychotherapie erhalten, obwohl die Patientinnen und Patienten im Mittel eine schwere depressive Episode aufwiesen, die bereits über einen langen Zeitraum (ca. 42 Monate) anhielt [11-13]. Gemäß S3-Leitlinie zur unipolaren Depression wird in so einem Fall eine Psychotherapie empfohlen [14]. Insgesamt wird daher bereits aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext von einer eingeschränkten Aussagesicherheit ausgegangen und auf eine weitergehende Bewertung von Verzerrungsaspekten verzichtet.

Gepoolte Analysen

Der pU beschreibt, dass er die individuellen Patientendaten der beiden Studien SUI3001 und SUI3002 „poolt“, gibt jedoch nicht an, welche Methodik er dafür heranzieht. Es ist daher unklar, ob es sich um Auswertungen im Sinne einer metaanalytischen Zusammenfassung handelt oder eine Zusammenfassung, bei der der Faktor Studie unberücksichtigt blieb. Der pU macht zudem keine Angaben zur Heterogenität zwischen den Ergebnissen der beiden Studien.

Daher wurden beide Aspekte auf Basis der aggregierten Daten überprüft (eigene Metaanalysen mit festem Effekt [Inverse Varianz] bzw. Q-Test).

Lediglich bei einer Auswertung zur Suizidalität, gemessen über den klinischen Gesamteindruck zum akuten Suizidrisiko (Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk [CGI-SR-I]) des SIBAT zu Tag 90, zeigt sich eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der beiden Studien. Diese einzige Ausnahme stellt die metaanalytische Zusammenfassung unter Annahme eines Modells mit festem Effekt in der vorliegenden Situation jedoch nicht infrage. Da sich zudem die Ergebnisse der in eigener Berechnung durchgeführten Metaanalysen nur irrelevant von den Ergebnissen der „gepoolten“ Daten unterscheiden, werden die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse dargestellt.

2.2 Studienergebnisse

2.2.1 Dargestellte Endpunkte

In diesem Addendum werden für die Studien SUI3001 und SUI3002 folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - allgemeine depressive Symptomatik, gemessen anhand der MADRS sowie der Beck Hopelessness Scale (BHS) und der Quality of Life in Depression Scale (QLDS)
 - spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität, gemessen anhand des SIBAT
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls spezifische UEs

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in den Studien SUI3001 und SUI3002 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Allgemeine depressive Symptomatik (MADRS, BHS, QLDS)	Spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT ^a)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^b
SUI3001	ja	ja	ja ^c	ja	nein	ja	ja	ja
SUI3002	ja	ja	ja ^c	ja	nein	ja	ja	ja

a. Das SIBAT besteht aus 8 Modulen, 5 patientenberichteten (Module 1 bis 5) und 3 arztbewerteten (Module 6 bis 8) Modulen. Nach Ausfüllen der Module 1 bis 5, wobei Modul 1 (allgemeine Informationen zur Person) nur zu Beginn der Behandlung erhoben wird, folgt ein teilstrukturiertes Interview (Modul 6). Auf Basis der Informationen aus den ersten 6 Modulen bewertet die Ärztin oder der Arzt die Suizidalität (Modul 7) und legt einen Plan für das Suizidmanagement fest (Modul 8). Auswertungen sind nur für die Module 2, 3, 5 und 7 vorgesehen.

b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)“, „Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)“, „Augenerkrankungen (SOC, UEs)“.

c. Zu Modul 5, Item 1 und 2 sind keine verwertbaren Daten vorhanden.

BHS: Beck Hopelessness Scale; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.2.2 Ergebnisse

Tabelle 3 bis Tabelle 8 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Esketamin + antidepressive Therapie mit Placebo + antidepressive Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für alle Endpunkte wird der Auswertungszeitraum bis zum Ende der Behandlungsphase mit Esketamin bzw. Placebo (Tag 25) sowie über den Studienverlauf bis zum Ende der Nachbeobachtung (Tag 90) gemeinsam betrachtet.

Aussagen zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen basieren auf der gepoolten Analyse des pU (siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen).

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A für die gepoolte Studienpopulation bis Tag 90 dargestellt. Die Ergebnisse bis Tag 25 sind hierzu konsistent [15]. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt. Die Forest Plots zu den eigenen Metaanalysen finden sich in Anhang C.

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie		Placebo + antidepressive Therapie		Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität (bis Tag 90)					
Gesamtmortalität					
SUI3001	113	1 (0,9)	112	0 (0)	n. b.
SUI3002	114	0 (0)	113	0 (0)	n. b.
Gesamt ^b	227	1 (0,4)	225	0 (0)	n. b.
Morbidität					
Allgemeine depressive Symptomatik (zu Tag 25)					
Remission (MADRS) ^c					
SUI3001	114	46 (40,4)	112	38 (33,9)	1,21 [0,85; 1,71]; 0,295
SUI3002	115	49 (42,6)	115	31 (27,0)	1,56 [1,05; 2,30]; 0,027
Gesamt ^b	229	95 (41,5)	227	69 (30,4)	1,36 [1,05; 1,77]; 0,020
Ansprechen (MADRS) ^d					
SUI3001	114	68 (59,6)	112	51 (45,5)	1,35 [1,05; 1,74]; 0,020
SUI3002	115	67 (58,3)	115	54 (47,0)	1,23 [0,94; 1,61]; 0,124
Gesamt ^b	229	135 (59,0)	227	105 (46,3)	1,29 [1,07; 1,55]; 0,007
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^e , bis Tag 25)					
SUI3001	114	68 (59,6)	112	49 (43,8)	1,35 [1,03; 1,79]; 0,032
SUI3002	115	67 (58,3)	115	61 (53,0)	1,17 [0,91; 1,49]; 0,217
Gesamt ^b	229	135 (59,0)	227	110 (48,5)	1,25 [1,04; 1,50]; 0,017

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie		Placebo + antidepressive Therapie		Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen (bis Tag 90)					
UEs (ergänzend dargestellt)					
SUI3001	113	105 (92,9)	112	87 (77,7)	–
SUI3002	114	108 (94,7)	113	95 (84,1)	–
Gesamt ^b	227	213 (93,8)	225	182 (80,9)	–
SUEs					
SUI3001	113	17 (15,0)	112	15 (13,4)	1,12 [0,59; 2,14]; 0,723
SUI3002	114	13 (11,4)	113	17 (15,0)	0,76 [0,39; 1,49]; 0,420
Gesamt ^b	227	30 (13,2)	225	32 (14,2)	0,93 [0,59; 1,48]; 0,756
Abbruch wegen UEs					
SUI3001	113	5 (4,4)	112	5 (4,5)	0,99 [0,30; 3,33]; 0,989
SUI3002	114	9 (7,9)	113	3 (2,7)	2,97 [0,83; 10,70]; 0,095
Gesamt ^b	227	14 (6,2)	225	8 (3,6)	1,73 [0,74; 4,05]; 0,204
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)					
SUI3001	113	79 (69,9)	112	51 (45,5)	1,54 [1,21; 1,94]; < 0,001
SUI3002	114	87 (76,3)	113	57 (50,4)	1,51 [1,23; 1,87]; < 0,001
Gesamt ^b	227	166 (73,1)	225	108 (48,0)	1,52 [1,30; 1,78]; < 0,001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)					
SUI3001	113	64 (56,6)	112	40 (35,7)	1,59 [1,18; 2,13]; 0,002
SUI3002	114	82 (71,9)	113	53 (46,9)	1,53 [1,22; 1,92]; < 0,001
Gesamt ^b	227	146 (64,3)	225	93 (41,3)	1,56 [1,30; 1,87]; < 0,001

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie		Placebo + antidepressive Therapie		Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
SUI3001	113	45 (39,8)	112	34 (30,4)	1,31 [0,91; 1,88]; 0,140
SUI3002	114	65 (57,0)	113	42 (37,2)	1,53 [1,15; 2,05]; 0,004
Gesamt ^b	227	110 (48,5)	225	76 (33,8)	1,43 [1,14; 1,80]; 0,002
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
SUI3001	113	14 (12,4)	112	6 (5,4)	2,31 [0,92; 5,80]; 0,074
SUI3002	114	22 (19,3)	113	9 (8,0)	2,42 [1,17; 5,03]; 0,018
Gesamt ^b	227	36 (15,9)	225	15 (6,7)	2,38 [1,34; 4,22]; 0,003
<p>a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Endpunkte der Morbidität: stratifiziert nach Zentrum und antidepressiver Therapie bei Randomisierung (antidepressive Monotherapie / antidepressive Therapie plus Augmentation); Endpunkte der Nebenwirkungen: unstratifiziert</p> <p>b. „gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen</p> <p>c. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Remission, definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12; Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte; Fremdeinschätzung durch die Ärztin oder den Arzt</p> <p>d. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ansprechen, definiert als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um ≥ 50 % im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte; Fremdeinschätzung durch die Ärztin oder den Arzt</p> <p>e. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte</p> <p>EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Esketamin + antidepressive Therapie		Placebo + antidepressive Therapie		Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Studie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	
Morbidity					
Allgemeine depressive Symptomatik (bis Tag 90)					
Remission (MADRS) ^b					
SUI3001	114	17,1 [11,9; 21,9] 90 (78,9)	112	25,0 [17,1; 39,0] 72 (64,3)	1,48 [1,08; 2,02]; 0,014
SUI3002	115	14,9 [10,0; 21,0] 84 (73,0)	115	18,0 [11,0; 23,1] 86 (74,8)	1,23 [0,91; 1,66]; 0,181
Gesamt ^c	229	14,9 [11,9; 18,0] 174 (76,0)	227	21,9 [14,9; 25,0] 158 (69,6)	1,34 [1,08; 1,67]; 0,007
Ansprechen (MADRS) ^d					
SUI3001	114	4,9 [2,1; 7,9] 100 (87,7)	112	7,9 [4,9; 14,0] 92 (82,1)	1,26 [0,95; 1,67]; 0,113
SUI3002	115	4,9 [2,1; 7,9] 97 (84,3)	115	7,9 [4,9; 11,0] 99 (86,1)	1,23 [0,93; 1,62]; 0,156
Gesamt ^c	229	4,9 [2,1; 7,9] 197 (86,0)	227	7,9 [7,0; 10,0] 191 (84,1)	1,24 [1,02; 1,52]; 0,032
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^e , bis Tag 90)					
SUI3001	114	10,0 [10,0; 11,9] 79 (69,3)	112	24,1 [11,9; 27,1] 76 (67,9)	1,22 [0,89; 1,67]; 0,218
SUI3002	115	11,0 [10,0; 11,9] 87 (75,7)	115	11,9 [11,0; 24,1] 78 (67,8)	1,32 [0,97; 1,79]; 0,078
Gesamt ^c	229	11,0 [10,0; 11,9] 166 (72,5)	227	13,1 [11,9; 24,1] 154 (67,8)	1,26 [1,01; 1,57]; 0,036
<p>a. Cox Proportional Hazards-Modell; Remission und Ansprechen: unstratifiziert; Gesundheitszustand: stratifiziert nach Zentrum und antidepressiver Therapie bei Randomisierung (antidepressive Monotherapie / antidepressive Therapie plus Augmentation)</p> <p>b. Zeit bis zur Remission, definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12; Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte; Fremdeinschätzung durch die Ärztin oder den Arzt</p> <p>c. „gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen</p> <p>d. Zeit bis zum Ansprechen, definiert als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um ≥ 50 % im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte; Fremdeinschätzung durch die Ärztin oder den Arzt</p> <p>e. Zeit bis zur Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte</p> <p>EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie			Placebo + antidepressive Therapie			Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie MD [95 %-KI]; p-Wert ^b SMD
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW ^b (SE)	
Morbidität							
Allgemeine depressive Symptomatik							
BHS ^c							
zu Tag 25							
SUI3001	105	15,2 (4,3)	-7,1 (0,6)	98	15,9 (4,6)	-6,0 (0,6)	-1,07 [-2,75; 0,61]; 0,211
SUI3002	91	15,5 (4,2)	-7,5 (0,7)	96	15,6 (4,0)	-6,6 (0,7)	-0,86 [-2,64; 0,91]; 0,338
Gesamt ^d	196	15,4 (4,2)	-7,4 (0,5)	194	15,8 (4,3)	-6,3 (0,5)	-1,01 [-2,23; 0,21]; 0,103
zu Tag 90							
SUI3001	84	15,2 (4,3)	-7,5 (0,7)	79	15,9 (4,6)	-7,1 (0,7)	-0,36 [-2,27; 1,56]; 0,712
SUI3002	78	15,5 (4,2)	-8,6 (0,7)	86	15,6 (4,0)	-7,7 (0,7)	-0,83 [-2,69; 1,03]; 0,381
Gesamt ^d	162	15,4 (4,2)	-8,1 (0,5)	165	15,8 (4,3)	-7,5 (0,5)	-0,65 [-1,98; 0,67]; 0,330
QLDS ^c							
zu Tag 25							
SUI3001	104	27,3 (6,3)	-14,1 (1,1)	97	27,1 (6,5)	-11,3 (1,1)	-2,83 [-5,72; 0,06]; 0,055
SUI3002	92	26,7 (6,2)	-14,8 (1,1)	95	26,9 (5,0)	-11,4 (1,1)	-3,47 [-6,52; -0,41]; 0,026
Gesamt ^d	196	27,0 (6,3)	-14,5 (0,8)	192	27,0 (5,8)	-11,4 (0,8)	-3,12 [-5,21; -1,02]; 0,004 Hedges' g: -0,29 [-0,49; -0,09]
zu Tag 90							
SUI3001	84	27,3 (6,3)	-15,0 (1,2)	79	27,1 (6,5)	-14,3 (1,3)	-0,73 [-4,18; 2,73]; 0,679
SUI3002	78	26,7 (6,2)	-16,2 (1,2)	86	26,9 (5,0)	-15,0 (1,2)	-1,19 [-4,48; 2,09]; 0,475
Gesamt ^d	162	27,0 (6,3)	-15,6 (0,9)	165	27,0 (5,8)	-14,6 (0,9)	-0,96 [-3,33; 1,41]; 0,425

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie			Placebo + antidepressive Therapie			Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie MD [95 %-KI]; p-Wert ^b SMD
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW ^b (SE)	
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (mittlere Änderung zu Tag 25 bzw. 90 pro Behandlungsarm) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; u. a. mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn und den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und antidepressiver Therapie bei Randomisierung (antidepressive Monotherapie / antidepressive Therapie plus Augmentation) als Variablen</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention; Skalenspannweite 0 bis 20 Punkte.</p> <p>d. „gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen</p> <p>e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention; Skalenspannweite 0 bis 34 Punkte</p> <p>BHS: Beck Hopelessness Scale; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität: Suizidalität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie			Placebo + antidepressive Therapie			Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW (SD)	
Morbidität							
Spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT) ^c							
Selbsteinschätzung zu Risiko-/ Schutzfaktoren (Modul 2 ^d)							
zu Tag 25							
SUI3001	102	64,5 (9,8)	-25,1 (17,6)	94	66,8 (11,1)	-24,7 (18,6)	-0,40 [-5,50; 4,70]; 0,877
SUI3002	90	65,2 (9,4)	-29,2 (20,1)	94	62,7 (11,2)	-24,1 (19,5)	-5,10 [-10,86; 0,66]; 0,082
Gesamt							-2,47 [-6,27; 1,33]; 0,203 ^e
zu Tag 90							
SUI3001	87	64,2 (10,3)	-24,8 (20,6)	85	66,9 (11,3)	-25,4 (21,1)	0,60 [-5,67; 6,87]; 0,850
SUI3002	83	65,3 (9,5)	-31,7 (19,2)	88	62,6 (11,1)	-26,9 (19,7)	-4,80 [-10,68; 1,08]; 0,109
Gesamt							-2,28 [-6,53; 1,98]; 0,294 ^e
Selbsteinschätzung zu suizidalen Gedanken (Modul 3) ^f							
zu Tag 25							
SUI3001	96	149,4 (31,2)	-69,1 (47,2)	93	149,1 (35,3)	-59,2 (46,2)	-9,90 [-23,31; 3,51]; 0,147
SUI3002	84	142,0 (28,4)	-69,4 (43,5)	88	141,8 (30,7)	-65,3 (44,7)	-4,10 [-17,38; 9,18]; 0,543
Gesamt							-6,97 [-16,34; 2,40]; 0,145 ^e
zu Tag 90							
SUI3001	82	148,7 (32,0)	-68,1 (56,2)	79	148,7 (36,0)	-68,5 (49,7)	0,40 [-16,15; 16,95]; 0,962
SUI3002	80	140,6 (27,6)	-77,8 (46,4)	86	140,8 (30,9)	-73,0 (49,5)	-4,80 [-19,53; 9,93]; 0,521
Gesamt							-2,50 [-13,40; 8,40]; 0,653 ^e

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity: Suizidalität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie			Placebo + antidepressive Therapie			Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie
	N ^a	Werte Studien- beginn Median [Min; Max]	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt Median [Min; Max]	N ^a	Werte Studien- beginn Median [Min; Max]	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt Median [Min; Max]	
Selbsteinschätzung zum Verlangen zu sterben (Modul 5, Item 1) ^g							
zu Tag 25							
SUI3001	96	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 1]	93	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 1]	k. A.
SUI3002	84	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 2]	88	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 2]	k. A.
Gesamt	k. A.						
zu Tag 90							
SUI3001	82	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 2]	79	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 1]	k. A.
SUI3002	80	3,0 [0; 4]	-3,0 [-4; 1]	86	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 2]	k. A.
Gesamt	k. A.						
Selbsteinschätzung zur suizidalen Absicht (Modul 5, Item 2) ^g							
zu Tag 25							
SUI3001	96	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 1]	93	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 1]	k. A.
SUI3002	84	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 2]	88	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 2]	k. A.
Gesamt	k. A.						
zu Tag 90							
SUI3001	82	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 1]	79	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 1]	k. A.
SUI3002	80	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 0]	86	3,0 [0; 4]	-2,0 [-4; 2]	k. A.
Gesamt	k. A.						

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity: Suizidalität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie			Placebo + antidepressive Therapie			Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie
	N ^a	Werte Studien- beginn Median [Min; Max]	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW (SE) ^h	N ^a	Werte Studien- beginn Median [Min; Max]	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW (SE) ^h	
Selbsteinschätzung zur Häufigkeit suizidaler Gedanken (Modul 5, Item 3) ^g							
zu Tag 25							
SUI3001	96	3,0 [0; 4]	-1,8 (0,1)	93	3,0 [0; 4]	-1,8 (0,1)	-0,12 [-0,38; 0,15]; 0,380
SUI3002	84	2,0 [0; 4]	-1,8 (0,1)	88	3,0 [0; 4]	-1,8 (0,1)	-0,01 [-0,31; 0,29]; 0,935
Gesamt ^j	180	2,0 [0; 4]	-1,8 (0,1)	181	3,0 [0; 4]	-1,8 (0,1)	-0,07 [-0,27; 0,13]; 0,476
zu Tag 90							
SUI3001	82	3,0 [0; 4]	-1,7 (0,1)	79	3,0 [0; 4]	-1,8 (0,1)	0,09 [-0,22; 0,40]; 0,552
SUI3002	80	2,0 [0; 4]	-1,9 (0,1)	86	3,0 [0; 4]	-1,7 (0,1)	-0,12 [-0,36; 0,11]; 0,299
Gesamt ^j	162	2,0 [0; 4]	-1,8 (0,1)	165	3,0 [0; 4]	-1,8 (0,1)	-0,02 [-0,22; 0,18]; 0,838
Selbsteinschätzung zur Wahrscheinlichkeit des Suizids (Modul 5, Item 4) ^g							
zu Tag 25							
SUI3001	96	2,0 [0; 4]	-1,7 (0,1)	93	2,0 [0; 4]	-1,5 (0,1)	-0,14 [-0,37; 0,09]; 0,218
SUI3002	84	2,0 [0; 4]	-1,4 (0,1)	88	2,0 [0; 4]	-1,3 (0,1)	-0,10 [-0,40; 0,20]; 0,503
Gesamt ^j	180	2,0 [0; 4]	-1,6 (0,1)	181	2,0 [0; 4]	-1,4 (0,1)	-0,13 [-0,31; 0,06]; 0,180
zu Tag 90							
SUI3001	82	2,0 [0; 4]	-1,6 (0,1)	79	2,0 [0; 4]	-1,6 (0,1)	0,00 [-0,26; 0,27]; 0,974
SUI3002	80	2,0 [0; 4]	-1,6 (0,1)	86	2,0 [0; 4]	-1,5 (0,1)	-0,09 [-0,30; 0,12]; 0,402
Gesamt ^j	162	2,0 [0; 4]	-1,6 (0,1)	165	2,0 [0; 4]	-1,6 (0,1)	-0,05 [-0,22; 0,11]; 0,530

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity: Suizidalität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie			Placebo + antidepressive Therapie			Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie
	N ^a	Werte Studien- beginn Median [Min; Max]	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW (SE) ^h	N ^a	Werte Studien- beginn Median [Min; Max]	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW (SE) ^h	
Klinischer Gesamteindruck zur Häufigkeit suizidaler Gedanken (Modul 7, FoST) ^k							
zu Tag 25							
SUI3001	95	3,0 [1; 5]	-2,4 (0,1)	93	3,0 [1; 5]	-2,4 (0,1)	0,01 [-0,28; 0,30]; 0,961
SUI3002	85	3,0 [1; 5]	-2,6 (0,1)	88	3,0 [1; 5]	-2,4 (0,1)	-0,18 [-0,53; 0,17]; 0,306
Gesamt ^j	180	3,0 [1; 5]	-2,5 (0,1)	181	3,0 [1; 5]	-2,4 (0,1)	-0,09 [-0,31; 0,14]; 0,445
zu Tag 90							
SUI3001	84	3,0 [1; 5]	-2,5 (0,1)	79	3,0 [1; 5]	-2,5 (0,1)	0,01 [-0,35; 0,37]; 0,961
SUI3002	80	3,0 [1; 5]	-2,7 (0,1)	86	3,0 [1; 5]	-2,4 (0,1)	-0,30 [-0,57; -0,04]; 0,027
Gesamt ^j	164	3,0 [1; 5]	-2,6 (0,1)	165	3,0 [1; 5]	-2,4 (0,1)	-0,15 [-0,38; 0,07]; 0,179
Klinischer Gesamteindruck zum akuten Suizidrisiko (Modul 7, CGI-SR-I) ^l							
zu Tag 25							
SUI3001	95	4,0 [0; 6]	-2,7 (0,1)	93	4,0 [0; 6]	-2,6 (0,1)	-0,07 [-0,38; 0,23]; 0,649
SUI3002	85	4,0 [0; 6]	-3,0 (0,1)	88	4,0 [1; 6]	-2,7 (0,1)	-0,36 [-0,68; -0,04]; 0,029
Gesamt ^j	180	4,0 [0; 6]	-2,9 (0,1)	181	4,0 [0; 6]	-2,7 (0,1)	-0,21 [-0,43; 0,01]; 0,067
zu Tag 90							
SUI3001	84	4,0 [0; 6]	-2,8 (0,1)	79	4,0 [0; 6]	-3,1 (0,1)	0,24 [-0,12; 0,60]; 0,187
SUI3002	80	4,0 [0; 6]	-3,0 (0,1)	86	4,0 [1; 6]	-2,7 (0,1)	-0,24 [-0,54; 0,06]; 0,111
Gesamt ^j	164	4,0 [0; 6]	-2,9 (0,1)	165	4,0 [0; 6]	-2,9 (0,1)	0,00 [-0,23; 0,23]; 0,990

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität: Suizidalität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie			Placebo + antidepressive Therapie			Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie
	N ^a	Werte Studien- beginn Median [Min; Max]	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW (SE) ^h	N ^a	Werte Studien- beginn Median [Min; Max]	Änderung zum Auswertungs- zeitpunkt MW (SE) ^h	
Klinischer Gesamteindruck zum Langzeit-Suizidrisiko (Modul 7, CGI-SR-LT) ^l							
zu Tag 25							
SUI3001	95	4,0 [1; 6]	-2,1 (0,1)	93	4,0 [1; 6]	-2,1 (0,1)	0,00 [-0,31; 0,31]; 0,993
SUI3002	85	4,0 [1; 6]	-2,1 (0,1)	88	4,0 [1; 6]	-1,9 (0,1)	-0,22 [-0,55; 0,12]; 0,201
Gesamt ^j	180	4,0 [1; 6]	-2,1 (0,1)	181	4,0 [1; 6]	-2,0 (0,1)	-0,10 [-0,33; 0,12]; 0,359
zu Tag 90							
SUI3001	84	4,0 [1; 6]	-2,3 (0,1)	79	4,0 [1; 6]	-2,4 (0,1)	0,08 [-0,30; 0,46]; 0,670
SUI3002	80	4,0 [1; 6]	-2,4 (0,1)	86	4,0 [1; 6]	-2,1 (0,1)	-0,28 [-0,60; 0,04]; 0,088
Gesamt ^j	164	4,0 [1; 6]	-2,3 (0,1)	165	4,0 [1; 6]	-2,3 (0,1)	-0,09 [-0,33; 0,16]; 0,476

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity: Suizidalität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie	Esketamin + antidepressive Therapie	Placebo + antidepressive Therapie	Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie
Endpunkt Zeitpunkt Studie			
a.	Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.		
b.	MD, KI und p-Wert: eigene Berechnung (t-Test)		
c.	Das SIBAT besteht aus 8 Modulen, 5 patientenberichteten (Module 1 bis 5) und 3 arztbewerteten (Module 6 bis 8) Modulen. Nach Ausfüllen der Module 1 bis 5, wobei Modul 1 (allgemeine Informationen zur Person) nur zu Beginn der Behandlung erhoben wird, folgt ein teilstrukturiertes Interview (Modul 6). Auf Basis der Informationen aus den ersten 6 Modulen bewertet die Ärztin oder der Arzt die Suizidalität (Modul 7) und legt einen Plan für das Suizidmanagement fest (Modul 8). Auswertungen sind nur für die Module 2, 3, 5 und 7 vorgesehen.		
d.	Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention; Skalenspannweite 0 bis 105 Punkte.		
e.	Metaanalyse mit festem Effekt (Inverse Varianz); eigene Berechnung		
f.	Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention; Skalenspannweite 0 bis 240 Punkte.		
g.	Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention; Skalenspannweite 0 bis 4 Punkte.		
h.	MW und SE (mittlere Änderung zu Tag 25 bzw. 90 pro Behandlungsarm) sowie MD und 95 %-KI (Gruppenvergleich): ANCOVA der Änderungen seit Studienbeginn; mit den Variablen Behandlung, Analysezentrum, antidepressive Behandlung bei Randomisierung (antidepressive Monotherapie / antidepressive Therapie + Augmentationstherapie) und Ausgangswert.		
i.	p-Wert: ANCOVA der Ränge der Änderungen seit Studienbeginn; mit den Variablen Behandlung, Analysezentrum, antidepressive Behandlung bei Randomisierung (antidepressive Monotherapie / antidepressive Therapie + Augmentationstherapie) und Ausgangswert (nicht als Rang).		
j.	„gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen		
k.	Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention; Skalenspannweite 0 bis 5 Punkte.		
l.	Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention; Skalenspannweite 0 bis 6 Punkte.		
	CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Imminent Suicide Risk; CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Long-Term Suicide Risk; CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version; FoST: Frequency of Suicidal Thinking; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz		

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität: Suizidalität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich:
Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie		Placebo + antidepressive Therapie		Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität (zu Tag 25)					
Spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT)					
Klinischer Gesamteindruck zum Schweregrad der Suizidalität (Modul 7, CGI-SS-R Score von 0 oder 1) ^b					
SUI3001	114	71 (62,3)	112	57 (50,9)	1,24 [0,99; 1,55]; 0,064
SUI3002	115	69 (60,0)	115	66 (57,4)	1,05 [0,83; 1,32]; 0,670
Gesamt ^c	229	140 (61,1)	227	123 (54,2)	1,14 [0,97; 1,34]; 0,125
<p>a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Zentrum und antidepressiver Therapie bei Randomisierung (antidepressive Monotherapie / antidepressive Therapie plus Augmentation)</p> <p>b. auf einer Skala von 0 bis 6 Punkten</p> <p>c. „gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen</p> <p>CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität: Suizidalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie		Placebo + antidepressive Therapie		Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität (bis Tag 90)					
Spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT)					
Klinischer Gesamteindruck zum Schweregrad der Suizidalität (Modul 7, CGI-SS-R score von 0 oder 1) ^b					
SUI3001	114	4,9 [2,1; 7,9] 100 (87,7)	112	7,9 [4,0; 14,0] 96 (85,7)	1,21 [0,91; 1,60]; 0,183
SUI3002	115	4,0 [2,1; 6,1] 103 (89,6)	115	4,9 [3,0; 7,9] 101 (87,8)	1,22 [0,93; 1,61]; 0,156
Gesamt ^c	229	4,0 [2,1; 7,0] 203 (88,6)	227	7,0 [4,0; 10,0] 197 (86,8)	1,21 [0,99; 1,47]; 0,058
a. Cox Proportional Hazards-Modell; unstratifiziert					
b. auf einer Skala von 0 bis 6 Punkten					
c. „gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen					
CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis Tag 90 ist im Interventionsarm 1 Person und im Kontrollarm keine Person verstorben. Damit lässt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Vor- oder Nachteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie erkennen.

Morbidität

Allgemeine depressive Symptomatik (MADRS, BHS und QLDS)

Für den Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik, erhoben anhand der MADRS, BHS und QLDS, zeigen sich in der gepoolten Analyse statistisch signifikante und relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nur bei Betrachtung der MADRS. Hier zeigt sich ein Vorteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie bei der Remission und dem Ansprechen sowohl in der Responderauswertung zu Tag 25 als auch in der Ereigniszeitanalyse bis Tag 90. Für die QLDS zeigt sich in der gepoolten Analyse zwar ein statistisch signifikanter Vorteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber

Placebo + antidepressive Therapie zu Tag 25, das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen an der Verbesserung um ≥ 15 Punkte auf der VAS des EQ-5D, zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie sowohl in der Responderauswertung bis Tag 25 als auch in der Ereigniszeitanalyse bis Tag 90.

Die Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 7 und ≥ 10 Punkte sind in Anhang D ergänzend dargestellt.

Spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT)

Für den Endpunkt spezifische depressive Symptomatik, Suizidalität, erhoben anhand des SIBAT, liegen Auswertungen zu allen relevanten Modulen bis auf Item 1 und Item 2 des Moduls 5 vor. Hier zeigt sich in den gepoolten Analysen weder für die patientenberichteten noch für die arztbewerteten Module ein statistisch signifikanter Unterschied zu Tag 25 oder Tag 90 zwischen den Behandlungsgruppen. Aus den vorhandenen deskriptiven Angaben zu Item 1 und Item 2 des Moduls 5 lässt sich ebenfalls kein Vor- oder Nachteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie erkennen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dieser Kategorie wurden in den Studien SUI3001 und SUI3002 keine Endpunkte erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der gepoolten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Augenerkrankungen (jeweils Systemorganklasse [SOC], UEs) zeigt sich jeweils in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie.

2.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (18 bis 34 Jahre / 35 bis 54 Jahre / 55 bis 64 Jahre)
- MADRS-Gesamtscore zu Studienbeginn (\leq Median / $>$ Median)

Für keines der 3 Merkmale zeigen sich statistisch signifikante Interaktionen konsistent über die jeweils betrachteten Operationalisierungen und über mehrere zusammenhängende Endpunkte (z. B. Ansprechen und Remission [MADRS]). Zusammenfassend liegen keine relevanten Effektmodifikationen bzw. Subgruppeneffekte vor. Daher wird auf die Darstellung einzelner Subgruppenergebnisse trotz statistisch signifikanter Interaktion bezüglich des entsprechenden Merkmals verzichtet.

2.3 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der beiden Studien SUI3001 und SUI3002 für Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie folgendes:

- einen Vorteil von Esketamin + antidepressive Therapie hinsichtlich der allgemeinen depressiven Symptomatik erhoben anhand der MADRS (Remission und Ansprechen), nicht aber anhand der BHS und QLDS; kongruent dazu zeigt sich ein Vorteil von Esketamin + antidepressive Therapie hinsichtlich des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS); diese Vorteile werden bereits in den ersten Wochen der Behandlung sichtbar
- keinen Vor- oder Nachteil von Esketamin + antidepressive Therapie hinsichtlich der Suizidalität erhoben anhand des SIBAT
- einen Nachteil von Esketamin + antidepressive Therapie hinsichtlich mehrerer spezifischer UEs (Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen); diese Nachteile werden ebenfalls bereits in den ersten Wochen der Behandlung sichtbar
- keinen Vor- oder Nachteil von Esketamin + antidepressive Therapie hinsichtlich SUEs und Abbruch wegen UEs

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Esketamin (Major Depression, psychiatrischer Notfall) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-25_esketamin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Esketamin (D-658/D-659); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 Satz 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-660/2021-07-05_Wortprotokoll_Esketamin_D-658_D-659.pdf.
3. Fu DJ, Ionescu DF, Li X et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 2020; 81(3). <https://dx.doi.org/10.4088/JCP.19m13191> [10.4088/JCP.19m13191](https://doi.org/10.4088/JCP.19m13191).
4. Janssen Research & Development. Final Clinical Study Report. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (ASPIRE I) [unveröffentlicht]. 2019.
5. Janssen Research & Development. 54135419SUI3001: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (Aspire I) [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039192>.
6. Janssen-Cilag International. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide [online]. [Zugriff: 07.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003990-17.
7. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24(1): 22-31. <https://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068> [10.1093/ijnp/pyaa068](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068).

8. Janssen Research & Development. Final Clinical Study Report. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (ASPIRE II) [unveröffentlicht]. 2019.
9. Janssen Research & Development. 54135419SUI3002: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (Aspire II) [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097133>.
10. Janssen-Cilag International. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide [online]. [Zugriff: 07.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003992-23.
11. European Medicines Agency. Spravato; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 09.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/spravato-h-c-4535-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
12. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1124: Esketamin (Major Depression, psychiatrischer Notfall); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/660/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
13. Janssen-Cilag. Esketamin (Major Depression, psychiatrischer Notfall); zusätzliche Analysen zu den Studien SUI3001 und SUI3002 im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum IQWiG-Bericht Nr. 1124 [unveröffentlicht]. 2021.
14. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie. Unipolare Depression. Langfassung [online]. 2015 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf.
15. Janssen-Cilag. Esketaminhydrochlorid (Spravato): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B; depressive Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 2021 [Zugriff: 23.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4501/2021-02-26_Modul4B_Esketamin.pdf.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Esketamin + antidepressive Therapie N = 227	Placebo + antidepressive Therapie N = 225
SUI3001 und SUI3002^c		
Gesamtrate UEs bis zu Tag 90	213 (93,8)	182 (80,9)
Erkrankungen des Nervensystems	166 (73,1)	108 (48,0)
Schwindelgefühl	89 (39,2)	33 (14,7)
Kopfschmerz	52 (22,9)	55 (24,4)
Somnolenz	49 (21,6)	24 (10,7)
Geschmacksstörung	45 (19,8)	29 (12,9)
Parästhesie	27 (11,9)	8 (3,6)
Sedierung	24 (10,6)	6 (2,7)
Hypästhesie	20 (8,8)	3 (1,3)
Schwindel orthostatisch	15 (6,6)	4 (1,8)
Tremor	9 (4,0)	10 (4,4)
Psychiatrische Erkrankungen	146 (64,3)	93 (41,3)
Dissoziation	77 (33,9)	13 (5,8)
Angst	30 (13,2)	33 (14,7)
Schlaflosigkeit	27 (11,9)	25 (11,1)
Euphorische Stimmung	17 (7,5)	1 (0,4)
Suizidgedanken	17 (7,5)	20 (8,9)
Depression	16 (7,0)	15 (6,7)
Depersonalisations-/ Derealisationsstörung	14 (6,2)	0 (0)
Suizidversuch	11 (4,8)	6 (2,7)
Derealisation	10 (4,4)	3 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	110 (48,5)	76 (33,8)
Übelkeit	64 (28,2)	34 (15,1)
Erbrechen	28 (12,3)	13 (5,8)
Obstipation	24 (10,6)	17 (7,6)
Parästhesie oral	16 (7,0)	3 (1,3)
Hypoästhesie oral	12 (5,3)	2 (0,9)
Mundtrockenheit	10 (4,4)	6 (2,7)
Diarrhö	8 (3,5)	13 (5,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	52 (22,9)	36 (16,0)
Beschwerden an der Nase	12 (5,3)	13 (5,8)
Schmerzen im Oropharynx	12 (5,3)	4 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	47 (20,7)	28 (12,4)

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Esketamin + antidepressive Therapie N = 227	Placebo + antidepressive Therapie N = 225
Untersuchungen	44 (19,4)	25 (11,1)
Blutdruck erhöht	27 (11,9)	9 (4,0)
Augenerkrankungen	36 (15,9)	15 (6,7)
Sehen verschwommen	27 (11,9)	11 (4,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (15,0)	30 (13,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	28 (12,3)	21 (9,3)
Hyperhidrose	10 (4,4)	4 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (11,9)	22 (9,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	21 (9,3)	7 (3,1)
Vertigo	14 (6,2)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (5,7)	13 (5,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (4,0)	14 (6,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (1,8)	10 (4,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen c. „gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen</p> <p>IPD: individuelle Patientendaten; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 10: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Esketamin + antidepressive Therapie N = 227	Placebo + antidepressive Therapie N = 225
SUI3001 und SUI3002^c		
Gesamtrate SUEs bis zu Tag 90	30 (13,2)	32 (14,2)
Psychiatrische Erkrankungen	29 (12,8)	22 (9,8)
Suizidversuch	11 (4,8)	6 (2,7)
Suizidgedanken	6 (2,6)	10 (4,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen c. „gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen</p> <p>IPD: individuelle Patientendaten; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo+ antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Esketamin+ antidepressive Therapie N = 227	Placebo+ antidepressive Therapie N = 225
SUI3001 und SUI3002^b		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs bis zu Tag 90	14 (6,2)	8 (3,6)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (3,1)	3 (1,3)
Dissoziation	3 (1,3)	0 (0)
Depersonalisations-/ Derealisationsstörung	2 (0,9)	0 (0)
Verwirrtheitszustand	1 (0,4)	0 (0)
Halluzination, optisch	1 (0,4)	0 (0)
Aggression	0 (0)	1 (0,4)
Depression suizidal	0 (0)	1 (0,4)
Suizidgedanken	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,8)	0 (0)
Übelkeit	2 (0,9)	0 (0)
Dyspepsie	1 (0,4)	0 (0)
Parästhesie oral	1 (0,4)	0 (0)
Erbrechen	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,8)	0 (0)
Schwindelgefühl	1 (0,4)	0 (0)
Schwindel orthostatisch	1 (0,4)	0 (0)
Kopfschmerz	1 (0,4)	0 (0)
Hypästhesie	1 (0,4)	0 (0)
Sedation	1 (0,4)	0 (0)
Somnolenz	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,3)	1 (0,4)
Beschwerden an der Nase	1 (0,4)	0 (0)
Hypästhesie im Pharynxbereich	1 (0,4)	0 (0)
Rachenreizung	1 (0,4)	0 (0)
Pneumothorax	0 (0)	1 (0,4)
Untersuchungen	2 (0,9)	1 (0,4)
Blutdruck erhöht	2 (0,9)	0 (0)
Diastolischer Blutdruck erhöht	0 (0)	1 (0,4)
Herzerkrankungen	0 (0)	3 (1,3)
Arrhythmie	0 (0)	1 (0,4)
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	0 (0)	1 (0,4)
Perikarderguss	0 (0)	1 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Hypertransaminasaemia	0 (0)	1 (0,4)

Tabelle 11: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo+ antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Esketamin+ antidepressive Therapie N = 227	Placebo+ antidepressive Therapie N = 225
SOC ^a PT ^a		
<p>a. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus M4 B übernommen</p> <p>b. „gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen</p> <p>IPD: individuelle Patientendaten; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang B Grafische Darstellung zu den gepoolten Ereigniszeitanalysen des pU (Kaplan-Meier-Kurven)

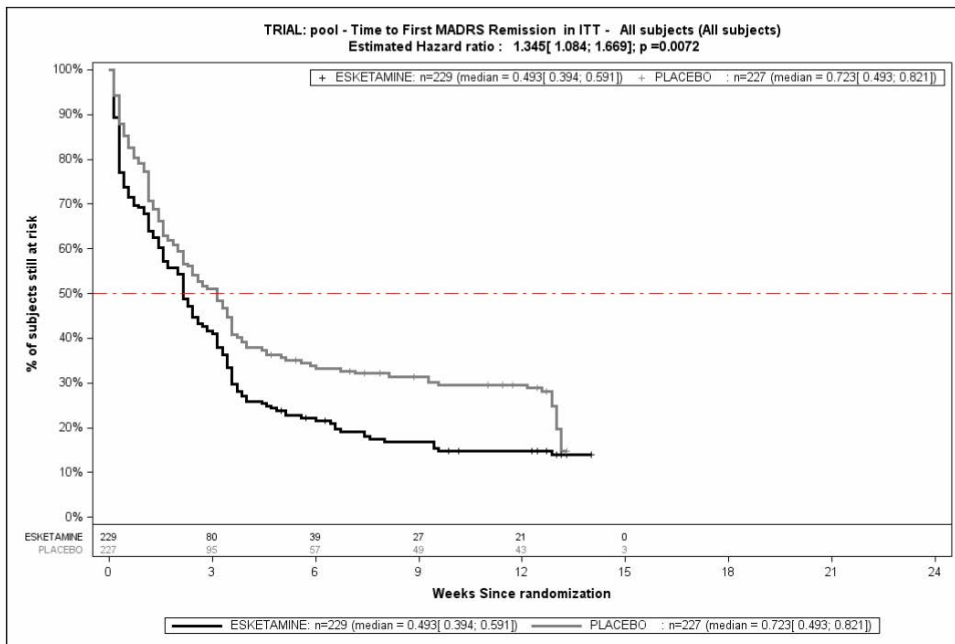


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik: Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002)

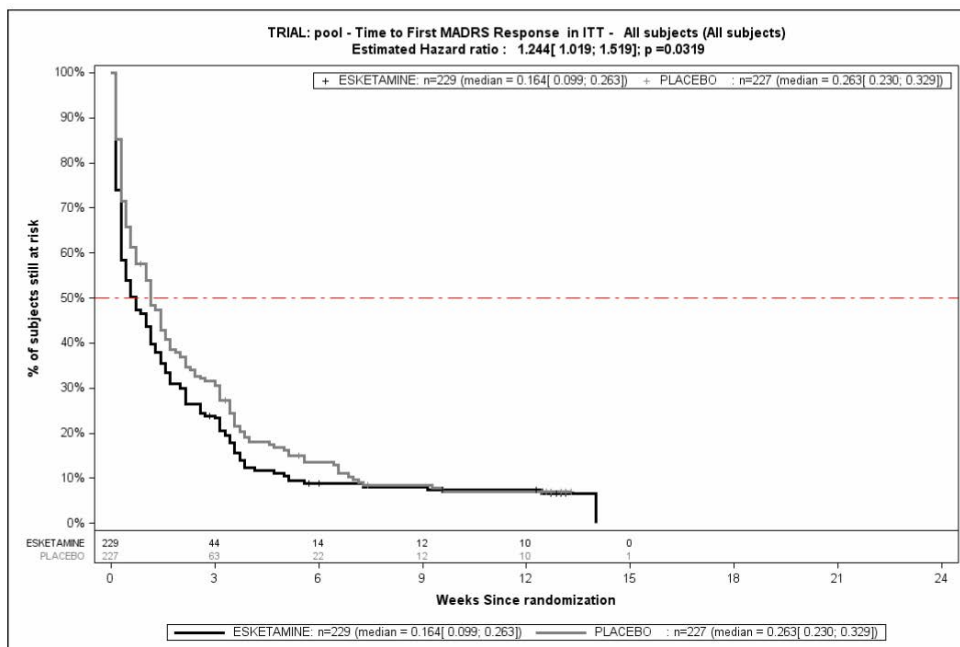


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeine depressive Symptomatik: Ansprechen (Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um ≥ 50 %) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002)

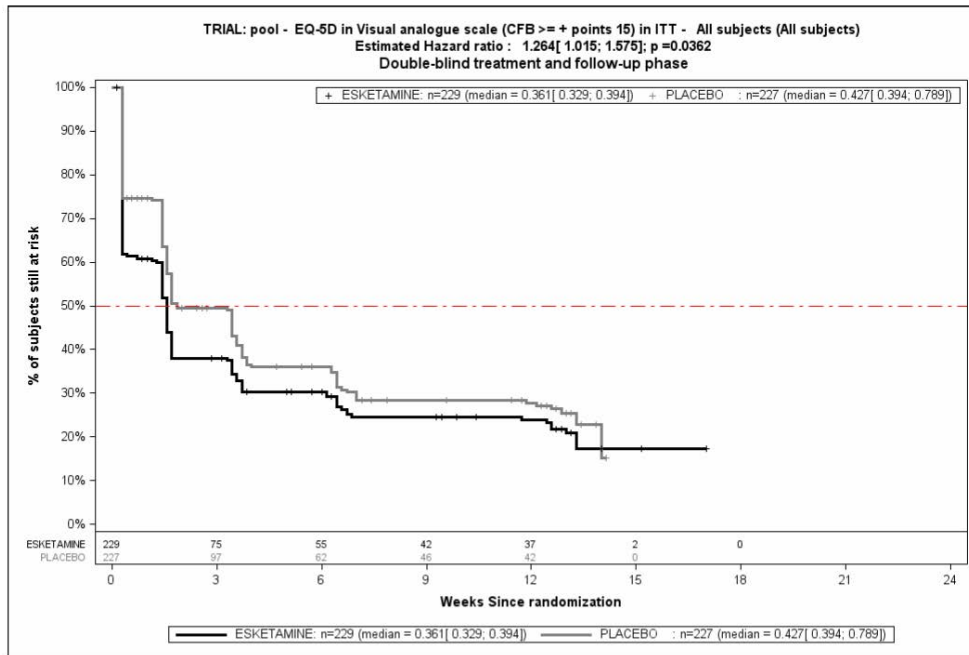


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002)

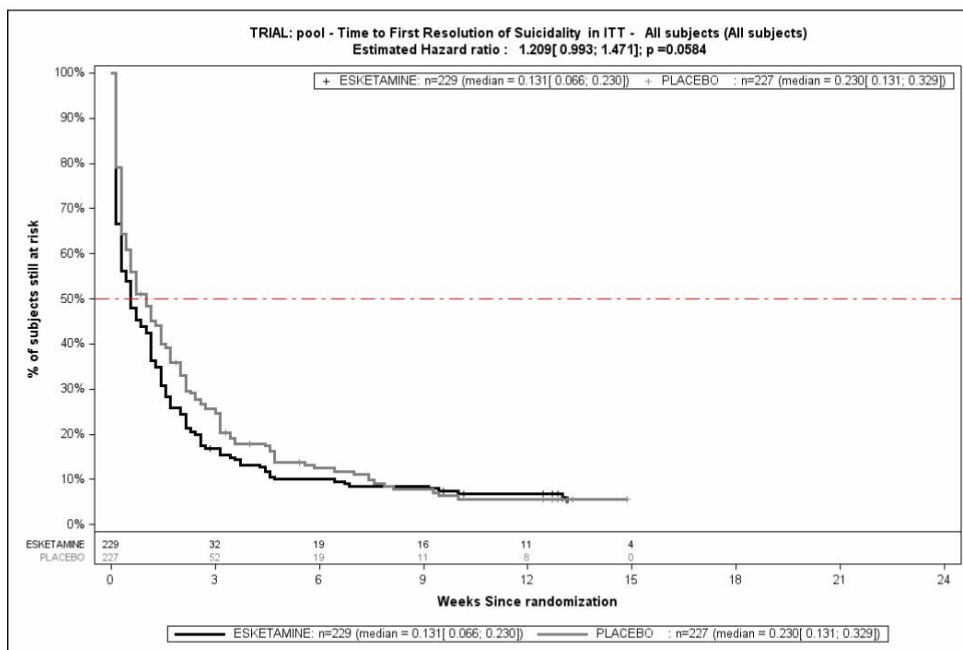


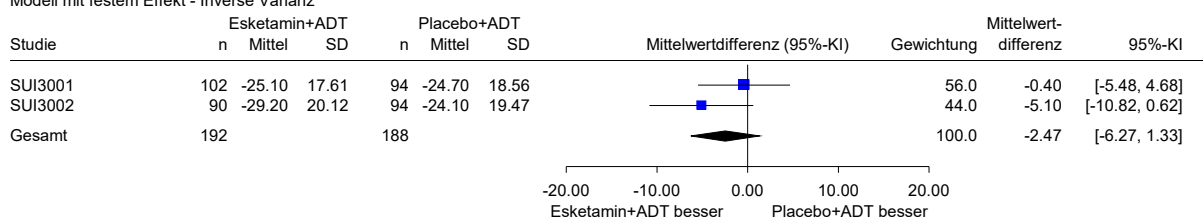
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT), klinischer Gesamteindruck zum Schweregrad der Suizidalität (Modul 7, CGI-SS-R Score von 0 oder 1) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002)

Anhang C Abbildungen der eigenen Metaanalyse

Esketamin+ADT vs. Placebo+ADT

Suizidalität (SIBAT, Modul 2) zu Tag 25

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.45$, $df=1$, $p=0.229$, $I^2=31.0\%$

Gesamteffekt: Z-Score=-1.27, $p=0.203$

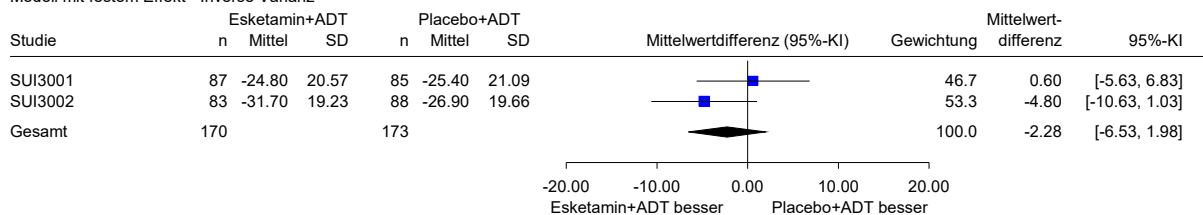
ADT: antidepressive Therapie

Abbildung 5: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT, Modul 2) zu Tag 25

Esketamin+ADT vs. Placebo+ADT

Suizidalität (SIBAT, Modul 2) zu Tag 90

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.54$, $df=1$, $p=0.215$, $I^2=35.0\%$

Gesamteffekt: Z-Score=-1.05, $p=0.294$

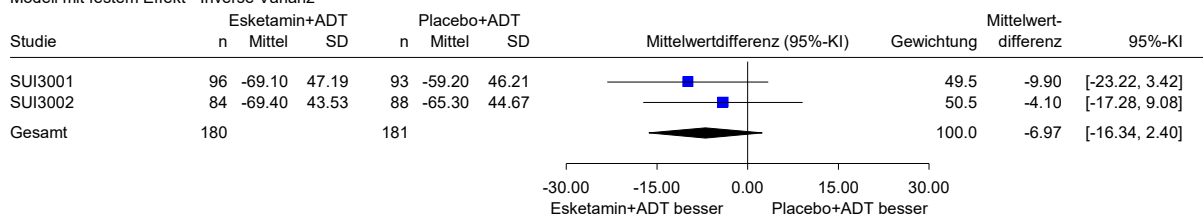
ADT: antidepressive Therapie

Abbildung 6: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT, Modul 2) zu Tag 90

Esketamin+ADT vs. Placebo+ADT

Suizidalität (SIBAT, Modul 3) zu Tag 25

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

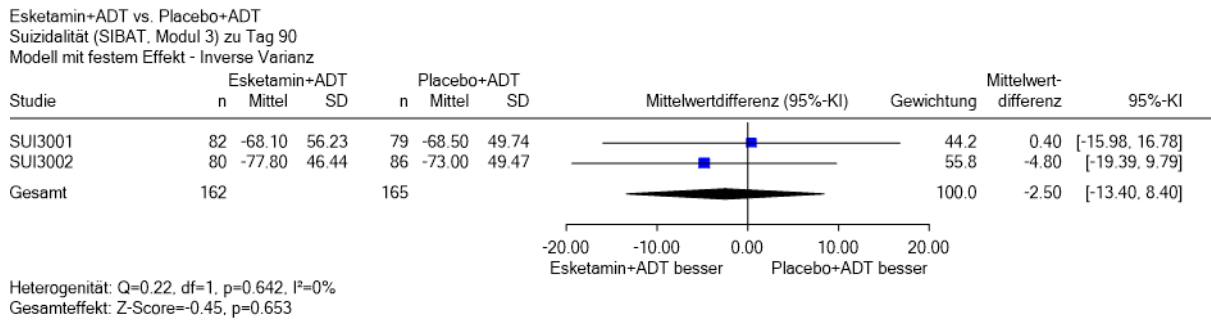


Heterogenität: $Q=0.37$, $df=1$, $p=0.544$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z-Score=-1.46, $p=0.145$

ADT: antidepressive Therapie

Abbildung 7: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT, Modul 3) zu Tag 25



ADT: antidepressive Therapie

Abbildung 8: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Inverse-Varianz-Methode) für den Endpunkt spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT, Modul 3) zu Tag 90

Anhang D Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität

Tabelle 12: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie		Placebo + antidepressive Therapie		Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität (bis Tag 25)					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Verbesserung um ≥ 7 Punkte ^b					
SUI3001	114	82 (71,9)	112	82 (73,2)	0,95 [0,81; 1,12]; 0,556
SUI3002	115	87 (75,7)	115	87 (75,7)	1,06 [0,91; 1,24]; 0,446
Gesamt ^c	229	169 (73,8)	227	169 (74,4)	1,01 [0,90; 1,13]; 0,896
Verbesserung um ≥ 10 Punkte ^b					
SUI3001	114	78 (68,4)	112	78 (69,6)	0,95 [0,79; 1,13]; 0,540
SUI3002	115	86 (74,8)	115	84 (73,0)	1,08 [0,92; 1,28]; 0,342
Gesamt ^c	229	164 (71,6)	227	162 (71,4)	1,01 [0,90; 1,14]; 0,811
<p>a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Zentrum und antidepressiver Therapie bei Randomisierung (antidepressive Monotherapie / antidepressive Therapie plus Augmentation)</p> <p>b. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um die jeweilige Punktzahl im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0 bis 100 Punkte</p> <p>c. „gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen</p> <p>EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Esketamin + antidepressive Therapie		Placebo + antidepressive Therapie		Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity (Tag 90)					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Verbesserung um ≥ 7 Punkte ^b					
SUI3001	114	3,0 [2,1; 10,0] 86 (75,4)	112	11,0 [10,0; 11,9] 88 (78,6)	1,04 [0,77; 1,40]; 0,797
SUI3002	115	2,1 [2,1; 10,0] 97 (84,3)	115	10,0 [2,1; 10,0] 91 (79,1)	1,25 [0,94; 1,66]; 0,132
Gesamt ^c	229	2,1 [2,1; 10,0] 183 (79,9)	227	10,0 [10,0; 11,0] 179 (78,9)	1,13 [0,92; 1,39]; 0,238
Verbesserung um ≥ 10 Punkte ^b					
SUI3001	114	10,0 [2,1; 11,9] 83 (72,8)	112	11,0 [10,0; 11,9] 85 (75,9)	1,02 [0,75; 1,38]; 0,904
SUI3002	115	2,1 [2,1; 10,0] 94 (81,7)	115	10,0 [2,1; 11,0] 90 (78,3)	1,23 [0,92; 1,64]; 0,169
Gesamt ^c	229	10,0 [2,1; 10,0] 177 (77,3)	227	10,0 [10,0; 11,0] 175 (77,1)	1,11 [0,90; 1,37]; 0,334
a. Cox Proportional Hazard-Modell; unstratifiziert					
b. Zeit bis zur Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um die jeweilige Punktzahl im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0 bis 100 Punkte					
c. „gepoolte Analyse“ des pU auf Basis von IPD; siehe Abschnitt 2.1 zu gepoolten Analysen					
EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

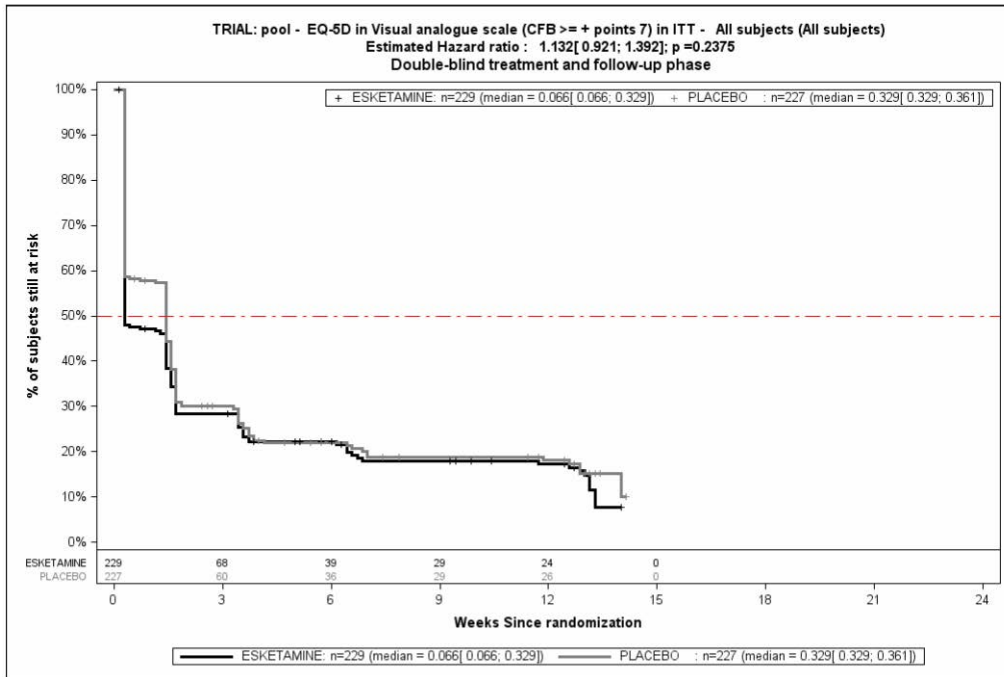


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 7 Punkte) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002)

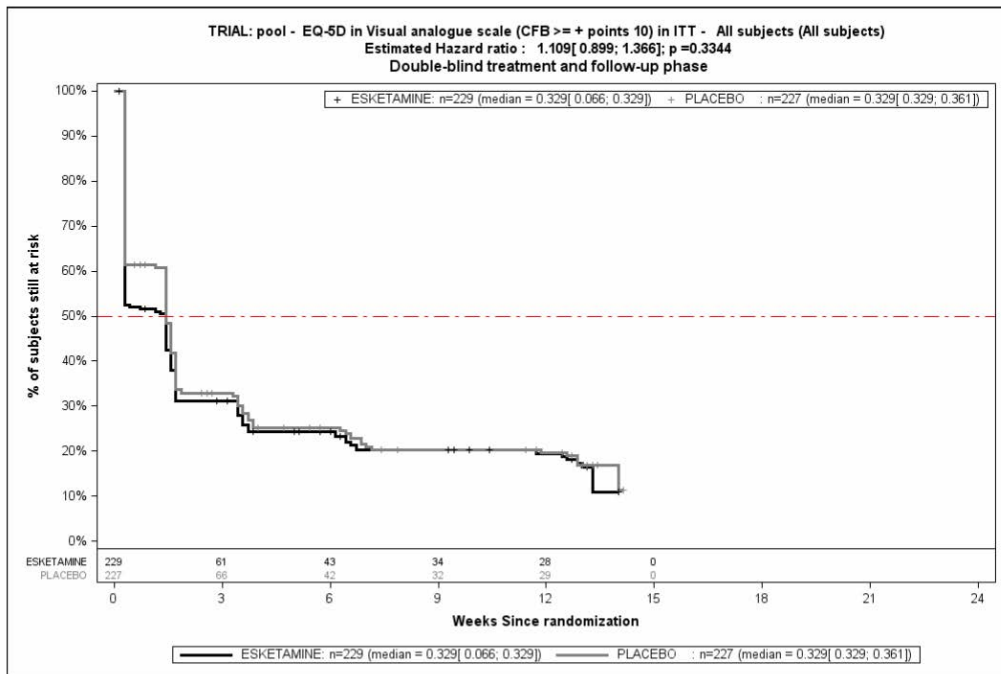


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 10 Punkte) bis Tag 90; gepoolte Analyse (SUI3001 + SUI3002)