Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Esketaminhydrochlorid (Spravato®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 14
Abkürzungsverzeichnis 19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 24
4.1.1 Fragestellung 24
4.1.2 Datenquellen 24
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien 25
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen 25
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen 26
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 31
4.2 Methodik 39
4.2.1 Fragestellung 39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 45
4.2.3 Informationsbeschaffung 51
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 59
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 59
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 59
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 60
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung 61
4.2.5.2.3 Analysepopulationen 90
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik 90
4.2.5.3 Meta-Analysen 92
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 93
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 94
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 96
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 98
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 98

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 105
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 107
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 108
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 110
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 130
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 132
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 133
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT 136
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Remission gemäß MADRS Gesamtscore – RCT 136
4.3.1.3.1.3 Morbidität – Rückfallfrei nach Remission gemäß MADRS Gesamtscore – RCT 146
4.3.1.3.1.4 Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS Gesamtscore – RCT 151
4.3.1.3.1.5 Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore – RCT 160
4.3.1.3.1.6 Morbidität – Schweregrad der Erkrankung gemäß CGI-S – RCT 164
4.3.1.3.1.7 Morbidität – Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C 174
4.3.1.3.1.8 Morbidität – Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9 178
4.3.1.3.1.9 Morbidität – Funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore – RCT 193
4.3.1.3.1.10 Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – RCT 208
4.3.1.3.1.11 Morbidität – Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS – RCT 225
4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS – RCT 232
4.3.1.3.1.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 – RCT 243
4.3.1.3.1.14 Sicherheit – RCT 257
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 297
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Remission gemäß MADRS Gesamtscore 336
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Rückfallfrei nach Remission gemäß MADRS Gesamtscore 351
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS Gesamtscore 356
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore 360
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – CGI-S-Score 363

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9 ... 376
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – SDS Gesamtscore ... 390
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS ... 393
4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS ... 394
4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 ... 399
4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit ... 402
4.3.1.3.2.12 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen ... 418
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 419
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 419
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 419
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 419
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 420
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 420
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 420
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 423
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 423
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 423
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 423
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 424
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 425
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 425
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 426
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 427
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 427
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 427
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 428
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 428
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 428
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 429
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 429
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 430
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 430
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 431
4.4.2.1 Mortalität ... 436

4.4.2.2 Morbidität ... 436
4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 440
4.4.2.4 Sicherheit ... 441
4.4.2.5 Subgruppenanalysen ... 447
4.4.2.6 Gesamtbewertung ... 448
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 449
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 450
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 450
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 450
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 450
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 450
4.6 Referenzliste ... 452
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 460
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 465
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 467
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 470
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 588
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 612
Anhang 4-G : Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse ... 639
Anhang 4-H: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) ... 641
Anhang 4-I: Tabellarische Darstellung weiterer präspezifizierter Analysen ... 903

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens 26
Tabelle 4-2: Dosierungsschema von Esketamin für Erwachsene < 65 Jahre mit TRD gemäß Fachinformation 46
Tabelle 4-3: Dosierungsschema von Esketamin für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit TRD gemäß Fachinformation 46
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 49
Tabelle 4-5: Übersicht über die verwendete Struktur der Kategorien der C-SSRS 82
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ESCAPE-TRD, ITT-Population 116
Tabelle 4-14: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene < 65 Jahre mit TRD 125
Tabelle 4-15: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit TRD 125
Tabelle 4-16: Empfohlenes Auftitrationsschema Quetiapin XR bei Major Depression 127
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Remission gemäß MADRS 136
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 139

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 141

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Rückfallfrei nach Remission gemäß MADRS 146

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) zu Woche 8, die bis zu Woche 32 rückfallfrei bleiben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population .. 148

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Ansprechen gemäß MADRS 151

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 153

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 154

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore 160

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 162

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Remission gemäß CGI-S 164

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (CGI-S-Score ≤ 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 166

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Remission (CGI-S-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 167

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen gemäß CGI-S-Score (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 170

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen (CGI-S-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 171
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C 174
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 176
Tabelle 4-42: Operationalisierung von patientenberichteter depressiver Symptomatik gemäß PHQ-9 178
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PHQ-9 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments PHQ-9 nach Erhebungszeitpunkt 181
Tabelle 4-45: Verlaufswerte für *patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 183
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 185
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 186
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 189
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 190
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS 193
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SDS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments SDS nach Erhebungszeitpunkt 197
Tabelle 4-53: Verlaufswerte für *funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 198
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit funktionaler Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)[a] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 200
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)[a] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 201

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)[a] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 204

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)[a] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 205

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS 208

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkt 211

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 212

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7, ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 213

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7, ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 216

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS 225

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit gemäß C-SSRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität – Potenzielle suizidale Gedanken mittels C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 228

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität – Potenzielle suizidale Verhaltensweisen mittels C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population. 229

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität – Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen mittels C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 230

Tabelle 4-69: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß QLDS 232

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments QLDS nach Erhebungszeitpunkt 235

Tabelle 4-72: Verlaufswerte für *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 236

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 238

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 239

Tabelle 4-75: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß SF-36 243

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments SF-36 nach Erhebungszeitpunkt 246

Tabelle 4-78: Verlaufswerte für *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 247

Tabelle 4-79: Verlaufswerte für *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 248

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36 um ≥ 9,6 Punkte in der MCS und ≥ 9,4 Punkte in der PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 250

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36 um ≥ 9,6 Punkte in der MCS und ≥ 9,4 Punkte in der PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population 252

Tabelle 4-82: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse 257

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Sicherheit – Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 259

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE - Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 262

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE - Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 267

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 273

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 274

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 277

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 282

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Dissoziation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 284

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 286

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 288

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 290

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Beeinträchtigung der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 292

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Sicherheit – Transienz der Unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 294

Tabelle 4-97: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 299

Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität, ESCAPE-TRD 317

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population 336

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population 337

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12), ESCAPE-TRD, ITT-Population 338

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10), ESCAPE-TRD, ITT-Population 343

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10), ESCAPE-TRD, ITT-Population 348

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12), ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 351
Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10), ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 352
Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 12), ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 353
Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 10), ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 354
Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 356
Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 358
Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 360
Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 362
Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 363
Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 364
Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score), ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 365
Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 370
Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score), ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 371
Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 376
Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9), ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 378
Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9), ESCAPE-TRD, ITT-Population ... 384

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite), ESCAPE-TRD, ITT-Population 387

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)[a], ESCAPE-TRD, ITT-Population 390

Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population 393

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population 394

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population 395

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite), ESCAPE-TRD, ITT-Population 396

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Verbesserung in der MCS zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population 399

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Verbesserung in der PCS zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population 400

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS, ESCAPE-TRD, ITT-Population 401

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Jegliche UE, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 402

Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Schwerwiegende UE, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 404

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population 405

Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, Woche 8, ESCAPE-TRD, Safety-Population 407

Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der

Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, Woche 32, ESCAPE-TRD, Safety-Population ... 412
Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population ... 417
Tabelle 4-135: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen ... 419
Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 420
Tabelle 4-137: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 421
Tabelle 4-138: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 421
Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 422
Tabelle 4-140: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 422
Tabelle 4-141: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 424
Tabelle 4-142: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 425
Tabelle 4-143: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 425
Tabelle 4-144: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 426
Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 428
Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 428
Tabelle 4-147: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens ... 432
Tabelle 4-148: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 449
Tabelle 4-149: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel ... 470
Tabelle 4-150: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 470
Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ESCAPE-TRD ... 589
Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ESCAPE-TRD ... 613

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie ESCAPE-TRD 123

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 142

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 143

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 144

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 145

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 156

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 157

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 158

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 159

Abbildung 4-11: Plot der Mittelwerte im Studienverlauf für den MADRS-Gesamtscore, ESCAPE-TRD, ITT-Population 163

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 168

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 169

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 172

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 173

Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt *patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 184

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 187

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 188

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 191

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 192

Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt *funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 199

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 202

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 203

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 206

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 207

Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 213

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 218

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 219

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 220

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 221

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 222

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 223

Abbildung 4-33: Verlaufswerte für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 237

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 240

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 241

Abbildung 4-36: Verlaufswerte für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 MCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 248

Abbildung 4-37: Verlaufswerte für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 PCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 249

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 253

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 254

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 255

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 256

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Europa)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 339

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Asien-Pazifik)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 340

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Amerika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 341

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Afrika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 342

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Europa)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 344

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Asien-Pazifik)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 345

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Amerika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 346

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Afrika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 347

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *(Männlich)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 349

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *(Weiblich)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 350

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Europa)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 366

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Asien-Pazifik)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 367

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Amerika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 368

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Afrika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 369

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Europa)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 372

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Asien-Pazifik)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 373

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Amerika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 374

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Afrika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 375

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *(18-64 Jahre)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 380

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *(65-74 Jahre)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 381

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD*, Kategorie *(SNRI)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 382

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD*, Kategorie *(SSRI)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 383

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD*, Kategorie *(SNRI)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 385

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD*, Kategorie *(SSRI)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 386

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(2)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 388

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(≥ 3)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 389

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(2)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 391

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(≥ 3)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 392

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(2)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 397

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(≥ 3)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population 398

Abbildung 4-72 (Anhang): Patientenfluss der Studie ESCAPE-TRD 611

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Antidepressivum/antidepressiv
AM	Arzneimittel
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CGI	Clinical Global Impression
CGI-C	Clinical Global Impression – Change
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COX	Cox Proportional Hazard-Modell
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
d. h.	das heißt
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, fünfte Edition)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
eCRF	electronic Case Report Form
EKT	Elektrokonvulsive Therapie
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimension
EQ-5D-5L	European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level
EQ-5D-VAS	European Quality of Life - 5 Dimensions Visuelle Analogskala
ESK	Esketamin
etc.	et cetera
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EuroQoL	European Quality of Life
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GWBI	General Well-Being Index
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference of Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDS	Inventory of Depressive Symptomatology
IDS-C30	30 item-Gesamtscore
IM	intramuskulär
i. n.	intranasal
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
IWRS	Interactive Web Response System
IXRS	Interactive Voice/Web Response System
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Square
LSMD	Least Square Mean Difference
LS-MW	Least-Square-Mittelwert
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MCS	Mental Component Score
MDD	Major Depressive Disorder
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
MINI	Mini International Psychiatric Interview
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MW	Mittelwert
N	Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Population
n.d.	nicht durchgeführt
NA	Not available
NIMH	National Institute of Mental Health
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OR	Odds ratio
PCB	Placebo
PCS	Physical Component Score
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PO	per os
PS-SIP	Psychologischer Abschnitt des Sickness Impact Profiles
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
QTP	Quetiapin
QTP XR	Quetiapin Extended Release
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standard Deviation
SDS	Sheehan Disability Scale
SE	Standard Error
SF-36	36-Item Short Form Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGMA	Structured Interview Guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TRD	Therapieresistente (Major) Depression
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
US	United States
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
XR	Extended Release (retard)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Vorbemerkung

Das gesamte Modul 4A bezieht sich auf intranasales Esketaminhydrochlorid (Spravato®). Zur besseren Lesbarkeit wird statt der korrekten chemischen Bezeichnung der Trivialname Esketamin verwendet.

4.1.1 Fragestellung

Für den Wirkstoff Esketamin soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression (TRD), die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:
    - einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard (jeweils als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
    - einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
    - einer elektrokonvulsiven Therapie
    - einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.

Der Zusatznutzen in der TRD wird im Rahmen des Vergleiches gegen Quetiapin Extended Release (XR) in Form einer Single-Komparator-Studie, welcher einen adäquaten und aussagekräftigen Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt (s. Modul 4.2.1), abgeleitet.

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) und dem Arzneimittelinformationssystem AMIce sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchsucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von intranasalem Esketamin im Sinne von § 35a SGB V wird auf Basis der randomisierten, offenen, aktivkontrollierten, internationalen multizentrischen Langzeitstudie ESCAPE-TRD (TRD3013) bewertet. Die Langzeitstudie untersucht über einen Zeitraum von 32 Wochen intranasales Esketamin in Kombination mit einem bestehenden Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) gegenüber einer Augmentation eines bestehenden SSRI/SNRI mit Quetiapin XR. Die Studie ESCAPE-TRD wurde auf Grundlage der Beratungsgespräche mit dem G-BA (Vorgangsnummern 2017-B-172, 2018-B-089, 2018-B-196) konzipiert.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Esketamin werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Esketamin im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Es werden erwachsene Patienten mit TRD, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva aus mindestens zwei verschiedenen Substanzklassen nach einer adäquaten Behandlungsdauer von mindestens 6 Wochen in maximal tolerierter Dosierung nicht angesprochen haben (minimale Verbesserung, kleiner als 25 %), eingeschlossen.

Die Dosierung von Esketamin richtet sich nach der Fachinformation. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Es werden Studien mit einer Mindestdauer von 8 Wochen herangezogen. Die Studien können abgeschlossen oder laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

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

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie ESCAPE-TRD wird gemäß den vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials bewertet. Die Bewertungsgrundlage

bilden Studienprotokolle, statistische Analysepläne (SAP), Studienberichte (CSR) sowie Registereinträge der relevanten Studien.

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

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich zu einer Augmentation eines bestehenden SSRI/SNRI mit Quetiapin XR bewertet. Der Zusatznutzen in der TRD wird im Rahmen des Vergleiches gegen Quetiapin XR in Form einer Single-Komparator-Studie, welcher einen adäquaten und aussagekräftigen Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt (s. Modul 3, Abschnitt 3.1.2), abgeleitet.

Im vorliegenden Dossier werden in Modul 4.3 die in der folgenden Tabelle 4-147 aufgeführten Endpunkte und Analysen der Studie ESCAPE-TRD dargestellt. Zur Vollständigkeit werden zusätzlich weitere im Health Technology Assessment Statistical Analysis Plan (HTA-SAP) präspezifizierte Analysen, die nicht für die Ableitung des Zusatznutzens relevant sind, in Anhang 4-I aufgeführt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ESCAPE-TRD
ESK + SSRI/SNRI (%) vs. QTP + SSRI/SNRI (%); [Median vs. Median (wenn zutreffend)]; RR/HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität
Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden. In der Studie ESCAPE-TRD verstarb ein Studienteilnehmer mit kardiovaskulären Risikofaktoren aus unbestimmter Ursache im Esketamin-Arm und ein Studienteilnehmer aufgrund eines Schlaganfalls im Quetiapin XR-Arm. Beide Ereignisse wurden vom Studienarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft.

Morbidität
Beträchtlicher Zusatznutzen
Remission (MADRS ≤ 12)
Woche 8: 39,3 % vs. 23,8 %; RR=1,66 [1,31; 2,09]; p<0,0001 *Woche 32:* 60,7 % vs. 45,0 %; RR=1,35 [1,17; 1,57]; p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS ≤ 12) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
82,1 % vs. 63,8 % [1,91 Monate vs. 3,61 Monate]; HR=1,60 [1,34; 1,91]; p<0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS ≤ 12) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
53,3 % vs. 39,4 % [6,47 Monate vs. 7,46 Monate]; HR=1,42 [1,14; 1,78]; p=0,0020
Rückfallfrei nach Remission (MADRS ≤ 12)
33,3 % vs. 18,8 %; RR=1,79 [1,37; 2,33]; p<0,0001
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS ≤ 12)
70,5 % vs. 51,2 %; RR=1,38 [1,22; 1,56]; p=<0,0001
Ansprechen (Verbesserung der MADRS um ≥ 50 % oder MADRS ≤ 12)
Woche 8: 54,2 % vs. 38,8 %; RR=1,40 [1,19; 1,65]; p<0,0001 *Woche 32:* 69,9 % vs. 53,5 %; RR=1,31 [1,16; 1,48]; p<0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
87,2 % vs. 71,8 % [1,41 Monate vs. 2,30 Monate]; HR=1,62 [1,36; 1,92]; p<0,0001
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
65,2 % vs. 49,4 % [4,21 Monate vs. 5,88 Monate]; HR=1,50 [1,22; 1,83]; p<0,0001
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS
Keine klinisch relevanten Ergebnisse
Remission (CGI-S-Score ≤ 2)
Woche 8: 16,7 % vs. 11,2 %; RR=1,50 [1,02; 2,21]; p=0,0383 *Woche 32:* 44,1 % vs. 27,1 %; RR=1,64 [1,33; 2,02]; p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score≤ 2) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
56,9 % vs. 35,6 % [5,55 Monate vs. NA]; HR=1,73 [1,38; 2,18]; p<0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score≤ 2) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
34,2 % vs. 22,1 % [NA vs. NA]; HR=1,49 [1,11; 1,99]; p=0,0074
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3)
Woche 8: 65,8 % vs. 46,8 %; RR=1,41 [1,23; 1,62]; p<0,0001 *Woche 32:* 74,4 % vs. 55,6 %; RR=1,34 [1,20; 1,50]; p<0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
88,1 % vs. 75,3 % [0,99 Monate vs. 1,91 Monate]; HR=1,53 [1,30; 1,82]; p<0,0001

Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
70,8 % vs. 52,9 % [2,79 Monate vs. 4,53 Monate]; HR=1,55 [1,27; 1,88]; p<0,0001
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C-Score
Woche 8: LS-MW Differenz: -0,40 [-0,55; -0,26]; p<0,0001; SMD: -0,32 [-0,48; -0,16] *Woche 32:* LS-MW Differenz: -0,46 [-0,62; -0,31]; p<0,0001; SMD: -0,39 [-0,57; -0,21]
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)
Woche 8: 53,6 % vs. 40,0 %; RR=1,34 [1,14; 1,58]; p=0,0004 *Woche 32:* 62,2 % vs. 50,6 %; RR=1,23 [1,08; 1,41]; p=0,0020
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 ≤ 9) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
84,8 % vs. 73,5 % [1,38 Monate vs. 1,87 Monate]; HR=1,38 [1,16; 1,63]; p=0,0003
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 ≤ 9) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
57,7 % vs. 44,4 % [5,55 Monate vs. 6,93 Monate]; HR=1,34 [1,09; 1,66]; p=0,0066
Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 5 Punkte
Woche 8: 68,8 % vs. 58,2 %; 1,18 [1,05; 1,32]; p=0,0047 *Woche 32:* 69,1 % vs. 56,5 %; 1,23 [1,09; 1,38]; p=0,0007
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 5 Punkte (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
89,9 % vs. 79,7 % [0,53 Monate vs. 0,95 Monate]; HR=1,38 [1,17; 1,62]; p=0,0002
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 5 Punkte (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
70,8 % vs. 60,3 % [1,81 Monate vs. 3,22 Monate]; HR=1,28 [1,06; 1,54]; p=0,0112
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)
Woche 8: 13,1 % vs. 9,1 %; RR=1,43 [0,93; 2,21]; p=0,1024 *Woche 32:* 32,4 % vs. 17,4 %; RR=1,88 [1,42; 2,48]; p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
43,2 % vs. 27,1 % [NA vs. NA]; HR=1,65 [1,27; 2,14]; p=0,0002
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
21,1 % vs. 13,5 % [NA vs. NA]; HR=1,50 [1,03; 2,17]; p=0,0327
Verbesserung der SDS um ≥ 5 Punkte
Woche 8: 53,3 % vs. 40,9 %; RR=1,30 [1,11; 1,53]; p=0,0012 *Woche 32:* 59,2 % vs. 43,8 %; RR=1,35 [1,17; 1,57]; p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung (SDS um ≥ 5 Punkte) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
73,2 % vs. 62,9 % [0,99 Monate vs. 1,87 Monate]; HR=1,26 [1,05; 1,52]; p=0,0124
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung (SDS um ≥ 5 Punkte) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
55,1 % vs. 43,2 % [2,76 Monate vs. 4,63 Monate]; HR=1,33 [1,07; 1,66]; p=0,0094

Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte
Woche 8: 54,5 % vs. 42,7 %; RR=1,28 [1,09; 1,50]; p=0,0021 *Woche 32:* 58,0 % vs. 46,5 %; RR=1,25 [1,08; 1,45]; p=0,0022
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
76,2 % vs. 65,9 % [1,84 Monate vs. 1,91 Monate]; HR=1,26 [1,05; 1,51]; p=0,0115
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
Keine signifikanten Ergebnisse
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS
Keine signifikanten Ergebnisse
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Beträchtlicher Zusatznutzen
Verbesserung der QLDS um ≥ 6 Punkte
Woche 8: 65,8 % vs. 50,0 %; RR=1,32 [1,16; 1,50]; p<0,0001 *Woche 32:* 68,2 % vs. 51,5 %; RR=1,33 [1,17; 1,50]; p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der QLDS um ≥ 6 Punkte (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
86,3 % vs. 71,8 %; [0,95 Monate vs. 1,87 Monate]; HR=1,41 [1,19; 1,68]; p<0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der QLDS um ≥ 6 Punkte (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
67,3 % vs. 53,8 %; [1,81 Monate vs. 3,68 Monate]; HR=1,36 [1,12; 1,66]; p=0,0019
Verbesserung in der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte
Woche 8: 53,6 % vs. 40,6 %; RR=1,32 [1,12; 1,55]; p=0,0008 *Woche 32:* 58,0 % vs. 44,1 %; RR=1,32 [1,14; 1,53]; p=0,0003
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
78,9 % vs. 64,1 % [1,87 Monate vs. 2,00 Monate]; HR=1,36 [1,14; 1,63]; p=0,0008
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
Keine signifikanten Ergebnisse
Sicherheit
Beträchtlicher Zusatznutzen
Gesamtrate – Jegliche UE
Ergebnisse werden ergänzend dargestellt
Gesamtrate – Schwerwiegende UE
Keine signifikanten Ergebnisse
Gesamtrate – UE, die zum Therapieabbruch führen
Woche 8: 2,4 % vs. 9,2 %; RR=0,26 [0,12; 0,56]; p=0,0005 *Woche 32:* 4,2 % vs. 11,0 %; RR=0,38 [0,21; 0,69]; p=0,0015

Gesamtrate – UE, die zum Tod führen
Keine signifikanten Ergebnisse
Spezifische UE nach SOC und PT – Jegliche UE – Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad)
PT Blutdruck erhöht
Woche 8: 7,2 % vs. 0,9 %; RR=8,04 [2,43; 26,58]; p=0,0006 *Woche 32:* 8,4 % vs. 1,2 %; RR=7,02 [2,48; 19,82]; p=0,0002
PT Gewicht erhöht
Woche 8: 0,3 % vs. 6,0 %; RR=0,05 [0,01; 0,37]; p=0,0033 *Woche 32:* 2,7 % vs. 12,5 %; RR=0,21 [0,11; 0,43]; p<0,0001
Spezifische nach SOC und PT - UE, die zum Therapieabbruch führen
Erkrankungen des Nervensystems
Woche 8: 0,9 % vs. 4,5 %; RR=0,20 [0,06; 0,69]; p=0,0103 *Woche 32:* 0,9 % vs. 5,4 %; RR=0,17 [0,05; 0,56]; p=0,0039
UE von besonderem Interesse – Sedierung
Jegliche UE: Woche 8: 19,5 % vs. 31,6 %; RR=0,62 [0,47; 0,81]; p=0,0004 *Jegliche UE: Woche 32:* 21,3 % vs. 33,3 %; RR=0,64 [0,49; 0,82]; p=0,0006
UE von besonderem Interesse – Dissoziation
Jegliche UE: Woche 8: 18,3 % vs. 1,8 %; RR=10,21 [4,48; 23,26]; p<0,0001 *Jegliche UE: Woche 32:* 21,3 % vs. 2,1 %; RR=10,22 [4,77; 21,87]; p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial
Jegliche UE: Woche 8: 60,5 % vs. 26,8 %; RR=2,26 [1,85; 2,75]; p<0,0001 *Jegliche UE: Woche 32:* 63,8 % vs. 30,1 %; RR=2,12 [1,77; 2,55]; p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität, Zystitis, Beeinträchtigung der Leber
Keine signifikanten Ergebnisse
Abkürzungen: CGI: Clinical Global Impression; CGI-C: Clinical Global Impression – Change; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimension; ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MCS: Mental Component Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; PT: Preferred Terms nach MedDRA; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; QTP: Quetiapin; RR: Relatives Risiko; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36: 36-Item Short Form Survey; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus; XR: Extended Release

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Mortalität ist in der Studie ESCAPE-TRD kein prädefinierter Endpunkt. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert werden. In der Studie ESCAPE-TRD verstarb ein Studienteilnehmer mit kardiovaskulären Risikofaktoren aus unbestimmter Ursache im Esketamin-Arm und ein Studienteilnehmer aufgrund eines Schlaganfalls im Quetiapin XR-Arm. Beide Ereignisse wurden vom Prüfarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft.

Morbidität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Remission (MADRS, CGI-S, PHQ-9), Zeit bis zur Remission (MADRS, CGI-S, PHQ-9), Rückfallfrei nach Remission (MADRS), patientenberichtete depressive Symptomatik (PHQ-9), funktionale Remission (SDS), funktionale Beeinträchtigung (SDS)* und *allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* abgeleitet.

Für alle Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität zeigt sich konsistent ein signifikanter Vorteil zugunsten von Esketamin. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse hervorgehoben.

Remission/Zeit bis zur Remission (MADRS ≤ 12, CGI-S-Score ≤ 2, PHQ-9 ≤ 9)

Die Erhebung der Remission aus drei verschiedenen Perspektiven (MADRS (verblindeter Endpunkterheber), CGI-S (Studienarzt) und PHQ-9 (Patient)) zeigt konsistent signifikante Vorteile für Esketamin:

Für den Endpunkt *Remission gemäß MADRS*, operationalisiert als MADRS Gesamtscore von ≤ 12 Punkten, zeigt sich zu Woche 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,66 [1,31; 2,09]; p<0,0001); unter Esketamin erreichen bereits 39,3 % eine Remission, verglichen mit 23,8 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin. Zu Woche 32 erreichen 60,7 % der Studienteilnehmer unter Esketamin und 45 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin eine Remission, was einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,35 [1,17; 1,57]; p<0,0001) darstellt. Auch in den Ereigniszeitanalysen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Esketamin: Studienteilnehmer unter Esketamin erreichen die erste Remission 1,7 Monate schneller als Studienteilnehmer unter Quetiapin (1,91 Monate vs. 3,61 Monate; HR=1,60 [1,34; 1,91]; p<0,0001). Eine dauerhafte Remission erreichen Studienteilnehmer unter Esketamin ebenfalls 1 Monat schneller (6,47 Monate vs. 7,46 Monate; HR=1,42 [1,14; 1,78]; p=0,0020). Insgesamt erreichen 53,3 % der Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI vs. 39,4 % der Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI eine dauerhafte Remission im Laufe der Studie.

Diese Ergebnisse werden gestützt durch die *arztberichtete Remission* (gemessen gemäß einem *CGI-S-Score ≤ 2*) und die *patientenberichtete Remission* (gemessen gemäß einem *PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9*): Zu Woche 8 zeigt sich bei der arztberichteten Remission bereits ein statistisch signifikanter Vorteil (RR=1,50 [1,02; 2,21]; p=0,0383), der sich bis zu Woche 32 deutlich vergrößert. Zu Woche 32 erreichen 44,1 % der Studienteilnehmer unter Esketamin eine arztberichtete Remission, wohingegen lediglich 27,1 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin eine arztberichtete Remission erreichen (RR=1,64 [1,33; 2,02]; p<0,0001). Die Ergebnisse der Remission gemäß PHQ-9 sind sehr konsistent zu den Ergebnissen der Remission gemäß MADRS. Entsprechend erreichen 53,6 % bzw. 62,2 % der Studienteilnehmer im ESK+SSRI/SNRI-Arm und 40 % bzw. 50,6 % der Studienteilnehmer im QTP+SSRI/SNRI-Arm eine Remission zu Woche 8 bzw. Woche 32. (RR=1,34 [1,14; 1,58]; p=0,0004 bzw. RR=1,23 [1,08; 1,41]; p=0,0020). Auch in der Zeit bis zur erstmaligen und der Zeit bis zur dauerhaften Remission gemessen anhand des PHQ-9 erreichen Studienteilnehmer im ESK+SSRI/SNRI-Arm deutlich schneller eine Remission (HR=1,38 [1,16; 1,63]; p=0,0003 bzw. HR=1,34 [1,09; 1,66]; p=0,0066). Eine dauerhafte Remission wird 1,4 Monate schneller erreicht als im QTP+SSRI/SNRI-Arm.

Rückfallfrei nach Remission

Der Endpunkt *Rückfallfrei nach Remission*, der key sekundäre Endpunkt der ESCAPE-TRD, ist operationalisiert als Vorliegen (I.) einer Remission zu Woche 8 und (II.) keinem Rückfall der Erkrankung in den folgenden 24 Wochen, d. h. bis zum Ende der prospektiven Beobachtungsphase zu Woche 32. Nach einer Remission einen direkten Rückfall oder eine spätere Wiedererkrankung zu verhindern, ist ein definiertes Behandlungsziel in der NVL. Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI erreichen den Endpunkt Rückfallfrei nach Remission signifikant häufiger als Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI (33,3 % vs. 18,8 %; RR=1,79 [1,37; 2,33]; p<0,0001). Um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass viele Studienteilnehmer eine Remission auch noch zwischen Woche 9 und Woche 32 erreicht haben, wurde eine zusätzliche post hoc Analyse durchgeführt. Diese analysiert, wie viele Studienteilnehmer, die zu jeglichem Zeitpunkt eine Remission erreichen, keinen Rückfall bis zum Ende der Studie zu Woche 32 erleiden. Auch hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin: Im ESK+SSRI/SNRI-Arm erreichen 70,5 % den Endpunkt Rückfallfrei nach Remission (zu jeglichem Zeitpunkt) vs. 51,2 % der Studienteilnehmer im QTP+SSRI/SNRI-Arm (RR=1,38 [1,22; 1,56]; p<0,0001). Die Ergebnisse dieser post hoc Analyse untermauern das Ergebnis des key sekundären Endpunktes**.**

Ansprechen/Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung der MADRS um ≥ 50 % oder MADRS ≤ 12; Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3)

Für den Endpunkt *Ansprechen gemäß MADRS*, operationalisiert als Verbesserung der MADRS um ≥ 50 % oder MADRS ≤ 12, zeigt sich zu Woche 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,40 [1,19; 1,65]; p<0,0001); unter Esketamin erreichen bereits 54,2 % ein Ansprechen, verglichen mit 38,8 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin. Zu Woche 32 erreichen 69,9 % der Studienteilnehmer unter Esketamin und 53,5 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin ein Ansprechen, was einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,31 [1,16; 1,48]; p<0,0001) darstellt. Auch in den

Ereigniszeitanalysen zeigen sich statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Esketamin: Studienteilnehmer unter Esketamin erreichen das erste Ansprechen fast einen Monat schneller als Studienteilnehmer unter Quetiapin (1,41 Monate vs. 2,30 Monate; HR=1,62 [1,36; 1,92]; p<0,0001). Ein dauerhaftes Ansprechen erreichen Studienteilnehmer unter Esketamin sogar 1,6 Monate schneller (4,21 Monate vs. 5,88 Monate; HR=1,50 [1,22; 1,83]; p<0,0001).

Analog zu den Remissionsendpunkten, wird auch das Ansprechen gemäß MADRS gestützt durch das *arztberichtete Ansprechen* gemessen anhand einer *Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder einem CGI-S-Score ≤ 3*: Nach 8 Wochen erreichen 65,8 % im ESK+SSRI/SNRI-Arm und 46,8 % im QTP+SSRI/SNRI-Arm ein arztberichtetes Ansprechen. Zu Woche 32 erreichen 74,4 % der Studienteilnehmer im ESK+SSRI/SNRI-Arm und 55,6 % der Studienteilnehmer im QTP+SSRI/SNRI-Arm ein arztberichtetes Ansprechen. Auch die Zeit bis zum erstmaligen und dauerhaften Ansprechen ist unter Esketamin signifikant kürzer zugunsten von Esketamin (HR=1,53 [1,30; 1,82]; p<0,0001 bzw. HR=1,55 [1,27; 1,88]; p<0,0001).

Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C-Score

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C-Score* zu Woche 8 und Woche 32 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Esketamin (Differenz: -0,40 [-0,55; -0,26]; p<0,0001 bzw. -0,46 [-0,62; -0,31]; p<0,0001). Das Hedges‘ g liegt bei -0,32 [-0,48; -0,16] bzw. -0,39 [-0,57; -0,21] und weist entsprechend zu Woche 32 auf einen klinisch relevanten Unterschied hin. Demzufolge liegt gemäß Einschätzung des Studienarztes ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied in der Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zugunsten von Esketamin vor.

Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 5 Punkte

Bei der Analyse der *Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 5 Punkte* zeigt sich, dass Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI die erste klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik bereits nach 2 Wochen, d.h. im Median 2 Wochen schneller erreichen als Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI, welche die Verbesserung erst nach knapp einem Monat erreichen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin mit einem Hazard Ratio von 1,29 (95%-KI [1,03; 1,63]; p=0,0259). Eine dauerhafte klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik erreichen Patienten unter ESK+SSRI/SNRI fast 1,5 Monate früher als unter QTP+SSRI/SNRI (1,81 Monate vs. 3,22 Monate).

Funktionale Remission/Zeit bis zur funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)

Als relevante Behandlungsziele bei Patienten mit einer TRD werden u. a. eine nachhaltige Verbesserung der depressiven Symptome, der funktionalen Beeinträchtigung sowie eine Verbesserung der Lebensqualität angesehen. Der Erfolg der Behandlung einer depressiven Episode bemisst sich gemäß Leitlinien nicht nur an der depressiven Symptomatik, sondern auch am Effekt auf Lebensqualität, Funktionalität und Teilhabe. Entsprechend spielt insbesondere

eine funktionale Remission bzw. die Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung eine wichtige Rolle für den Behandlungserfolg.

Für den Endpunkt *funktionale Remission gemäß SDS*, operationalisiert als SDS Gesamtscore von ≤ 6 Punkten, zeigt sich zu Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,88 [1,42; 2,48]; p<0,0001); unter Esketamin erreichen 32,4 % eine funktionale Remission, verglichen mit 17,4 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin. Auch in den Ereigniszeitanalysen zeigen sich statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Esketamin: In der Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission wird ein HR von 1,65 [1,27; 2,14]; p=0,0002 und in der dauerhaften funktionalen Remission ein HR von 1,50 [1,03; 2,17]; p=0,0327 erreicht.

Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung (SDS um ≥ 5 Punkte)

Auch bei der Analyse der *Verbesserung der SDS um ≥ 5 Punkte* zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Esketamin. Nach 8 Wochen haben bereits 53,3 % der Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI vs. 40,9 % der Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte erreicht (RR=1,30 [1,11; 1,53]; p=0,0012). Nach 32 Wochen sind es 59,2 % vs. 43,8 % der Studienteilnehmer unter Esketamin bzw. Quetiapin (RR=1,35 [1,17; 1,57]; p<0,0001).

Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI erreichen die erste klinisch relevante Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung bereits nach einem Monat, d. h. im Median 0,88 Monate schneller als Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI, welche die Verbesserung erst nach knapp 1,87 Monaten erreichen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin im Hazard Ratio mit einem Wert von 1,26 (95 %-KI [1,05; 1,52]; p=0,0124). Eine dauerhafte klinisch relevante Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung erreichen Patienten unter ESK+SSRI/SNRI fast 2 Monate früher als unter QTP+SSRI/SNRI (2,76 Monate vs. 4,63 Monate), was einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Esketamin zeigt (HR=1,33 [1,07; 1,66]; p=0,0094).

Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte)

Bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte* erreichen statistisch signifikant mehr Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI gegenüber QTP+SSRI/SNRI eine Verbesserung zu Woche 8 (RR=1,28 [1,09; 1,50]; p=0,0021) und zu Woche 32 (RR=1,25 [1,08; 1,45]; p=0,0022). Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Esketamin (HR=1,26 [1,05; 1,51]; p=0,0115).

Zusammenfassung Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine nachhaltige und bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch Esketamin. Die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in der Nutzenkategorie Morbidität ist auf das Erreichen einer Remission, die Rezidivprophylaxe sowie die Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit zurückzuführen.

Die Erhebung der *Remission* aus drei verschiedenen Perspektiven (MADRS (verblindeter Endpunkterheber), CGI-S (Studienarzt) und PHQ-9 (Patient)) zeigt konsistent signifikante Vorteile für Esketamin. Neben dem Erreichen eines *Ansprechens* und der *Remission* kann zusätzlich signifikant der nachhaltige Effekt von Esketamin im Rahmen des Endpunktes *Rückfallfrei nach Remission* und der *Zeit bis zur dauerhaften Remission* gezeigt werden. Gestützt werden diese Ergebnisse durch die *Verbesserung des PHQ-9* und *die Verbesserung der EQ-5D VAS*, welche ebenfalls den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Esketamin widerspiegeln. Insgesamt stellen diese Vorteile eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung dar. Das in den inter-/nationalen Leitlinien formulierte Therapieziel des Erreichens einer Remission und das Ziel der Rezidivprophylaxe kann dementsprechend mit Esketamin häufiger und schneller erreicht werden.

Zusätzlich zeigen sich signifikante Vorteile für Esketamin in der *funktionalen Remission* und der *Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS.* Daher kann mit Esketamin das in der NVL formulierte Ziel der Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit häufiger und schneller erzielt werden. Dieser Vorteil führt für den Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Betroffene fühlen sich wieder vital, haben Freude an Tätigkeiten, einen normalen Schlaf, ein normales Hungergefühl und eine normale Konzentrationsfähigkeit und können folglich wieder vermehrt selbstständig ihren Alltag gestalten und Stress sowie Verpflichtungen bewältigen. Somit kann die ursprüngliche Funktionsfähigkeit, d. h. die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe wiederhergestellt werden.

In der Nutzenkategorie Morbidität besteht somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS* und *Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der MCS des SF-36* abgeleitet.

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte

Bei der Analyse der *Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte* zeigt sich, dass bereits nach 8 Wochen 65,8 % der Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI und 50,0 % der Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreichen (RR=1,32 [1,16; 1,50]; p<0,0001). Dieser Vorteil zugunsten von Esketamin bleibt bis Woche 32 bestehen (RR=1,33 [1,17; 1,50]; p<0,0001). Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI erreichen die erste klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits nach weniger als einem Monat, d.h. im Median 0,92 Monate schneller als Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI, welche die Verbesserung erst nach 1,81 Monaten erreichen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin im Hazard Ratio mit einem Wert von 1,41 (95%-KI [1,19; 1,68]; p<0,0001). Eine dauerhafte klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreichen Patienten unter

ESK+SSRI/SNRI fast 2 Monate früher als unter QTP+SSRI/SNRI (1,81 Monate vs. 3,68 Monate; HR=1,36 [1,12; 1,66]; p=0,0019).

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte

Auch bei der Analyse der *Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte* zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Esketamin. Nach 8 Wochen haben bereits 53,6 % der Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI vs. 40,6 % der Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI eine Verbesserung um ≥ 10 Punkte erreicht (RR=1,32 [1,12; 1,55]; p=0,0008). Nach 32 Wochen sind es 58,0 % vs. 44,1 % der Studienteilnehmer unter Esketamin bzw. Quetiapin (RR=1,32 [1,14; 1,53]; p=0,0003). Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Esketamin (HR=1,36 [1,14; 1,63]; p=0,0008).

Zusammenfassung Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Esketamin zeigt sowohl zu Woche 8 als auch zu Woche 32 statistisch signifikante Vorteile in der Verbesserung der Lebensqualität. Über den gesamten Therapiezeitraum erreichen mehr Patienten unter Esketamin eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß NVL ein zentrales Ziel einer Depressionsbehandlung und ist bei Patienten mit einer TRD von besonderer Bedeutung, da diese Patienten bislang häufig über mehrere Wochen und Monate, unter Umständen Jahre, nicht erfolgreich behandelt werden konnten.

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Sicherheit

Ergebnisse zur Sicherheit werden aus der Studie ESCAPE-TRD zu Woche 8 und Woche 32 für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Großteil der *Unerwünschten Ereignisse (UE)* wird unter der Kategorie *jegliche UE* gefasst. Es treten keine signifikanten Unterschiede bei *schwerwiegenden UE* auf. Nebenwirkungen unter Esketamin treten überwiegend unmittelbar nach der Applikation von Esketamin auf und sind von kurzer Dauer: Die Gesamtrate jeglicher UE lag zu Woche 32 bei 91,9 % der Studienteilnehmer im Esketamin-Arm und bei 78,0 % der Studienteilnehmer im Quetiapin Arm. Transiente UE traten bei 82,6 % der Studienteilnehmer unter Esketamin und bei 16,4 % der Studienteilnehmer im Quetiapin-Arm auf. Die häufiger auftretenden transienten Ereignisse, wie beispielsweise *Somnolenz, Dissoziation* und *Sedierung*, sind pharmakokinetisch bedingt und treten fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden) am Tag der Anwendung auf (1, 2).

Bei den *UE, die zum Therapieabbruch* führen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Esketamin sowohl zu Woche 8 (RR=0,26 [0,12; 0,56]; p=0,0005), als auch zu Woche 32 (RR=0,38 [0,21; 0,69]; p=0,0015). Das bedeutet, dass über den gesamten Studienzeitraum ca. 2,5 Mal mehr Studienteilnehmer im Quetiapin Arm als im Esketamin Arm die Therapie aufgrund von *UE* abbrechen. Dieser Vorteil basiert auf der *SOC Erkrankungen des Nervensystems*, bei der sich in den *UE, die zum Therapieabbruch führen* ebenfalls ein signifikanter Unterschied zu Woche 8 (RR=0,20 [0,06; 0,69]; p=0,0103) und zu Woche 32 (RR=0,17 [0,05; 0,56]; p=0,0039 zugunsten von Esketamin zeigt. Hier brechen über den gesamten Studienzeitraum fast 6 Mal mehr Studienteilnehmer im Quetiapin Arm als im Esketamin Arm die Therapie aufgrund von UE ab. Dieser Vorteil entspricht einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.

Die Ereignisse im Rahmen der *UE von besonderem Interesse* treten in der Kategorie der *jeglichen UE* auf. Wie in Modul 4.4.2.4 beschrieben sind diese *UE von besonderem Interesse* transient und medizinisch leicht beherrschbar und können daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen.

Die Sicherheitsdaten aus der Studie ESCAPE-TRD sind kongruent mit den Daten aus den bereits zu intranasalem Esketamin durchgeführten Studien TRD3002, TRD3005, TRD3004, SUI3001, SUI3002 und SUI2001, welche bereits im Jahr 2021 im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Esketamin eingereicht wurden.

Insgesamt wird Esketamin als ein gut verträgliches, schnell wirkendes Antidepressivum eingestuft. In der Nutzenkategorie Sicherheit ergibt sich aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils in der Gesamtrate der *UE, die zum Therapieabbruch führen* und bei der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* ebenfalls für die *UE, die zum Therapieabbruch führen* ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Esketamin.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden für die Studie ESCAPE-TRD durchgeführt.

Subgruppenanalysen werden für die Studie ESCAPE-TRD durchgeführt.

In der Subgruppe geographische Region 2 zeigt sich eine signifikante Interaktion bei mehreren Endpunkten. Die Fachinformation von Esketamin enthält in Abschnitt 4.2 bereits eine Information zu „Besonderen Patientengruppen“/“Japanische und chinesische Patienten mit therapieresistenter Major Depression“.

Ansonsten liegen über alle Endpunkte betrachtet nur vereinzelt Belege für eine Interaktion vor. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtbewertung

Die randomisierte, offene, aktivkontrollierte, internationale, multizentrische Langzeitstudie ESCAPE-TRD, die auf der Grundlage mehrerer Beratungsgespräche mit dem G-BA konzipiert wurde, zeigt die statistisch signifikanten Vorteile von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI gegenüber einer Augmentation eines bestehenden SSRI/SNRI mit Quetiapin XR. Der Vergleich gegen Quetiapin XR in Form einer Single-Komparator-Studie stellt einen adäquaten und aussagekräftigen Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie dar und ist entsprechend geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Therapie mit intranasalem Esketamin führt bei allen im Rahmen der Leitlinien genannten Therapiezielen zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung der Versorgung. So zeigen sich Vorteile im Erreichen einer Remission, in der Rezidivprophylaxe, der Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusätzlich können Nebenwirkungen bedeutsam vermieden werden.

Aufgrund der nachhaltigen und bislang nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich in den Nutzenkategorie Morbidität und Lebensqualität jeweils ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Hinsichtlich der Nutzenkategorie Sicherheit zeigt sich eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen, worin ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** liegt.

Die Studie ESCAPE-TRD liefert belastbare und über alle Endpunkte konsistente Daten aus einer repräsentativen Stichprobe von 676 Patienten mit einer TRD, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Insgesamt liegt mit der Studie ESCAPE-TRD eine Studie mit **hoher Aussagesicherheit** vor.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit einer TRD ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Vorbemerkung

Das gesamte Modul 4A bezieht sich auf intranasales Esketaminhydrochlorid (Spravato®). Zur besseren Lesbarkeit wird statt der korrekten chemischen Bezeichnung der Trivialname Esketamin verwendet.

Fragestellung

Für den Wirkstoff Esketamin soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bewertet werden. Für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, offene, aktivkontrollierte, internationale, multizentrische Langzeitstudie ESCAPE-TRD (TRD3013), die auf der Grundlage der Beratungsgespräche mit dem G-BA (3-5) konzipiert wurde, herangezogen. Die Studie untersucht nach 8-wöchiger Akutphase über eine 6-monatige Behandlungsphase intranasales Esketamin in Kombination mit einem bestehenden SSRI/SNRI gegenüber einer Augmentation eines bestehenden SSRI/SNRI mit Quetiapin XR.

Patientenpopulation

Die für die zugrundeliegende Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit TRD, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva aus mindestens zwei verschiedenen Substanzklassen nicht angesprochen haben.

Intervention

Die in diesem Dossier untersuchte Intervention ist intranasales Esketamin, welches in flexibler Dosierung in Kombination mit einem SSRI oder SNRI verabreicht wird. In der Studie ESCAPE-TRD wurde Esketamin zu einem bestehenden SSRI oder SNRI verabreicht, auf das die Studienteilnehmer nach einer adäquaten Behandlungsdauer von mindestens 6 Wochen in maximal tolerierter Dosierung nicht angesprochen haben (minimale Verbesserung, kleiner als 25 %).

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Esketamin in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet hat die Janssen-Cilag GmbH am 27.10.2017, 27.06.2018 und 09.11.2018 beim G-BA Beratungsgespräche nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Anspruch genommen (Vorgangsnummern 2017-B-172, 2018-B-089 und 2018-B-196) (3-5). Die damals in allen drei Beratungen festgelegte zVT lautete:

- „Augmentation mit Lithium (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)

  oder

- Augmentation mit Quetiapin retard (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)

  oder

- Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)

  oder

- Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.

Voraussetzung für eine adäquate Umsetzung der zVT sind die zulassungskonforme Dosierung (sofern verträglich) der Antidepressiva (AD) – da Esketamin regelhaft in Kombination mit einem SSRI oder SNRI eingesetzt wird – und das Angebot einer begleitenden psychotherapeutischen Behandlung gemäß der Psychotherapierichtlinie.“

Die Studie ESCAPE-TRD wurde auf Basis dieser Niederschriften geplant, initiiert und durchgeführt.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung in der Indikation TRD für Esketamin (2021-03-01-D-658) wurde die zVT im Beschluss vom 19. August 2021 folgendermaßen angepasst (6, 7):

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:

- einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard (jeweils als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
- einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
- einer elektrokonvulsiven Therapie
- einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse."

Der G-BA gibt folgende Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

> „Die Augmentation der bestehenden Antidepressiva-Therapie mit Lithium bzw. mit Quetiapin sind, analog zu den recherchierten Leitlinien und Metaanalysen, die in erster Linie empfohlenen Add-on-Therapien.
>
> Bei bestehender Therapieresistenz kann die Kombination der antidepressiven Monotherapie mit einem weiteren Antidepressivum erfolgen. Dafür kommen gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression Mianserin oder Mirtazapin in Frage.
>
> Auch der Wechsel der antidepressiven Monotherapie (Switch) wird empfohlen; hier sollte beim Wechsel auch die Substanzklasse des bisher eingesetzten Antidepressivums gewechselt werden. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen sowie der Stellungnahmen ist diese Option als nachrangig gegenüber den genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen.
>
> Die Zulassung der eingesetzten Wirkstoffe ist zu beachten.
>
> Es liegt ebenfalls Evidenz für die Wirksamkeit der elektrokonvulsiven Therapie (EKT) im Anwendungsgebiet der TRD vor. Nach der NVL kann die EKT als Option nach sorgfältiger Abwägung, insbesondere bei schweren depressiven Episoden bzw. bei TRD, in Frage kommen. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen sowie der Stellungnahmen ist diese Option als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen und wird in der Versorgungsrealität im Vergleich zu den anderen Optionen nur selten durchgeführt."

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

Der Wechsel der antidepressiven Monotherapie sowie die Elektrokonvulsionstherapie sind nachrangige Therapieoptionen

Es ist zu ergänzen, dass am 29. September 2022 eine Neuauflage der NVL veröffentlicht wurde. In dieser wurde die Empfehlung zum Wechsel der antidepressiven Monotherapie (Switch) weiter eingeschränkt, sodass ein Switch explizit nur noch einmalig nach einer Monotherapie erfolgen kann. Generell erfolgt die Empfehlung eines Switches mit abgeschwächtem Empfehlungsgrad, da die klinische Evidenz gegen die Wirksamkeit der Switch-Strategie spricht (8). Patienten mit TRD haben per Definition mindestens 2 Vortherapien erhalten, d. h. gemäß

der Neuauflage der NVL haben sie entweder bereits den einmaligen Wechsel der Monotherapie von der ersten auf die zweite Vortherapie gehabt oder sie kommen für einen einmaligen Wechsel nicht mehr in Frage, da sie schon eine höherwertige zweite Therapielinie (Kombination, Augmentation) erhalten haben, von der ein Switch auf eine erneute Monotherapie nicht empfohlen wird. Sowohl die NVL als auch der G-BA beschreiben den Wechsel der antidepressiven Monotherapie als nachrangige Behandlungsoption (6).

Ebenfalls ist die EKT eine Therapieoption, die Patienten mit TRD gemäß der NVL angeboten werden soll, insbesondere im höheren Lebensalter oder bei psychotischer Symptomatik (8). Allerdings weist die Leitliniengruppe auch bei dieser Therapieoption auf die sehr niedrige Evidenzqualität hin und setzt vor deren Einsatz eine leitliniengerechte Vorbehandlung, d. h. ggf. inklusive einer Kombination von medikamentöser Behandlung und Psychotherapie sowie den verschiedenen anderen Strategien bei Nichtansprechen voraus. Dabei verzichtet sie darauf, die vor einer EKT notwendige Zahl und Art der Therapieversuche genauer zu definieren. Bereits in der mündlichen Anhörung im Rahmen der ersten Nutzenbewertung in der Indikation TRD für Esketamin (9) wurde klargestellt, dass es sich um eine Therapiemaßnahme handelt, die aufgrund ihrer Akzeptanz und eingeschränkten Verfügbarkeit, wie auch vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss festgestellt, eine nachrangige Therapieoption darstellt (6).

Die Augmentation mit Quetiapin, die Augmentation mit Lithium sowie die Kombination mit einem zweiten AD sind gemäß der NVL als gleichwertig anzusehen

Die Augmentation mit Quetiapin oder Lithium, sowie die Kombination mit einem zweiten AD werden in der aktuellen Fassung der NVL bei Patienten mit Nichtansprechen auf eine AD-Monotherapie weiterhin als Therapieoptionen der 1. Wahl angesehen. Auch bei Patienten in späteren Linien und somit einer TRD stellen diese Augmentationsstrategien und die Kombination mit einem zweiten AD jeweils noch eine Option dar, es liegt allerdings gemäß Ausführung der Leitlinie keine direkt vergleichende Evidenz vor (8). Es besteht daher keine Präferenz für eine Kombination oder Augmentation. Speziell für den Einsatz von Lithium bestehen aufgrund seines hohen Neben- und Wechselwirkungspotenzials und damit einhergehender Gefahr von Intoxikationen häufig Vorbehalte unter den Behandlern, wodurch der Einsatz eher auf mit Lithium erfahrene Spezialisten eingeschränkt ist (8). Dennoch besteht auf Basis der NVL insgesamt keine Präferenz für eine der drei genannten Therapieoptionen und keine Empfehlung für eine bestimmte Reihenfolge, in der diese Optionen eingesetzt werden sollten.

Aus dem Vorherigen ergibt sich, dass im gegenständlichen Anwendungsgebiet bei adäquater Versorgung der Patienten ein Vergleich mit einer der als gleichrangig bevorzugten Therapien im Rahmen einer Single-Komparator Studie geeignet ist.

Der Vergleich gegenüber Quetiapin XR in Form einer Single-Komparator Studie ist ein adäquater Vergleich gegenüber der zVT

Für die gleichrangig bevorzugten Therapien gemäß NVL sind jeweils keine Kriterien definiert, für welche Patienten sie am besten geeignet sind oder welche Patienten am besten ansprechen, wonach der behandelnde Arzt letztlich seine Therapieauswahl treffen könnte. Zum Zeitpunkt

des Therapiebeginns gibt es keinen Grund zur Annahme, dass die Patienten mit einer anderen Therapieoption als der gewählten besser oder schlechter versorgt wären.

In der Folge kommt die Augmentation mit Quetiapin XR zunächst als Behandlungsoption für alle Patienten mit einer TRD in Frage. In der NVL werden auch keine Empfehlungen genannt, bei welchen Patienten Quetiapin XR nicht eingesetzt werden sollte oder bei denen eine andere Therapieoption zu bevorzugen wäre (8). Bei der Gabe von Quetiapin XR sind lediglich relative Kontraindikationen mit einigen Cytochrom-P-450-3A4-Hemmern sowie bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff selbst zu beachten (10). Gemäß Fachinformation bestehen keine weiteren Kontraindikationen.

Dies lässt den Schluss zu, dass eine Single-Komparator-Studie gegen eine Augmentation mit Quetiapin XR repräsentativ und aussagekräftig für das vollständige gegenständliche Anwendungsgebiet ist. Für die Studienpopulation gibt es, wie oben beschrieben, keinen Grund zur Annahme, dass sie mit Quetiapin XR nicht adäquat versorgt wird und eine andere Therapieoption besser geeignet sein könnte.

Die Studie ESCAPE-TRD vergleicht intranasales Esketamin in Kombination mit einem bestehenden SSRI/SNRI gegenüber einer Augmentation eines bestehenden SSRI/SNRI mit Quetiapin XR. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ESCAPE-TRD gewährleisten die Repräsentativität der Studienpopulation für das vollständige Anwendungsgebiet. Für Patienten mit einer TRD stellt der Vergleich mit einer Augmentation mit Quetiapin XR in einer Single-Komparator-Studie aus den genannten Gründen eine adäquate Umsetzung der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ dar.

Zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten zVT weist der G-BA darauf hin, wie auch von der NVL empfohlen, dass Patienten bei Nichtansprechen auf eine Therapie mit AD zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine Psychotherapie angeboten werden soll (8).

Dieser Anforderung wird in der Studie ESCAPE-TRD Rechnung getragen: Es wird sichergestellt, dass alle Patienten die Möglichkeit haben, parallel zur pharmakologischen Behandlung eine Psychotherapie wahrzunehmen. Diese Option wird, um eine mögliche Verzerrung zu minimieren, vor der Randomisierung mit dem Studienteilnehmer besprochen. Patienten werden ermutigt, eine bestehende Psychotherapie sowie unterstützende Therapien wie Psychoedukation und/oder Beratung weiterzuführen. Mit Patienten, die bisher keine Psychotherapie erhalten, wird besprochen, ob eine Psychotherapie als nützlich angesehen wird. Die Auswahl der psychotherapeutischen Intervention liegt im Ermessen des Studienarztes und sollte je nach örtlicher Verfügbarkeit individuell ausgewählt werden und sollte die Bedürfnisse und Präferenzen des Studienteilnehmers widerspiegeln. Die Gespräche werden dokumentiert (11).

Endpunkte

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

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) geeignet sind.

Patientenpopulation

Die für die zugrundeliegende Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit TRD, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva aus mindestens zwei verschiedenen Substanzklassen nicht angesprochen haben.

Intervention

Die in diesem Dossier untersuchte Intervention ist intranasales Esketamin, welches in flexibler Dosierung in Kombination mit einem SSRI oder SNRI verabreicht wird (12). In der Studie ESCAPE-TRD wurde Esketamin zu einem bestehenden SSRI oder SNRI verabreicht, auf das die Patienten nach einer adäquaten Behandlungsdauer von mindestens 6 Wochen in maximal tolerierter Dosierung nicht angesprochen haben (minimale Verbesserung, kleiner als 25 %).

Dosierung

Tabelle 4-2: Dosierungsschema von Esketamin für Erwachsene < 65 Jahre mit TRD gemäß Fachinformation

Induktionsphase	**Erhaltungsphase**
Woche 1-4: Initialdosis Tag 1: 56 mg Anschließende Dosen: 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich	Wochen 5-8: 56 mg oder 84 mg wöchentlich Ab Woche 9: 56 mg oder 84 mg alle zwei Wochen oder wöchentlich
Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.	Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
Abkürzung: mg: Milligramm Quelle: (12)	

Tabelle 4-3: Dosierungsschema von Esketamin für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit TRD gemäß Fachinformation

Induktionsphase	**Erhaltungsphase**
Woche 1-4: Initialdosis Tag 1: 28 mg Anschließende Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen	Woche 5-8: 28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen Ab Woche 9: 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen
Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.	Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
Abkürzung: mg: Milligramm Quelle: (12)	

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Esketamin in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nimmt die Janssen-Cilag GmbH am 27.10.2017, 27.06.2018 und 09.11.2018 beim G-BA ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV in Anspruch (Vorgangsnummer 2017-B-172, 2018-B-089 und 2018-B-196) (3-5). Die dort ursprünglich festgelegte zVT lautet:

- Augmentation mit Lithium (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)

  oder

- Augmentation mit Quetiapin retard (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)

  oder

- Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)

  oder

- Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.

Voraussetzung für eine adäquate Umsetzung der zVT sind die zulassungskonforme Ausreizung der Dosierung (sofern verträglich) der AD – da Esketamin regelhaft in Kombination mit einem AD eingesetzt wird – und das Angebot einer begleitenden psychotherapeutischen Behandlung gemäß der Psychotherapierichtlinie.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung in der Indikation TRD für Esketamin (2021-03-01-D-658) wurde die zVT im Beschluss folgendermaßen angepasst (6, 7):

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:

- einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard (jeweils als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
- einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
- einer elektrokonvulsiven Therapie
- einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.

Die Augmentation der bestehenden Antidepressiva-Therapie mit Lithium bzw. mit Quetiapin sind, analog zu den recherchierten Leitlinien und Metaanalysen, die in erster Linie empfohlenen Add-on-Therapien.

Bei bestehender Therapieresistenz kann die Kombination der antidepressiven Monotherapie mit einem weiteren Antidepressivum erfolgen. Dafür kommen gemäß NVL Unipolare Depression Mianserin oder Mirtazapin in Frage.

Auch der Wechsel der antidepressiven Monotherapie (Switch) wird empfohlen; hier sollte beim Wechsel auch die Substanzklasse des bisher eingesetzten Antidepressivums gewechselt werden. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen sowie der Stellungnahmen ist diese Option als nachrangig gegenüber den genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen.

Die Zulassung der eingesetzten Wirkstoffe ist zu beachten.

Es liegt ebenfalls Evidenz für die Wirksamkeit der EKT im Anwendungsgebiet der TRD vor. Nach der NVL kann die EKT als Option nach sorgfältiger Abwägung, insbesondere

bei schweren depressiven Episoden bzw. bei TRD, in Frage kommen. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen sowie der Stellungnahmen ist diese Option als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen und wird in der Versorgungsrealität im Vergleich zu den anderen Optionen nur selten durchgeführt."

Endpunkte

Laut § 35b Absatz (Abs.) 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sind zur Bewertung des Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein (13). Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientyp

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

Studiendauer

Für die Akuttherapie wird seitens G-BA eine Behandlungsdauer von 8 Wochen als sinnvoll erachtet (5). Daher werden Studien mit einer Mindestdauer von 8 Wochen herangezogen.

Publikationstyp

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

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Sprache

Es werden nur deutsch- oder englischsprachige Publikationen berücksichtigt.

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

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva aus mindestens zwei verschiedenen Substanzklassen nicht angesprochen haben	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit der Fachinformation (12)
Intervention	Esketamin (Spravato®), Dosierung gemäß Fachinformation	Intervention abweichend	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Esketamin (12)
Vergleichstherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von: o einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard o einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum o einer elektrokonvulsiven Therapie o einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse	Vergleichstherapie abweichend	Es handelt sich um die angepasste zVT gemäß des ersten G-BA-Beschluss zu Esketamin in der therapieresistenten Depression (2021-03-01-D-658) (6, 7)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung von Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO (13)
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	RCT stellen den Studientyp höchster Evidenzstufe mit der geringsten Ergebnisunsicherheit dar (13).

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studiendauer	Mindestens 8 Wochen	Kürzer als 8 Wochen	Im Rahmen der Akuttherapie bei therapieresistenter Depression sind mindestens 8 Wochen Studiendauer angezeigt, da so – unter Berücksichtigung evtl. Aufdosierungen - mindestens 4 Wochen gewährleistet werden, damit ein therapeutisches Ansprechen auf ggf. neu initiierte Wirkstoffe erfolgen kann (4, 5)
Publikationstyp	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit zusätzlicher Information	Abstracts, Poster, Reviews	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA (13)
Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial; VerfO: Verfahrensordnung; z. B: zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Quelle: (12, 13)

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von Primärpublikationen zu relevanten Studien wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 19.12.2022). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Die systematische Literaturrecherche wird auf der Suchoberfläche Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Suche dient der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-4). Die Suchstrategie wird jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention, Indikation und Studientyp aufgebaut und dabei an die jeweilige Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der VerfO empfohlene Wong-Filter verwendet (14). In MEDLINE wird zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt (15). In Cochrane Central Register of Controlled Trials wird nicht auf Studientypen eingeschränkt. In die Suche wird englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert. Die vollständigen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

(ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Zur Identifikation von relevanten Studien werden die Studienregister clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, clinicaltrialsregister.eu) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal der WHO) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 19.12.2022). Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Dossiervorlage und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Ebenso werden Suchen nach relevanten Treffern zum Arzneimittel Esketamin sowie nach bereits identifizierten Studien in der Studienregisterdatenbank AMIce (vormals AMIS, https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml) und im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt.

Die Suchen werden in jedem Studienregister einzeln und mit einer an das jeweilige Studienregister angepassten Strategie gesucht. Die Ergebnisse der Suche befinden sich in der Tabelle 4-8.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Zur Identifizierung von relevanten Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 23.02.2023). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff (Esketamin sowie Esketamine), der Handelsname (SPRAVATO®) und die bereits identifizierte Studie ESCAPE-TRD verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Weitere Einschränkungen hinsichtlich des Therapiegebiets, Orphan Drug-Status oder des Verfahrensstands werden nicht vorgenommen. Die Ergebnisse der Suche befinden sich in Abschnitt 4.3.1.1.4 in Tabelle 4-9.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-8, Tabelle 4-9) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

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

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

Ergebnissicherheit

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

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

Für die Bewertung der Aussagekraft für die für dieses Dossier relevante randomisierte Studie ESCAPE-TRD wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, des HTA-SAP, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in den jeweiligen Unterabschnitten von Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen der eingeschlossenen Studie ESCAPE-TRD werden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E beschrieben. Dazu werden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen werden im Abschnitt 4.3.1.2 (Tabelle 4-11, Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13) dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Studie ESCAPE-TRD werden folgende Baseline Charakteristika der Studienteilnehmer dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung (nur für Patienten, die an der Analyse von Biomarkern teilnehmen)
- Ethnizität (nur für Patienten, die an der Analyse von Biomarkern teilnehmen)
- Gewicht (kg)
- Größe (cm)
- Body Mass Index (BMI)
- Beschäftigungsstatus
- Land
- Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (IXRS)
- Stratifizierung basierend auf Behandlungen auf die der Patient nicht angesprochen hat (eCRF)
- Systolischer Blutdruck (Millimeter Quecksilbersäule [mmHg])

- Diastolischer Blutdruck (mmHg)
- Puls (bpm)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Alter bei erstmaliger Diagnose (Jahre)
- MADRS Gesamtscore zu Baseline
- IDS-C30 Gesamtscore zu Screening
- IDS-C30 Gesamtscore zu Baseline
- CGI-S Gesamtscore zu Screening
- CGI-S Gesamtscore zu Baseline
- SDS Gesamtscore zu Baseline
- PHQ-9 Gesamtscore zu Baseline
- EQ-5D-5L VAS zu Baseline
- EQ-5D Health Status Index
- QLDS Gesamtscore zu Baseline
- Dauer der aktuellen Episode (Wochen)
- Anzahl depressiver Episoden

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier werden in Modul 4.3 die in den folgenden Tabellen aufgeführten Endpunkte und Analysen der Studie ESCAPE-TRD dargestellt. Zur Vollständigkeit werden weitere im HTA-SAP (16) präspezifizierte Analysen, die nicht für die Ableitung des Zusatznutzens relevant sind, in Anhang 4-I aufgeführt.

- Mortalität

Erhebungsinstrument	Endpunkt/Messzeitpunkte
eCRF	*Gesamtüberleben (im Rahmen der UE)* Ereignisse Gesamtstudienzeitraum

- Morbidität

Erhebungsinstrument	**Endpunkt/Messzeitpunkte**
MADRS	*Remission* Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zur erstmaligen Remission Zeit bis zur dauerhaften Remission *Rückfallfrei nach Remission* Woche 8 (Remission), Woche 32 (Rückfallfrei) *Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt* Remission zu jeglichem Zeitpunkt, Woche 32 (Rückfallfrei) *Ansprechen* Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen *Veränderung* Mittelwertdifferenz: Baseline bis Woche 8 und 32
CGI-S	*Remission* Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zur erstmaligen Remission Zeit bis zur dauerhaften Remission *Ansprechen* Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen
CGI-C	*Veränderung* Mittelwertdifferenz: Veränderung bis Woche 8 und 32
PHQ-9	*Remission* Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zur erstmaligen Remission Zeit bis zur dauerhaften Remission *Verbesserung** Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung
SDS	*Remission* Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zur erstmaligen Remission Zeit bis zur dauerhaften Remission *Verbesserung** Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung
EQ-5D VAS	*Verbesserung** Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung
C-SSRS	*Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen*

Erhebungsinstrument	Endpunkt/Messzeitpunkte
	Ereignisse Akutphase (Woche 1 bis Woche 8) Ereignisse Gesamtstudienzeitraum (Woche 1 bis Woche 32)

*Verbesserung entsprechend dem 15 % Skalenspannweitekriteriums des IQWiG (17)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Erhebungsinstrument	Endpunkt/Messzeitpunkte
QLDS	*Verbesserung** Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung
SF-36	*Verbesserung** Anteil zu Woche 8 und 32 Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung

*Verbesserung entsprechend dem 15 % Skalenspannweitekriteriums des IQWiG (17)

- Sicherheit

Erhebungsinstrument	Endpunkt/Messzeitpunkte
eCRF	*UE* *Jegliche UE - Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad)* *Schwerwiegende UE* *UE, die zum Therapieabbruch führen* *UE, die zum Tod führen* *UE von besonderem Interesse* Ereignisse Akutphase (Woche 1 bis Woche 8) Ereignisse Gesamtstudienzeitraum (Woche 1 bis Woche 32)

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

Mortalität

Die Mortalität gilt gemäß der AM-NutzenV § 5 Abs. 7 unabhängig von der Indikation als patientenrelevant. In der Studie ESCAPE-TRD ist die Mortalität kein prädefinierter Endpunkt. Die Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse dokumentiert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.14).

Morbidität

Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Die MADRS (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale) ist ein in der Depression validiertes Instrument, das ursprünglich dazu entwickelt wurde, die Symptomveränderung zu messen. Sie wird insbesondere herangezogen, um den Schweregrad depressiver Erkrankungen zu quantifizieren (18). Die Erhebung erfolgt durch unabhängige Prüfärzte, basierend auf der Grundlage eines semi-strukturierten Interviews und bezieht sich in der Regel auf die Erinnerung der zurückliegenden sieben Tage (19). Der Fragebogen besteht aus den folgenden zehn Items:

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

Jedes Item wird in seiner Ausprägung von null (nicht vorhandene oder normale Symptomatik) bis sechs Punkte (schwerwiegende oder kontinuierlich vorhandene Symptomatik) dem Schweregrad entsprechend eingestuft. Höhere Score-Werte repräsentieren eine schwerwiegendere depressive Erkrankung. Der Gesamtscore beträgt maximal 60 Punkte (20). Das Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum gibt im Skalenhandbuch einen MADRS Gesamtscore zwischen 13 und 21 für eine leichte Depression, einen Wert zwischen 22 und 28 für eine mittelgradige Depression und Werte über 28 für eine schwere Depression an (21, 22). Andere Quellen sprechen von einer schweren Depression ab einem MADRS Gesamtscore von größer als 34 (23).

Die MADRS wird (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, der ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine

andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert (11). Die Erhebung kann valide auch per Telefon oder Videoanruf erfolgen (19). Im Zusammenhang mit länderspezifischen COVID-19 Restriktionen war die MADRS Erhebung per Videokonferenz (z. B. Skype, Zoom) für die (seltenen) Fälle möglich, in denen die Studienteilnehmer durch Selbstquarantäne, Lockdown, lokale Restriktion etc. nicht am Studienstandort untersucht werden konnten (11).

Validität

Die MADRS wurde zur sensitiven Messung depressiver Symptomatik bei antidepressiver Behandlung entwickelt, so stand bei ihrer Entwicklung die Änderungssensitivität im Vordergrund. Der Haupteinsatzbereich der Skala sind klinische Studien, in denen sie immer mehr an Bedeutung gewinnt und so auch als Outcome-Kriterium empfohlen wird (21).

Die MADRS ist änderungssensitiv, hat eine hohe Interrater-Reliabilität und korreliert hoch mit anderen Standardmessinstrumenten in der Depressionsforschung, wie z. B. dem Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (24-26). Die Reliabilität und Validität für die Schwellenwerte zur Diagnose und Schwere einer Depression mittels MADRS ist gegeben (8, 27-30). Als validiertes und etabliertes Messinstrument wurde die MADRS auch in einer Nutzenbewertung des IQWiG, zur Bewertung in Deutschland zugelassener selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bei Patienten mit Depression, verwendet (22) sowie im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Esketamin herangezogen (31).

Remission

Operationalisierung

Die NVL operationalisiert die vollständige Remission der Depression als das Unterschreiten eines Cut-off-Werts für das jeweils herangezogene Testverfahren (8). Für die MADRS liegen für Remission Validitätsstudien sowohl mit einem Cut-off-Wert von 12 als auch mit einem Cut-off-Wert von 10 Punkten vor (27-30). Beide Operationalisierungen stimmen mit der Schweregradeinteilung der MADRS überein, gemäß derer Patienten mit einem MADRS Gesamtscore von zwölf oder weniger Punkten als remittiert eingestuft werden (8).

In der zur Bewertung herangezogenen Studie ESCAPE-TRD wird die Remission operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS auf einen Gesamtscore von ≤ 12 bzw. ≤ 10 Punkten erreicht haben. Zur Bewertung des Zusatznutzens wird der in der Studie ESCAPE-TRD präspezifizierte Cut-off-Wert von 12 Punkten herangezogen, da dieser zum einen häufig in Studien zu Depression verwendet wird und als Schwellenwert anerkannt ist (22, 29, 30). Zudem ist damit die Vergleichbarkeit mit anderen Studien und insbesondere den Zulassungsstudien von Esketamin gewährleistet. Ergänzend wird der in der Studie ESCAPE-TRD als primärer Endpunkt definierte Cut-off-Wert von 10 Punkten dargestellt.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Die Remission wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte basierend auf dem Erhebungsinstrument der MADRS untersucht: (1) anhand der Anteile der Studienteilnehmer, die sich zu Woche 8 und 32 in Remission befinden, (2) anhand der Zeit bis zur erstmaligen Remission und (3) anhand der Zeit bis zur dauerhaften Remission. Die Anteile der Studienteilnehmer in Remission zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulichen die Unterschiede der Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen Remission untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Remission erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Remission untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer bis zum Ende der Studie (Woche 32) zu jedem Messzeitpunkt in einer Remission befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Remission, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten in Remission bleiben, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Remission erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Remission dokumentiert.

Die MADRS wird in der Studie ESCAPE-TRD zu Baseline, zu Woche 1, zu Woche 2 und ab Woche 4 alle 2 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben.

Patientenrelevanz

Die Remission, d. h. die Wiederherstellung der psychischen Gesundheit, ist generell patientenrelevant. Die NVL definiert die vollständige Genesung als symptomfreie Zeit für ca. 6 Monate nach Remission (8). Damit ist die Remission der zentrale Wirksamkeitsparameter im Bereich Depression. Durch eine Remission wird die Rückkehr in einen normalen Alltag ermöglicht, es kommt zu einer Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus, einer verbesserten Bewältigung von Alltagsstress und -verpflichtungen einschließlich einer Verbesserung der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit und verbesserten Beziehungsqualität zu Bezugspersonen (8). Das Erreichen einer Remission durch eine antidepressive Behandlung stellt insbesondere für Patienten mit einer TRD eine Wiederherstellung ihrer psychischen Gesundheit dar, die mit vorausgehenden Behandlungen nicht erzielt werden konnte, und ist dadurch in der zugrundeliegenden Population patientenrelevant.

Die drei untersuchten Remissionsendpunkte repräsentieren verschiedene Fragestellungen im Behandlungsverlauf von Patienten mit einer TRD. Der Anteil der Studienteilnehmer in Remission veranschaulicht, wie sich die beiden Behandlungsoptionen im direkten Wirksamkeitsvergleich zu relevanten Zeitpunkten darstellen. Wie schnell bzw. nachhaltig eine Remission erreicht bzw. nach Erreichen aufrechterhalten wird, sind zwei weitere Fragestellungen, die für Studienteilnehmer zuverlässige und relevante Wirksamkeitsindikatoren darstellen.

Rückfallfrei nach Remission

Operationalisierung

Der Endpunkt Rückfallfrei nach Remission, der key sekundäre Endpunkt der Studie ESCAPE-TRD (11), ist operationalisiert als Vorliegen (I.) einer Remission zu Woche 8 und (II.) keinem

Rückfall der Erkrankung in den folgenden 24 Wochen, d. h. bis zum Ende der prospektiven Beobachtungsphase zu Woche 32.

Zusätzlich zum key sekundären Endpunkt wird eine post hoc Analyse „Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt“ durchgeführt, die operationalisiert ist als Vorliegen (I.) einer Remission zu jeglichem Zeitpunkt und (II.) keinem Rückfall der Erkrankung im verbleibenden Zeitraum der Studie bis zu Woche 32. Diese Analyse trägt dem Umstand Rechnung, dass viele Studienteilnehmer eine Remission auch noch zwischen Woche 9 und Woche 32 erreichen.

Eine Remission ist operationalisiert als:

Verbesserung der MADRS auf einen Gesamtscore von ≤ 12 bzw. ≤ 10.

Ein Rückfall ist operationalisiert als:

- Verschlechterung depressiver Symptome, definiert als MADRS Gesamtscore ≥ 22, bestätigt durch eine weitere Messung des MADRS Gesamtscore ≥ 22 innerhalb der darauffolgenden 5 bis 15 Tage. Das Datum der zweiten MADRS-Bewertung wird als Zeitpunkt des Rückfalls herangezogen.

- Jeder Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik, aufgrund von Verschlechterung der Depression oder Suizidprävention oder aufgrund eines Suizidversuchs. Bei diesen Ereignissen wird der Beginn des Krankenhausaufenthalts als Zeitpunkt des Rückfalls herangezogen.

- Suizidversuch, vollendeter Suizid, oder ein anderes klinisch relevantes Ereignis, das nach dem klinischen Urteil des Studienarztes auf einen Rückfall der depressiven Erkrankung hindeutet, wegen dessen der Studienteilnehmer jedoch nicht ins Krankenhaus eingewiesen wurde. Als Datum des Rückfalls wird der Beginn des jeweiligen Ereignisses herangezogen.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Die MADRS wird in der Studie ESCAPE-TRD zu Baseline, zu Woche 1, zu Woche 2 und ab Woche 4 alle 2 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben.

Patientenrelevanz

Nach einer Remission einen direkten Rückfall oder eine spätere Wiedererkrankung zu verhindern ist ein definiertes Behandlungsziel in der NVL Depression (8). Für Patienten ist sowohl das Erreichen einer Remission in der Akutbehandlung (Woche 8) als auch das Aufrechterhalten der Remission ohne Rückfall während der Erhaltungsphase (folgende 24 Wochen) relevant, da sie häufig über mehrere Wochen und Monate, unter Umständen Jahre nicht erfolgreich behandelt werden können und sich mit zunehmender Anzahl medikamentöser Therapieversuche die Prognose für das Erreichen einer Remission verschlechtert, während das Risiko eines Rückfalls steigt (8, 32). Darüber hinaus sinkt das individuelle Risiko für eine

erneute depressive Episode, je länger Patienten rezidivfrei bleiben (8). Die Wahrscheinlichkeit für einen direkten Rückfall oder eine spätere Wiedererkrankung zu reduzieren, ist daher ein grundsätzliches Behandlungsziel und auch als ein messbarer Endpunkt bei depressiven Episoden definiert (8).

Ansprechen

Operationalisierung

Das Ansprechen wird definiert als eine 50 %-ige Verbesserung der MADRS gegenüber Baseline (33). Da gemäß Einschlusskriterien der Studie der Schweregrad der aktuellen depressiven Episode für die Aufnahme in die Studie anhand des IDS-C30 beurteilt wird, gibt es keinen formalen Mindest-MADRS-Score bei Studienbeginn. Aus diesem Grund können in einigen Fällen Studienteilnehmer eine Remission erreichen (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10), ohne dass sich der MADRS Gesamtscore gegenüber dem Baseline-Wert um 50 % oder mehr verbessert hat. Um diese zu berücksichtigen, wird in der Studie ESCAPE-TRD das Ansprechen primär als der Anteil der Studienteilnehmer operationalisiert, die eine Verbesserung der MADRS von mindestens 50 % oder einen MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10 erreicht haben. Als Sensitivitätsanalyse wird ergänzend im Anhang 4-I eine Analyse zur 50 %-igen Verbesserung der MADRS gegenüber Baseline ohne Berücksichtigung einer Remission dargestellt.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Das Ansprechen wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht: (1) anhand der Anteile der Studienteilnehmer, die zu Woche 8 und 32 Ansprechen zeigen, (2) anhand der Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen und (3) anhand der Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen. Die Anteile der Studienteilnehmer, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten Ansprechen, d. h. eine erste partielle Remission bzw. nicht mehr die volle Symptomatik zeigen, sind Indikatoren für eine erste Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals ein Ansprechen erreichen. Die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen untersucht, ab welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) ein Ansprechen zeigen. Die Studienteilnehmer zeigen nur dann ein dauerhaftes Ansprechen, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten ein Ansprechen zeigen, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt ein Ansprechen zeigt, wird dies folglich nicht als ein dauerhaftes Ansprechen dokumentiert. Wie schnell bzw. nachhaltig ein Ansprechen erreicht bzw. nach Erreichen aufrechterhalten wird, sind zwei weitere Fragestellungen, die für Studienteilnehmer, besonders vor dem Hintergrund gleicher Beobachtungszeiten, zuverlässige und erste relevante Wirksamkeitsindikatoren darstellen.

Die MADRS wird in der Studie ESCAPE-TRD zu Baseline, zu Woche 1, zu Woche 2 und ab Woche 4 alle 2 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben.

Patientenrelevanz

Ansprechen ist ein erster Hinweis für die Besserung der depressiven Symptomatik und ein wichtiger Indikator für die weitere Therapieplanung in der Behandlung depressiver Patienten (8). Ansprechen ist ein erstes relevantes Behandlungsziel. Insbesondere bei einer bis zu dem Zeitpunkt TRD stellt das Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung für den Patienten einen ersten relevanten Erfolg dar und ist dadurch patientenrelevant. Dieses Kriterium ist international anerkannt und wird in der NVL der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie; Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) als Konsens der letzten Jahre dargestellt (8).

Die drei untersuchten Endpunkte repräsentieren verschiedene Fragestellungen im Studienverlauf. Der Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen im Zeitverlauf veranschaulicht, wie sich die beiden Behandlungsoptionen im direkten Vergleich zu verschiedenen relevanten Zeitpunkten darstellen. Wie schnell bzw. nachhaltig ein Ansprechen erreicht bzw. nach Erreichen aufrechterhalten wird, sind zwei weitere Fragestellungen, die für Patienten zum einen relevant für die Therapieplanung sind, aber darüber hinaus einen ersten zuverlässigen Wirksamkeitsindikator darstellen.

Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore

Operationalisierung

Die Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore wird auf Basis einer Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse untersucht. Als Baseline-Wert wird der zu Tag 1 erhobene MADRS Gesamtscore verwendet, d. h. der Wert vor Gabe der ersten Dosierung der Studienmedikation.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Die Mittelwertdifferenz (LS) wird in der ESCAPE-TRD zu Woche 8 und 32 untersucht. Die Veränderung veranschaulicht nominell die Wirksamkeit der beiden Behandlungsoptionen.

Die MADRS wird in der Studie ESCAPE-TRD zu Tag 1, zu Woche 1, zu Woche 2 und ab Woche 4 alle 2 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben.

Patientenrelevanz

Gemäß der NVL der DGPPN zur unipolaren Depression stellt die MADRS ein bewährtes Messinstrument dar. Eine Veränderung des MADRS Gesamtscore bedeutet für den Patienten eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der depressiven Symptomatik. Die NVL-Leitlinie beschreibt, dass das Gefühl, sich in einem unveränderlichen Zustand zu befinden (Verlust der Zeitperspektive), ein zentrales Kennzeichen der Depression ist (8). Eine Verbesserung auf der MADRS führt zu einer Veränderung des Zustandes und somit zu einem geringeren Leidensdruck für den Patienten, welcher durch die gesamte Symptomatik der Depression beeinflusst wird. Hierauf begründet sich die Patientenrelevanz des Endpunktes.

Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)

Die CGI-S (Clinical Global Impression – Severity) ist ein Messinstrument zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung eines Studienteilnehmers zum Zeitpunkt der Bewertung durch den Arzt. Die CGI-S berücksichtigt alle verfügbaren Informationen, inklusive der bekannten medizinischen Vorgeschichte, die psychosozialen Umstände, die Symptome, das Verhalten und den Einfluss von Symptomen auf die Funktionsfähigkeit des Studienteilnehmers. Die Erhebung erfolgt durch die Prüfärzte und bezieht sich in der Regel auf die zum Erhebungszeitpunkt verfügbaren Informationen. Die Bewertung des Schweregrades der Psychopathologie erfolgt auf einer Sieben-Punkteskala (1=normal (gar nicht krank), 2=grenzwertig mentale Erkrankung, 3=milde Erkrankung, 4=moderate Erkrankung, 5=deutliche Erkrankung, 6=schwere Erkrankung, 7=extrem schwere Erkrankung). Eine globale Einschätzung des Zustandes eines Patienten/Studienteilnehmers kann mit der CGI-S jederzeit durchgeführt werden und gilt bei psychiatrischen Erkrankungen als Standard (34).

Validität

Die CGI-Skala ist ein einfaches, international validiertes und zuverlässiges Instrument (34, 35). Die Skala hat in mehreren Untersuchungen eine gute Interrater-Reliabilität unter Klinikern gezeigt (34, 36, 37). Eine Einschätzung des Zustandes eines Patienten/Studienteilnehmers sowie der Remission kann mit der CGI-S jederzeit durchgeführt werden und gilt bei psychiatrischen Erkrankungen als Standard (28, 34, 35). Eine konvergente Validität zur Messung des Ansprechens wurde durch den Vergleich mit einer MADRS-basierten Bewertung zur Messung des Ansprechens auf eine antidepressive Behandlung bei Patienten mit einer TRD demonstriert (38).

Remission

Operationalisierung

Die NVL operationalisiert die vollständige Remission der Depression als das Unterschreiten eines Cut-off-Werts für das jeweils herangezogene Testverfahren (8). Für die CGI-S ist Remission definiert als ein Score ≤ 2.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Die CGI-S wird in der Studie ESCAPE-TRD während der Screeningphase, zu Tag 1, innerhalb der ersten 4 Wochen wöchentlich, darauffolgend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben.

Die Remission wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht. Zum einen (1) die Anteile der Studienteilnehmer die sich zu Woche 8 und 32 in Remission befinden, (2) die Zeit bis zur erstmaligen Remission und (3) die Zeit bis zur dauerhaften Remission. Die Anteile der Studienteilnehmer in Remission zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulicht die Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen Remission untersucht zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Remission erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Remission untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in

einer Remission befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Remission, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten in Remission bleiben, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Remission erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Remission dokumentiert.

Patientenrelevanz

Die NVL definiert die vollständige Genesung als symptomfreie Zeit für ca. 6 Monate nach Remission (8). Damit ist die Remission der zentrale Wirksamkeitsparameter im Bereich Depression. Durch eine Remission wird die Rückkehr in einen normalen Alltag ermöglicht, es kommt zu einer Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus, einer verbesserten Bewältigung von Alltagsstress und -verpflichtungen einschließlich einer Verbesserung der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit und verbesserten Beziehungsqualität zu Bezugspersonen (8). Das Erreichen einer Remission durch eine antidepressive Behandlung stellt insbesondere im Kontext einer TRD für Patienten eine Wiederherstellung der psychischen Gesundheit dar, die mit vorausgehenden Behandlungen nicht erzielt werden konnte, und ist dadurch in der zugrundeliegenden Population patientenrelevant.

Die drei untersuchten Remissionsendpunkte repräsentieren verschiedene Fragestellungen im Studienverlauf. Der Anteil Studienteilnehmer in Remission veranschaulicht, wie sich die beiden Behandlungsoptionen im direkten Vergleich zu relevanten Zeitpunkten darstellen. Wie schnell bzw. nachhaltig eine Remission erreicht bzw. nach Erreichen aufrechterhalten wird, sind zwei weitere Fragestellungen, die für Patienten zuverlässige und relevante Wirksamkeitsindikatoren darstellen.

Ansprechen

Operationalisierung

Das Ansprechen gemäß CGI-S Score wird definiert als Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 oder als CGI-S-Score ≤ 3, was „normal“ (gar nicht krank) bis mild erkrankt umfasst.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Die CGI-S wird in der Studie ESCAPE-TRD während der Screeningphase, zu Tag 1, innerhalb der ersten 4 Wochen wöchentlich, darauffolgend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben.

Ansprechen wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht: (1) die Anteile der Studienteilnehmer, die zu Woche 8 und 32 Ansprechen zeigen, (2) die Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen und (3) die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen. Die Anteile der Studienteilnehmer, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ansprechen, d. h. eine erste partielle Remission bzw. nicht mehr die volle Symptomatik zeigen, sind Indikatoren für eine erste Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals ein Ansprechen erreichen. Die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einem Ansprechen

befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einem dauerhaften Ansprechen, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten ein Ansprechen erreichen, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt ein Ansprechen erreicht, wird dies folglich nicht als ein dauerhaftes Ansprechen dokumentiert. Wie schnell bzw. nachhaltig ein Ansprechen erreicht bzw. nach Erreichen aufrechterhalten wird, sind zwei weitere Fragestellungen, die für Patienten zuverlässige und erste relevante Wirksamkeitsindikatoren darstellen.

Patientenrelevanz

Ansprechen ist ein erster Hinweis für Besserung der depressiven Symptomatik und ein wichtiger Indikator für einen Therapieerfolg bzw. für die weitere Therapieplanung bei der Behandlung der depressiven Symptomatik (8). Ansprechen ist ein erstes relevantes Behandlungsziel. Insbesondere im Kontext einer bis zu dem Zeitpunkt TRD stellt das Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung für den Patienten einen ersten relevanten Erfolg dar und ist dadurch patientenrelevant. Dieses Kriterium ist international anerkannt und wird in der NVL der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie; Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) als Konsens der letzten Jahre dargestellt (8).

Die drei untersuchten Endpunkte repräsentieren verschiedene Fragestellungen im Studienverlauf. Der Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen veranschaulicht, wie sich die beiden Behandlungsoptionen im direkten Vergleich zu relevanten Zeitpunkten darstellen. Wie schnell bzw. nachhaltig ein Ansprechen erreicht bzw. nach Erreichen aufrechterhalten wird, sind zwei weitere Fragestellungen, die für Patienten zum einen relevant für die Therapieplanung sind, aber darüber hinaus einen ersten zuverlässigen Wirksamkeitsindikator darstellen.

Clinical Global Impression of Change (CGI-C)

Die CGI-C (Clinical Global Impression – Change) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Bewertung durch den Studienarzt, die die globale Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Studienteilnehmers misst. Die CGI-C hat sich in vielen klinischen Arzneimittelstudien als robustes Maß zur Messung des klinischen Gesamteindrucks erwiesen und ist einfach und schnell zu handhaben (34).

Auf Basis der CGI-C wird der klinische Gesamteindruck des Studienteilnehmers durch den Studienarzt zu einem bestimmten Zeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn gemessen. Die Bewertung des Schweregrads im Vergleich zu Studienbeginn (vor Gabe der Studienmedikation) erfolgt auf einer Sieben-Punkteskala (1=sehr starke Verbesserung, 2=starke Verbesserung, 3=geringe Verbesserung, 4=keine Veränderung, 5=geringe Verschlechterung, 6=starke Verschlechterung, 7=sehr starke Verschlechterung). Eine globale Einschätzung des Zustandes eines Patienten/Studienteilnehmers kann mit der CGI-C (auch Clinical Global Impression of Improvement [CGI-I]) genannt) jederzeit durchgeführt werden und gilt bei psychiatrischen Erkrankungen als Standard (34).

Um sicherzustellen, dass die Fortsetzung der jeweils randomisiert zugewiesenen medikamentösen Behandlung angemessen ist, wird die CGI-C eingesetzt. Ab Woche 8 kommt die CGI-C alle 4 Wochen bis zum Studienende zum Einsatz (11). Liegt die CGI-C bei zwei

aufeinander folgenden Messungen (Visiten) im Bereich von ≥ 4 Punkten („keine Änderung“ oder Verschlechterung) wird empfohlen zu prüfen, ob die aktuelle medikamentöse Behandlung angemessen oder eine alternative Standardbehandlung einzuleiten ist (11). Liegt die CGI-C bei einer Messung (Visite) im Bereich von < 4 Punkte (geringe bis sehr starke Verbesserung) kann die aktuelle medikamentöse Behandlung im Ermessen des Studienarztes fortgesetzt werden (11).

Validität

Die CGI-Skala ist ein einfaches, international validiertes und zuverlässiges Instrument (34, 35). Die Skala hat in mehreren Untersuchungen eine gute Interrater-Reliabilität unter Klinikern gezeigt (34, 36, 37).

Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten gemäß CGI-C Score

Operationalisierung

Die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Studienteilnehmers gemäß CGI-C-Wert wird auf Basis einer MMRM-Analyse untersucht. Der CGI-C misst gemäß seiner Definition die Veränderung gegenüber Baseline, weshalb zu Baseline kein Wert für den CGI-C erhoben wird. Der CGI-C-Wert besagt, ob es eine Änderung, und wenn ja, welcher Art, gegeben hat.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Die CGI-C wird in der Studie ESCAPE-TRD innerhalb der ersten 4 Wochen wöchentlich (die erste Erhebung erfolgt an Tag 8) und darauffolgend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben (11).

Die Mittelwertdifferenz wird in der ESCAPE-TRD zu Woche 8 und 32 untersucht. Die Veränderung veranschaulicht nominell die Wirksamkeit der beiden Behandlungsoptionen.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (13) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effektes. Die CGI-C ist ein Instrument zur Erfassung der globalen Veränderung der Erkrankung, bildet somit den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant zu betrachten.

Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

Der PHQ-9 ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung der depressiven Symptomatik. Die Erhebung erfolgt durch die Studienteilnehmer selbst und bezieht sich in der Regel auf die Erinnerung der zurückliegenden 2 Wochen. Der Fragebogen besteht aus den 9 Symptomdomänen der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, fünfte Edition, DSM-V Major Depressive Disorder (MDD)) Kriterien:

- wenig Interesse oder Freude an Tätigkeiten
- Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit

- Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf
- Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben
- verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen
- schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben
- Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen
- waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?
- Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten (39).

Das Auftreten der Symptome wird auf einer Vierpunkteskala bewertet (0=überhaupt nicht, 1=an einzelnen Tagen, 2=an mehr als der Hälfte der Tage, 3=beinahe jeden Tag). Höhere Score-Werte repräsentieren eine schwerwiegendere depressive Symptomatik aus Patientensicht. Der maximale Gesamtscore beträgt 27 Punkte, anhand des Wertes des Gesamtscore kann die Schwere der depressiven Symptomatik aus Patientensicht kategorisiert werden (0-4: keine bis minimal, 5-9: mild, 10-14: moderat, 15-19: moderat schwer, 20-27: schwer). Der Fragebogen wird sowohl als Screening-Instrument als auch zur Messung des Ansprechens auf eine antidepressive Behandlung verwendet (40).

Validität

Im Rahmen einer Studie mit 6.000 Patienten wurde die Validität des Fragebogens als Messwerkzeug für die Schwere der depressiven Symptomatik bestätigt. Die interne Verlässlichkeit wurde mit Cronbach-α-Werten von 0,86 bis 0,89 als exzellent bewertet. Externe Validität sowie Kriteriums- und Konstruktvalidität wurden ebenfalls gezeigt (41). Bei dem Erhebungsinstrument PHQ-9 handelt es sich somit um ein validiertes Messinstrument zur Erfassung der depressiven Symptomatik des Patienten. Es handelt sich hierbei um ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für unterschiedliche Patientengruppen validiert (41-44).

Remission

Operationalisierung

Die NVL operationalisiert die vollständige Remission der Depression als das Unterschreiten eines Cut-off-Werts für das jeweils herangezogene Testverfahren (8). Für den PHQ-9 ist Remission definiert als ein Score ≤ 9.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Der PHQ-9 wird in der Studie ESCAPE-TRD während der Screeningphase, zu Tag 1 und anschließend alle 2 Wochen sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben.

Die Remission wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht. Zum einen (1) die Anteile der Studienteilnehmer die sich zu Woche 8 und 32 in Remission befinden, (2) die Zeit bis zur erstmaligen Remission und (3) die Zeit bis zur dauerhaften Remission. Die Anteile der Studienteilnehmer in Remission zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulicht die Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen Remission untersucht zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Remission erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Remission untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Remission befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Remission, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten in Remission bleiben, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Remission erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Remission dokumentiert.

Patientenrelevanz

Die Remission, d. h. die Wiederherstellung der psychischen Gesundheit, ist generell patientenrelevant. Die NVL definiert die vollständige Genesung als symptomfreie Zeit für ca. 6 Monate nach Remission (8). Damit ist die Remission der zentrale Wirksamkeitsparameter im Bereich Depression. Durch eine Remission wird die Rückkehr in einen normalen Alltag ermöglicht, es kommt zu einer Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus, einer verbesserten Bewältigung von Alltagsstress und -verpflichtungen einschließlich einer Verbesserung der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit und verbesserten Beziehungsqualität zu Bezugspersonen (8). Das Erreichen einer Remission durch eine antidepressive Behandlung stellt insbesondere im Kontext einer TRD für Patienten eine Wiederherstellung der psychischen Gesundheit dar, die mit vorausgehenden Behandlungen nicht erzielt werden konnte, und ist dadurch in der zugrundeliegenden Population patientenrelevant. Die Remission gemäß PHQ-9 ist neben der Remission gemäß MADRS wichtig, da über den patientenberichteten Endpunkt PHQ-9 die reine Einschätzung des Patienten zusätzlich bewertet werden kann.

Die drei untersuchten Remissionsendpunkte repräsentieren verschiedene Fragestellungen im Studienverlauf. Der Anteil der Studienteilnehmer in Remission veranschaulicht, wie sich die beiden Behandlungsoptionen im direkten Vergleich zu relevanten Zeitpunkten darstellen. Wie schnell bzw. nachhaltig eine Remission erreicht bzw. nach Erreichen aufrechterhalten wird, sind zwei weitere Fragestellungen, die für Patienten zuverlässige und relevante Wirksamkeitsindikatoren darstellen.

Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore (Verbesserung)

Operationalisierung

Die Änderung der patientenberichteten depressiven Symptomatik wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Der PHQ-9 wird in der

Studie ESCAPE-TRD zu Baseline und darauffolgend alle 2 Wochen sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Dabei wird eine Verbesserung und eine Verschlechterung des PHQ-9 um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: ≥ 5 Punkte) verwendet. Die Verbesserung/Verschlechterung wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht: (1) die Anteile der Studienteilnehmer die sich zu Woche 8 und 32 in Verbesserung/Verschlechterung befinden, (2) die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung und (3) die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung. Die Anteile der Studienteilnehmer in Verbesserung/Verschlechterung zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulicht die Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Verbesserung/Verschlechterung befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen, wobei jeweils erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Verbesserung/Verschlechterung erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert. Aufgrund der Eigenschaften einer Depression ist die Verbesserung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung die aussagekräftige Analyse. Im Hauptteil des Dossiers werden daher lediglich die Ergebnisse zur Verbesserung dargestellt. Die Ergebnisse zur Verschlechterung finden sich in Anhang 4-I.

Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments PHQ-9 durch den Studienteilnehmer sind zu Tag 1 und anschließend alle 2 Wochen sowie bei frühzeitigem Studienaustritt.

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung der depressiven Symptome ist ein relevantes Behandlungsziel bei Patienten mit einer TRD (8). Gemäß NVL können fremdberichtete Skalen, wie der PHQ-9, bei der Bestimmung der Behandlungsauswirkungen sowie bei der Bestimmung des Krankheitsverlaufes des Patienten herangezogen werden (8). Die durch die Symptomdomänen des PHQ-9 abgedeckten Aspekte einer depressiven Erkrankung sind für die Patienten von großer Bedeutung (8, 45). Hierauf begründet sich die Patientenrelevanz des Endpunktes.

Sheehan Disability Scale (SDS)

Die SDS ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung funktionaler Beeinträchtigungen und damit verbundener Behinderung. Die Erhebung erfolgt durch die Studienteilnehmer selbst und bezieht sich in der Regel auf die Erinnerung der zurückliegenden sieben Tage. Der Fragebogen bestimmt die Beeinträchtigung

- des Arbeits-/Schullebens,
- des Soziallebens,
- des Familienlebens/häusliche Tätigkeiten.

Die Bewertung des Schweregrades der Beeinträchtigung in den drei Lebensbereichen erfolgt auf einer Zehn-Punkteskalen (0=gar nicht beeinträchtigt, 1-3=geringfügig beeinträchtigt, 4-6=moderat beeinträchtigt, 7-9=merklich beeinträchtigt, 10=extrem beeinträchtigt). Höhere Score-Werte repräsentieren demnach eine schwerwiegendere Beeinträchtigung. Der maximale Gesamtscore beträgt 30 Punkte. Dieser wird nur berechnet, wenn zu allen drei Lebensbereichen Antworten vorliegen. Des Weiteren werden zur Bewertung die Anzahl verlorener Arbeits-/Schultage und die Anzahl Tage mit verringerter Produktivität erfasst und berücksichtigt (46, 47). Sollte zu einem der drei Lebensbereiche keine Antwort vorliegen, kann kein Gesamtscore ermittelt werden und der Fragebogen wird insgesamt als „nicht erhalten“ gewertet. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die arbeitslos sind der Fall. Das führt zu einer höheren Anzahl fehlender Werte und entsprechend einer geringeren Power der Analyse. Entsprechend wird für den SDS eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores).

Validität

Die SDS ist ein verlässliches Messinstrument und ist als Erhebungsinstrument zur Messung der funktionalen Beeinträchtigung validiert (16, 47-50). Der patientenberichtete Fragebogen wurde erfolgreich und häufig im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt, um die Veränderungen der funktionalen Beeinträchtigung bei Patienten mit einer MDD während der Behandlung mit verschiedenen pharmakologischen Therapien zu bewerten. Dabei wurde eine hohe Änderungssensitivität nachgewiesen (46, 47, 51-53). Im Vergleich zu anderen patientenberichteten Fragenbögen für funktionaler Beeinträchtigungen ist die SDS der am häufigsten berichtete standardisierte Bewertungsmaßstab in der Literatur (54).

Funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore (Verbesserung)

Operationalisierung

Die funktionale Dimension wird gemäß NVL unter dem Behandlungsziel Lebensqualität, Psychosoziale Aspekte, Aktivität und Teilhabe definiert als die Bewältigung von häuslichen und alltäglichen Aufgaben sowie von Stress und Verpflichtungen, die selbstständige und eigenverantwortliche Gestaltung des Alltags sowie die Wiederherstellung der beruflichen und psychosozialen Leistungsfähigkeit und Teilhabe (8).

Die Beurteilung der Veränderung bzw. Verbesserung/Verschlechterung funktionaler Beeinträchtigung unter der Therapie wird in der Studie ESCAPE-TRD operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des SDS durch den Studienteilnehmer sind zu Tag 1 und anschließend alle 4 Wochen sowie bei frühzeitigem Studienaustritt. Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Dabei wird eine Verbesserung und eine Verschlechterung des SDS um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: ≥ 5 Punkte) verwendet. Die Verbesserung/Verschlechterung wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht: (1) die Anteile der Studienteilnehmer die sich zu Woche 8 und 32 in Verbesserung/Verschlechterung befinden, (2) die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung und (3) die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung. Die Anteile der Studienteilnehmer in Verbesserung/Verschlechterung zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulicht die Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Verbesserung/Verschlechterung befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen, wobei jeweils erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Verbesserung/Verschlechterung erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert. Aufgrund der Eigenschaften einer Depression ist die Verbesserung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung die aussagekräftige Analyse. Im Hauptteil des Dossiers werden daher lediglich die Ergebnisse zur Verbesserung dargestellt. Die Ergebnisse zur Verschlechterung finden sich in Anhang 4-I.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung und Vermeidung von funktionaler Beeinträchtigung ist ein relevantes Behandlungsziel bei Patienten mit einer TRD. Die Wiederherstellung der beruflichen und psychosozialen Leistungsfähigkeit und Teilhabe ist Teil der allgemeinen Behandlungsziele bei depressiven Episoden (8). Der Erfolg der Behandlung einer depressiven Episode bemisst sich gemäß Leitlinien nicht nur an der depressiven Symptomatik, sondern auch am Effekt auf Lebensqualität, Funktionalität und Teilhabe. Die Erholung von einer Depression umfasst sowohl die Linderung der Symptome als auch die Verbesserung der Funktionsfähigkeit (8, 55). Viele der depressiven Patienten, die auf Therapien ansprechen, haben weiterhin residuale Symptome, wie schlechte Laune, Interessensverlust, kognitive Probleme, Energiemangel und Schlafprobleme. Dementsprechend ist das Ziel der Behandlung die Rückkehr zu einem Funktionsniveau, wie es vor der Erkrankung bestand. Diese unterstreicht die Wichtigkeit der Erhebung sowohl der funktionalen Ergebnisse als auch Symptomverbesserung bei der Bewertung der Wirksamkeit von Antidepressiva (49).

Die mit der SDS gemessene Veränderung der Beeinträchtigung ermöglicht Aussagen über die Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit sowie über den Gesundheitszustand und die Morbidität des Patienten und wurde bereits vom

IQWiG in Nutzenbewertungen zu Arzneimitteln in der Indikation Depression als eine adäquate und patientenrelevante Skala berücksichtigt (22, 56).

Funktionale Remission

Operationalisierung

Das Erreichen einer funktionalen Remission ist ein wichtiges Behandlungsziel, da es als Indikator für die allgemeine Erholung von einer Depression gilt. Ein valides und reliables Instrument zur Messung der funktionalen Remission ist die SDS; in der Literatur wird ein SDS Gesamtscore von 6 oder weniger Punkten als adäquat angenommen (49).

Eine funktionale Remission wird in der Studie ESCAPE-TRD definiert als das Erreichen eines SDS Gesamtscore von 6 oder weniger Punkten. Dies entspricht der Definition der funktionalen Remission in der Literatur (49).

Endpunkt/Messzeitpunkte

Die funktionale Remission wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht: (1) die Anteile der Studienteilnehmer, die sich zu Woche 8 und 32 in Remission befinden, (2) die Zeit bis zur erstmaligen Remission und (3) die Zeit bis zur dauerhaften Remission. Die Anteile der Studienteilnehmer in funktionaler Remission zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulicht die Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine funktionale Remission erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer funktionalen Remission befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften funktionalen Remission, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten in funktionaler Remission bleiben, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine funktionale Remission erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte funktionale Remission dokumentiert.

Patientenrelevanz

Als relevante Behandlungsziele bei Patienten mit einer TRD werden u. a. eine nachhaltige Verbesserung der depressiven Symptome, der funktionalen Beeinträchtigung sowie eine Verbesserung der Lebensqualität angesehen (8). Der Erfolg der Behandlung einer depressiven Episode bemisst sich gemäß Leitlinien nicht nur an der depressiven Symptomatik, sondern auch am Effekt auf Lebensqualität, Funktionalität und Teilhabe. Die Erholung von einer Depression umfasst sowohl die Linderung der Symptome als auch die Verbesserung der Funktionsfähigkeit (8, 55). Viele der depressiven Patienten, die auf Therapien ansprechen, haben weiterhin residuale Symptome wie schlechte Laune, Interessensverlust, kognitive Probleme, Energiemangel und Schlafprobleme. Dementsprechend ist das Ziel der Behandlung die Rückkehr zu einem Funktionsniveau, wie es vor der Erkrankung bestand. Diese unterstreicht die Wichtigkeit der Erhebung sowohl der funktionalen Ergebnisse als auch Symptomverbesserung bei der Bewertung der Wirksamkeit von Antidepressiva (49).

Die mit der SDS gemessene funktionale Remission ermöglicht Aussagen über die Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus einschließlich Arbeits- und Erwerbsfähigkeit sowie über den Gesundheitszustand und die Morbidität des Patienten und wurde bereits vom IQWiG in Nutzenbewertungen zu Arzneimitteln in der Indikation Depression als eine adäquate und patientenrelevante Skala berücksichtigt (22, 56). Das Erreichen einer funktionalen Remission durch eine antidepressive Behandlung ist insbesondere im Kontext einer TRD ein relevanter Meilenstein und ist dadurch in der zugrundeliegenden Population patientenrelevant.

EuroQoL-5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt: einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.

Validität

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weit verbreitet (57). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (58). Es liegen in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (59), unter anderem für Deutschland (60).

Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (Verbesserung)

Operationalisierung

Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Dabei wird eine Verbesserung und eine Verschlechterung des PHQ-9 um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: ≥ 15 Punkte) verwendet. Die Verbesserung/Verschlechterung wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht: (1) die Anteile der Studienteilnehmer die sich zu Woche 8 und 32 in Verbesserung/Verschlechterung befinden, (2) die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung und (3) die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung. Die Anteile der Studienteilnehmer in

Verbesserung/Verschlechterung zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulicht die Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Verbesserung/Verschlechterung befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen, wobei jeweils erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Verbesserung/Verschlechterung erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert. Aufgrund der Eigenschaften einer Depression ist die Verbesserung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung die aussagekräftige Analyse. Im Hauptteil des Dossiers werden daher lediglich die Ergebnisse zur Verbesserung dargestellt. Die Ergebnisse zur Verschlechterung finden sich in Anhang 4-I.

Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind Tag 1 und anschließend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS gilt als patientenrelevant, da diese die Auswirkungen einer Intervention auf den Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegelt. Die EQ-5D VAS wurde bereits in früheren Verfahren vom G-BA akzeptiert und hierbei der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet (31, 61).

Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ist ein standardisiertes, semi-strukturiertes Interview zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Das klinische Interview unterstützt so durch eine Reihe einfacher, klar formulierter Fragen die Bewertung des Suizidrisikos. Die elektronische C-SSRS (eC-SSRS) erfasst selbstberichtete C-SSRS-Daten anhand eines web-basierten Systems. In der Studie ESCAPE-TRD wird die interviewbasierte Anwendung eingesetzt.

Validität

Die C-SSRS wurde 2007 im Rahmen einer National Institute of Mental Health (NIMH)-geförderten Studie als Screening-Instrument für Jugendliche mit einem Suizidrisiko entwickelt. Mittlerweile ist die C-SSRS ein in klinischen Studien häufig eingesetztes Instrument, nicht zuletzt, weil die U. S. Food and Drug Administration (FDA) pharmazeutischen Unternehmen geraten hat, die C-SSRS zur Erfassung der Suizidalität in Studien mit Antidepressiva einzusetzen (62). Darüber hinaus hat sich die C-SSRS in mehreren Studien bei der Ermittlung des Suizidrisikos als zuverlässiges und valides Instrument mit adäquaten psychometrischen Eigenschaften erwiesen (63-65). Hinsichtlich der internen Konsistenz konnte in einer longitudinalen Kohortenstudie (62) mit 1.055 erwachsenen Patienten eine sehr hohe interne

Konsistenz beobachtet werden. Die Interrater Reliabilität der C-SSRS variierte je nach Kategorie zwischen κ=0,66 und κ=1 in einer Studie mit erwachsenen Patienten (N=88) (66). Zudem konnte in verschiedenen Untersuchungen eine Konvergenzvalidität nachgewiesen werden. So zeigte die C-SSRS eine Korrelation mit der Beck's Lethality Scale, der Columbia Suicide History Form (65), dem PHQ-9, der Beck Hopelessness Scale, der Beck Scale of Sucide Ideation und der Suicide Cognition Scale (62).

Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen mittels C-SSRS

Operationalisierung

Die C-SSRS-Kategorien werden mit binären Antwortmöglichkeiten (ja/nein) bewertet. Im Rahmen der Studie ESCAPE-TRD wurden die Kategorien gegenüber der eigentlichen Skala neu geordnet, um die Definitionen der zusammengesetzten und vergleichenden Endpunkte zu vereinfachen und die Darstellung klarer zu gestalten:

Tabelle 4-5: Übersicht über die verwendete Struktur der Kategorien der C-SSRS

Suizidgedanken	Kategorie 1	Wunsch, tot zu sein
	Kategorie 2	Unspezifische, aktive Suizidgedanken
	Kategorie 3	Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln
	Kategorie 4	Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan
	Kategorie 5	Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz
Suizidales Verhalten	Kategorie 6	Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten
	Kategorie 7	Abgebrochener Suizidversuch
	Kategorie 8	Unterbrochener Suizidversuch
	Kategorie 9	Tatsächlicher Suizidversuch (nicht-tödlich)
	Kategorie 10	Vollendeter Suizid
Abkürzungen: C-SSRS - Columbia Suicide Severity Rating Scale		

Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten ist ebenfalls ein Ergebnis des C-SSRS und wird im Abschnitt zum suizidalen Verhalten abgefragt (wenn auch nicht suizidbezogen). Dieses Item hat auch eine binäre Antwortmöglichkeit (ja/nein).

Zusammengesetzte Endpunkte, die auf den oben genannten Kategorien basieren, werden wie folgt definiert:

- Suizidgedanken: Eine „Ja"-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der fünf Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1-5) im C-SSRS.

- Suizidales Verhalten: Eine „Ja“-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der fünf Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6-10) im C-SSRS.

- Suizidgedanken oder suizidales Verhalten: Eine „Ja“-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der zehn Fragen zu Suizidgedanken und -verhalten (Kategorien 1-10) im C-SSRS.

Das daraus resultierende Ergebnis ist ein numerischer Wert, der sich aus den C-SSRS-Kategorien ergibt. Die Punktzahl wird bei jeder Beurteilung für jeden Studienteilnehmer erstellt. Bei einem Wert von 0 sind keine Suizidgedanken vorhanden. Die Häufigkeit der 11 Items (die 10 Kategorien und die Kategorie „Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten“) und die 3 zusammengesetzten Endpunkte werden als Häufigkeitsverteilungen beim Screening und/oder zu Beginn der Studie (kombiniert) und bei einer der Bewertungen während der Behandlung (schlechtester Wert während der Behandlung) zusammengefasst. Basierend auf dem Gesamtscore ergeben sich die folgenden drei Kategorien:

- Keine Suizidgedanken und kein suizidales Verhalten (0)

- Suizidgedanken (1 - 5)

- Suizidales Verhalten (6 - 10)

Die Verschiebungen vom Screening-/Basiswert zur maximalen Kategorie während der Behandlung werden als Häufigkeitsverteilungen zusammengefasst.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Die Erhebungszeitpunkte in der Studie ESCAPE-TRD sind wie folgt:

Akutphase:

- Screeningperiode: 1-2 Wochen vor Baseline Visite

- Tag 1

- Woche 1, 2, 3, 4 und 8

Erhaltungsphase:

- Woche 12, 16, 20, 24, 28, 32

- Follow-up Phase (Abbruch der Studienintervention vor Woche 32): Alle 4 Wochen

- Bei der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch

- Safety-Follow-up-Visite: 2 Wochen nach der letzten Gabe

Wenn frühe Anzeichen von Suizidgedanken festgestellt werden, soll die C-SSRS häufiger als zu den im Zeitplan aufgeführten Zeitpunkten nach Ermessen des Studienarztes durchgeführt werden. In der Screeningperiode kommt die Baseline-Screening Version zum Einsatz. Zu allen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten zur Beurteilung interventionsbedingter Suizidgedanken und interventionsbedingtem Suizidverhalten wird die Version seit der letzten Visite verwendet.

Patientenrelevanz

Suizidgedanken und suizidales Verhalten stellen patientenrelevante Endpunkte der Kategorie „Morbidität“ dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Quality of Life in Depression Scale (QLDS)

Die Quality of Life in Depression Scale (QLDS) ist ein krankheitsspezifisches patientenberichtetes Instrument, das entwickelt wurde, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Depressionen zu messen. Die QLDS umfasst 34 Items, die mit ja/nein oder wahr/nicht wahr beantwortet werden. Der Gesamtscore der QLDS kann zwischen 0 (gute Lebensqualität) und 34 (sehr schlechte Lebensqualität) liegen. Höhere Werte spiegeln dementsprechend eine niedrigere Lebensqualität wider (67).

Validität

Die QLDS wurde im Rahmen eines britisch-niederländischen Forschungsprojektes parallel in zwei Sprachversionen (englisch und niederländisch) entwickelt. So war es möglich, die QLDS bereits während der Entwicklung sprachlich und kulturell zu adaptieren (68). Zu Beginn wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es folgten qualitative Interviews mit depressiven und vormals depressiven Personen. Aus den Interviews wurden 426 Aussagen aufgenommen, von denen 41 als geeignete Aussagen (sowohl im Vereinigten Königreich (UK) als auch in den Niederlanden (NL)) bewertet wurden. Die Aussagen wurden (soweit möglich) im originalen Wortlaut des Befragten beibehalten. Die verbliebenen Items wurden an einer Kohorte von 35 Patienten bei 5 Fachärzten untersucht. Daraufhin wurden 6 Aussagen entfernt und die restlichen 35 Aussagen wurden wiederum an 20 Patienten getestet. Eine weitere Aussage wurde entfernt, da diese nicht adaptierbar in andere europäische Sprachen war (67).

Die psychometrischen Eigenschaften der finalen Version der QLDS mit 34 Items wurde umfassend untersucht. Dabei zeigte die QLDS eine hohe Test-Retest Reliabilität bei Patienten mit einer stabilen Depression mit einer Korrelation von 0,94 in UK (n=37) und 0,87 in den NL (n=33). Die interne Konsistenz ist ebenfalls hoch mit einem Cronbachs Alpha von 0,95 in UK und 0,92 in NL. Da der Fragebogen in Zusammenarbeit mit Patienten entwickelt wurde und während der Entwicklung immer wieder Validierungen an Patienten vorgenommen wurden, kann davon ausgegangen werden, dass der Inhalt des Instruments relevant für die Befragten und entsprechend einfach auszufüllen war (68, 69). Zur Überprüfung der Konstruktvalidität wurde in UK die Korrelation mit dem General Well-Being Index (GWBI), einem Messinstrument für subjektives und psychologisches Wohlbefinden, getestet, welches auch

bereits bei depressiven Patienten angewandt wurde. In NL wurde die Konstruktvalidität zwischen dem QLDS und dem psychologischen Abschnitt des Sickness Impact Profiles (PS-SIP) gemessen, da in NL weniger validierte Instrumente verfügbar waren. Es wurde eine hohe Korrelation zwischen dem QLDS und dem GWBI von 0,79 in UK (n=65) und von 0,71 zwischen dem QLDS und dem PS-SIP in NL festgestellt (68, 69). Die QLDS ist in diversen Sprachen validiert und verfügbar, so auch in deutscher Version (69).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels QLDS Gesamtscore (Verbesserung)

Operationalisierung

Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Dabei wird eine Verbesserung und eine Verschlechterung der QLDS um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: ≥ 6 Punkte) verwendet. Die Verbesserung/Verschlechterung wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht: (1) die Anteile der Studienteilnehmer die sich zu Woche 8 und 32 in Verbesserung/Verschlechterung befinden, (2) die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung und (3) die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung. Die Anteile der Studienteilnehmer in Verbesserung/Verschlechterung zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulicht die Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Verbesserung/Verschlechterung befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen, wobei jeweils erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Verbesserung/Verschlechterung erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments QLDS durch den Studienteilnehmer sind Tag 1 und anschließend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt. Aufgrund der Eigenschaften einer Depression ist die Verbesserung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung die aussagekräftige Analyse. Im Hauptteil des Dossiers werden daher lediglich die Ergebnisse zur Verbesserung dargestellt. Die Ergebnisse zur Verschlechterung finden sich in Anhang 4-I.

Patientenrelevanz

Die QLDS bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ab. Die Inhalte der QLDS wurden aus Interviews mit Patienten hergeleitet und die Aussagen drücken dementsprechend ihre Interessen aus und sind weitestgehend den Ausdrucksweisen der Patienten angepasst (69). Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der QLDS ist per se patientenrelevant. Auch das IQWiG hat bereits in seinem Bericht zu SNRI bei Patienten

mit Depressionen die QLDS zur Ableitung eines Nutzens herangezogen und diese als reliabel und valide bewertet, da die QLDS ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Depression darstellt (22).

36-Item Short Form Survey (SF-36)

Der SF-36 ist ein indikationsunabhängiger patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Studie ESCAPE-TRD wurde der Short Form Health 36 Version 2 (SF-36v2) Fragebogen verwendet. Er umfasst 36 Fragen zu acht Domänen, welche sich in psychische Gesundheit (MCS) und körperliche Gesundheit (Physical Component Score [PCS]) gliedern lassen:

- MCS:
  - Emotionale Rollenfunktion
  - Psychisches Wohlbefinden
  - Soziale Funktionsfähigkeit
  - Vitalität
- PCS:
  - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
  - Körperliche Funktionsfähigkeit
  - Körperliche Rollenfunktion
  - Körperlicher Schmerz

Der SF-36v2 folgt einer normierten Bewertungssystematik, die seitens des Entwicklers bereitgestellt wird. Die Beurteilung erfolgt je Domäne auf einer Skala von 0 (schlechteste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität) bis 100 (beste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die zusammenfassenden Komponenten-Scores werden aus einer populationsnormierten T-Score-Metrik mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 abgeleitet (70). Insgesamt umfassen MCS und PCS jeweils eine Skalenspannweite von 0 bis 100.

Validität

Der SF-36v2 ist ein standardisierter Fragebogen, welcher eine hohe interne und externe Validität aufweist. Der SF-36v2 gehört zu den am weitesten verbreiteten Instrumenten zur Messung der generellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien, und gilt als etabliertes und validiertes Instrument zur Erhebung der generischen Lebensqualität, das für

den Einsatz in zahlreichen Ländern und Indikationen validiert wurde und in den entsprechenden Sprachen verfügbar ist (71-73).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Verbesserung)

Operationalisierung

Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.

Endpunkt/Messzeitpunkte

Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des SF-36v2 durch den Studienteilnehmer sind Tag 1 und anschließend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt. Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Basierend auf den Normen der 2009 US-Population (74) wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung im SF-36v2 um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite berechnet. Für eine klinisch bedeutsame Veränderung ergibt sich rechnerisch ein Schwellenwert für Verbesserung und Verschlechterung um $\geq 9{,}6$ Punkte für MCS und $\geq 9{,}4$ Punkte für PCS. Die Verbesserung/Verschlechterung wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht. Zum einen (1) die Anteile der Studienteilnehmer die sich zu Woche 8 und 32 in Verbesserung/Verschlechterung befinden, (2) die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung und (3) die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung. Die Anteile der Studienteilnehmer in Verbesserung/Verschlechterung zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulicht die Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung untersucht zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Verbesserung/Verschlechterung befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen, wobei jeweils erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Verbesserung/Verschlechterung erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert. Aufgrund der Eigenschaften einer Depression ist die Verbesserung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung die aussagekräftige Analyse. Im Hauptteil des Dossiers werden daher lediglich die Ergebnisse zur Verbesserung dargestellt. Die Ergebnisse zur Verschlechterung finden sich in Anhang 4-I.

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wird anhand des SF-36v2 adäquat operationalisiert und ist entsprechend §2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten. In der Vergangenheit wurde der SF-36 vom G-BA in vielen Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen (75, 76).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse (UE) werden in der Studie ESCAPE-TRD gemäß International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) definiert als jegliches unvorhergesehene medizinische Ereignis, das einem Studienteilnehmer widerfährt, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein UE kann daher jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines anormalen Befunds), Symptom oder Krankheit sein, das/die in zeitlicher Verbindung mit der Verwendung eines Arzneimittels (Prüfpräparat oder Nicht-Prüfpräparat) steht. Ein unerwünschtes Ereignis muss nicht zwingend einen Kausalzusammenhang mit der Behandlung haben. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) nach Systemorganklassen (System Organ Class, [SOC]) und bevorzugten Begriffen (Preferred Term, [PT]). Im Laufe der Studie wurden verschiedene MedDRA-Versionen verwendet: Die ursprünglich verwendete Version war MedDRA 23.0, gefolgt von MedDRA 23.1, MedDRA 24.0, MedDRA 24.1 und MedDRA 25.0. Die Änderung der MedDRA-Version hat keine Auswirkungen auf die Erfassung oder Auswertung der unerwünschten Ereignisse, da die Änderung lediglich einige MedDRA-Pfade betraf. Für eine einheitliche Darstellung der Ergebnisse wurden unerwünschte Ereignisse, die mit MedDRA 23.0, 24.0 oder 24.1 kodiert wurden, in MedDRA 25.0 umkodiert. Alle UE werden ab dem Zeitpunkt erfasst, ab dem eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt, bis zur Beendigung der letzten studienbezogenen Prozedur des Studienteilnehmers (inkl. dem zweiwöchigen Sicherheits-Follow-up). Auf der Ebene der SOC und/oder PT im Bericht wird ein UE eines Studienteilnehmers einmal gezählt, wenn ein oder mehrere Ereignisse aufgezeichnet werden. Die Gesamtraten der UE werden für die Akutphase (Woche 1 bis Woche 8) und den Gesamtstudienzeitraum (Woche 1 bis Woche 32) dargestellt, als:

- Jegliche UE - Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad) (nur ergänzend dargestellt)
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE, die zum Tod führen

Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte verwendet:

- Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Studienteilnehmern UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmern in einem Studienarm aufgetreten sind.

- Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Studienteilnehmer UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind.

- UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Schwellenwert

Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend des MedDRA in der Version 25.0 aus englischer Sprache in deutsche Sprache übersetzt. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das relative Risiko signifikant ist (p-Wert <0,05).

UE von besonderem Interesse wurden in der Studie ESCAPE-TRD präspezifiziert. Die UE von besonderem Interesse beruhen auf einer Zusammenstellung an PTs, welche das durch das UE von besonderem Interesse definierte Ereignis widerspiegeln (77). Die Zuordnung der jeweiligen PTs zu den UE von speziellem Interesse findet sich in 0.

- Sedierung

- Dissoziation

- Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität

- Vermutetes Missbrauchspotenzial

- Zystitis

- Beeinträchtigung der Leber

Die Darstellung erfolgt jeweils für:

- Jegliche UE - Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad)

- Schwerwiegende UE

- UE, die zum Therapieabbruch führen

Die Ergebnisse werden zu Woche 8 und Woche 32 berichtet.

Nachfolgend werden in den Tabellen zu den Sicherheitsdaten die Effektschätzer relatives Risiko (RR)/ Odds Ratio (OR)/ Risikodifferenz (RD) dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Verträglichkeitsendpunkte auf Basis des relativen Risikos. Ergebnisse mit einem signifikanten p-Wert des RR (<0,05) werden herangezogen. SOC und PT, bei denen in einem der Behandlungsarme kein Ereignis aufgetreten ist und deshalb kein RR berechnet werden kann, werden in der tabellarischen Darstellung mit Not available (NA) angegeben.

Patientenrelevanz

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung der UE ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Die UE können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann. Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (78) patientenrelevant.

4.2.5.2.3 Analysepopulationen

Für die Studie ESCAPE-TRD werden die Analysen der betrachteten Ergebnisse an den folgenden Analyse-Populationen (Analyse Sets) durchgeführt:

- Intention to treat (ITT) Population:
  definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.

- Safety-Population (Safety Analysis Set):
  definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens einmal eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die Auswertungen zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Die Auswertungen zur Sicherheit und Verträglichkeit erfolgen auf Basis der Safety-Population.

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

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

Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie ESCAPE-TRD sind das Alter (18 bis einschließlich 64 Jahre, 65 bis einschließlich 74 Jahre) und die Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (2, 3 oder mehr).

Die binären Auswertungen der patienten- und arztberichteten Endpunkte werden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat, durchgeführt. OR, RR, RD sowie 95%-KI und p-Werte werden angegeben. Analysen über die Zeit bis zum Ereignis/Verbesserung/Verschlechterung werden mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit der Behandlung als einziger Kovariable und den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat, berechnet. Hazard Ratio sowie 95%-KI und p-Werte werden angegeben. Kaplan-Meier-Kurven

werden dargestellt. Wenn bei einem Studienteilnehmer kein Ereignis auftrat, erfolgte bei den Ereigniszeitanalysen eine Zensierung zum Zeitpunkt des Studienabbruchs, falls der Studienteilnehmer die Studie abgebrochen hat. Ansonsten wurde zum Zeitpunkt der Komplettierung der Studie durch den Studienteilnehmer zensiert.

Fehlende Werte für Patienten, die die Studienintervention abbrechen, werden in den binären Auswertungen und den Analysen über die Zeit bis zum Ereignis/Verbesserung/Verschlechterung mittels Non Responder Imputation (NRI) imputiert. Fehlende Werte für Patienten, für die eine Visite fehlt oder für die ein Messpunkt während einer Visite fehlt, die aber weiterhin in der Studie verbleiben, werden mittels Last Observation Carried Forward (LOCF) imputiert. Für den Endpunkt potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS wird eine Observed Case Auswertung angewendet und Patienten mit fehlenden Werten aus der Analyse ausgeschlossen.

Für die patientenberichteten Endpunkte werden die Verlaufswerte deskriptiv und grafisch dargestellt. Es wird der Mittelwert und die Standardabweichung präsentiert. Es wird dabei keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

Für die Veränderung von arztberichteten Endpunkten gegenüber Baseline (MADRS, CGI-C) wird die Mittelwertdifferenz aus der Auswertung über ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) dargestellt. Für den Endpunkt CGI-C wird die Veränderung als Mittelwertdifferenz aus dem MMRM-Modell ausgewertet, da bei diesem Instrument keine Erhebung zur Baseline stattfindet. Das MMRM-Modell enthält den Baseline-Wert jeweils als Kovariable (außer für den CGI-C) und die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren, Studienvisiten sowie Studienvisiten je Studienintervention als feste Effekte. Es werden Differenzen der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (LSMD), 95%-KI und p-Wert berechnet. Außerdem wird die Effektgröße mittels Hedges‘ g basierend auf den Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen für die mittlere Veränderung gegenüber Baseline angegeben

Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels stratifizierter CMH-Methode berechnet. Es wird keine Imputation vorgenommen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Die SDS ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung funktionaler Beeinträchtigungen und damit verbundener Behinderung. Die Bewertung des Schweregrades der Beeinträchtigung erfolgt in drei Lebensbereichen (Arbeits-/Schulleben; Sozialleben; Familienleben/häusliche Tätigkeiten). Der maximale Gesamtscore kann nur berechnet werden, wenn zu allen drei Lebensbereichen Antworten vorliegen. Sollte zu einem der drei Lebensbereiche keine Antwort vorliegen, kann kein Gesamtscore ermittelt werden und der Fragebogen wird insgesamt als „nicht erhalten“ gewertet. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die arbeitslos sind, der Fall. Das führt zu einer höheren Anzahl fehlender Werte und entsprechend einer geringeren Power der Analyse. Entsprechend wird für den SDS eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores) (16). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse inklusive der zugehörigen Rücklaufquoten werden in Anhang 4-I präsentiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für alle prädefinierten und für weitere post hoc definierte Subgruppenanalysen werden Interaktionstests durchgeführt, um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt zu überprüfen. Die Ergebnisse der Studien werden hinsichtlich potenzieller Subgruppenunterschiede untersucht. Es werden die folgenden Subgruppen dargestellt:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

- Alter (18-64 Jahre; 65-74 Jahre)
- Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (2; 3 oder mehr)
- Krankheitsschwere zu Baseline gemäß MADRS Gesamtscore (moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]; schwer [MADRS >34 zu Baseline]
- Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD (SSRI; SNRI)
- Geografische Region (Europa, Asien-Pazifik, Amerika, Afrika)

Die Subgruppenanalysen werden für die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte durchgeführt.

Effektunterschiede zwischen Subgruppenkategorien werden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests werden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der dem Behandlungsarm und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt. Der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem type III sums of squares-Test wird als Interaktion-p-Wert verwendet. Für binär operationalisierte Endpunkte wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet, das Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable enthält. Bei Ereigniszeitanalysen wird entsprechend ein Cox Regressionsmodell und bei kontinuierlichen Variablen ein MMRM Modell verwendet.

Wenn ein signifikanter Interaktionstest (p Wert <0,05) vorliegt, werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen entsprechen den vom G-BA vorgegebenen Faktoren, die bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studien nicht auf die Subgruppenanalysen gepowert sind und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind zudem die zum Teil kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
TRD2001	ja	ja	abgeschlossen	max. 7 Wochen • *Screeningphase:* bis zu 2 Wochen • *doppelblinde Behandlungsphase:* 7 Tage • *Post-Behandlungs-phase:* 4 Wochen *inkl. optionaler offener Phase von* 2 Wochen • *Follow-up Phase:* 2 Wochen	Prüfintervention Esketamin 0,40 mg/kg i. v. Esketamin 0,20 mg/kg i. v. Vergleichsinter-vention Placebo (Infusion) i. v.
TRD2002	ja	ja	abgeschlossen	• *Screeningphase:* bis zu 4 Wochen • *doppelblinde Behandlungsphase:* 2 Wochen • *optionale offene Phase:* 2 Wochen • *Follow-up Phase:* 3 Wochen	Prüfintervention Ketamin (Infusion) 0,50 mg/kg i. v. Vergleichsinter-vention Placebo (Infusion) i. v.

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**

TRD2003	ja	ja	abgeschlossen	Panel A:
				14 bis 23 Wochen
				Panel B:
				14 bis 16 Wochen
				• *Screeningphase:* bis zu 4 Wochen
				• *doppelblinde Behandlungsphase:* 2 Wochen
				• *optionale offene Phase:*
				  • *Panel A (Tag 15, 18, 22, 25, 32, 39, 46, 60, 74)*
				  • *Panel B (Tag 15, 18,* 22, 25)
				• *Follow-up Phase:* 8 Wochen
					Panel A:
					<u>Prüfintervention</u>
					Esketamin 28 mg i. n.
					Esketamin 56 mg i. n.
					Esketamin 84 mg i. n.
					<u>Vergleichsinter-vention</u>
					Placebo i. n.
					
					Panel B:
					<u>Prüfintervention</u>
					Esketamin 14 mg i. n.
					Esketamin 56 mg i. n.
					<u>Vergleichsinter-vention</u>
					Placebo i. n.

TRD2005	ja[a]	ja	abgeschlossen	• *offene prospektive Lead-in-Phase:* 6 Wochen • *doppelblinde Induktionsphase:* 4 Wochen	<u>Prüfintervention</u> Esketamin 28 mg i. n. Esketamin 56 mg i. n. Esketamin 84 mg i. n <u>Vergleichsinter-vention</u> Placebo i. n.
TRD3001	ja	ja	abgeschlossen	11 Wochen (für Studienteilnehmer, die in die Studie TRD3003 übergegangen sind) bis 35 Wochen (für Studienteilnehmer, die die 24-wöchige Follow-up-Phase beendet haben) • *Screening/prospektive Beobachtungsphase:* 4 Wochen plus optionale Aus-schleichphase (für die aktuelle AD-Behandlung) von bis zu 3 Wochen	<u>Prüfintervention</u> Esketamin 56 mg i. n. + neu initiiertes orales AD Esketamin 84 mg i. n. + neu initiiertes orales AD <u>Vergleichsinter-vention</u> Placebo i. n. + neu initiiertes orales AD

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
				• *doppelblinde Induktionsphase:* 4 Wochen • *Follow-up Phase:* 24 Wochen oder Übergang in die Studie TRD3003	
TRD3002	ja	ja	abgeschlossen	11 Wochen (für Studienteilnehmer, die in die Studie TRD3003 übergangen sind) bis 35 Wochen (für Studienteilnehmer, die die 24-wöchige Follow-up Phase beendet haben) • *Screening/prospektive Beobachtungsphase:* 4 Wochen plus optionale Ausschleichphase (für die aktuelle AD-Behandlung) von bis zu 3 Wochen • *doppelblinde Induktionsphase:* 4 Wochen • *Follow-up Phase:* 24 Wochen oder Übergang in die Studie TRD3003	<u>Prüfintervention</u> Esketamin i. n. in flexibler Dosierung (56 mg oder 84 mg) + neu initiiertes orales AD <u>Vergleichsintervention</u> Placebo i. n. + neu initiiertes orales AD
TRD3003	ja	ja	abgeschlossen	Ereignisgesteuerte Studie, variable maximale Studiendauer (bis zu 5 Phasen für „direct entry"-Studienteilnehmer, bis zu 3 Phasen für „transferred entry"-Studienteilnehmer) • Screening/prospektive Beobachtungsphase: 4 Wochen plus optionale Ausschleichphase (für die aktuelle AD-Behandlung) von bis zu 3 Wochen	<u>Prüfintervention</u> Esketamin i. n. in flexibler Dosierung (56 mg oder 84 mg) neu initiiertes orales AD <u>Vergleichsintervention</u> Placebo i. n. + neu initiiertes orales AD

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
				• *offene Induktionsphase:* 4 Wochen • *Optimierungsphase (offen für „direct entry“ Studienteilnehmer und doppelblind für „transferred entry“-Studienteilnehmer):* 12 Wochen • *Erhaltungsphase:* variable Dauer • *Follow-up Phase:* 2 Wochen	
TRD3005	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen bis 11 Wochen (für Studienteilnehmer, die in die Studie TRD3004 übergehen) oder 13 Wochen (für Studienteilnehmer, die die Follow-up Phase beenden) • *Screening/prospektive Beobachtungsphase:* 4 Wochen plus optionale Ausschleichphase (für die aktuelle AD-Behandlung) von bis zu 3 Wochen • *Doppelblinde Induktionsphase:* 4 Wochen • *Follow-up Phase:* 2 Wochen oder Übergang in die Studie TRD3004	Prüfintervention Esketamin i. n. in flexibler Dosierung (28 mg, 56 mg oder 84 mg) + neu initiiertes orales AD Vergleichsintervention Placebo i. n. + neu initiiertes orales AD
TRD3006	ja[b]	ja	abgeschlossen	Bis zu 19 Wochen (für Studienteilnehmer, die die 8 Wochen Follow-up Phase beenden) • *Screening/prospektive Beobachtungsphase:* 4 Wochen plus optionale Ausschleichphase (für die aktuelle AD-	Prüfintervention Esketamin i. n. in flexibler Dosierung (56 mg oder 84 mg) + neu initiiertes orales AD Vergleichsintervention

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
				Behandlung) von bis zu 3 Wochen • *doppelblinde Induktionsphase:* 4 Wochen • *Follow-up-Phase:* 8 Wochen oder bis zum Rückfall	Placebo i. n. + orales AD

TRD3011	nein	ja	abgebrochen	bis zu 36 Wochen
				• *Screeningphase:*
				  • 2 Wochen
				  • mit möglicher Extension von bis zu 4 Wochen
				• *Induktionsphase:* 4 Wochen
				• *Erhaltungsphase:* 4 Wochen
				• *Erhaltungsphase mit flexibler Häufigkeit:* 24 Wochen
				• *Follow-up Phase:* 2 Wochen
					<u>Prüfintervention</u>
					Esketamin i. n. in flexibler Dosierung (28 mg (im Falle von Studienteilnehmern ≥ 65 Jahren), 56 mg oder 84 mg) + orales AD
					<u>Vergleichsinter-vention</u>
					Placebo i. n. + orales AD

TRD3013	nein	ja	abgeschlossen	ca. 36 Wochen • *Screeningphase:* bis zu 14 Wochen • *Akutphase:* 8 Wochen • *Erhaltungsphase*: 24 Wochen • *Follow-up Phase*: 2 Wochen	<u>Prüfintervention</u> Esketamin i. n. in flexibler Dosierung (28 mg (im Falle von Studienteilnehmern ≥ 65 Jahren), 56 mg oder 84 mg) + orales AD <u>Vergleichsinter-vention</u> Quetiapin XR (Uptitration von 50 mg/Tag) + orales AD
TRD4005	nein	ja	laufend	max. 24 Wochen • *Screeningphase:* bis zu 7 Wochen • *doppelblinde Behandlungsphase:* 4 Wochen • *offene Behandlungs-/Beobachtungsphase:* bis zu 3 Monate	<u>Doppelblinde Behandlungsphase:</u> *Prüfintervention* Esketamin i. n. 56 mg oder 84 mg *Vergleichsinter-vention* Placebo i. n.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen /abgebrochen /laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				• *Follow-up Phase:* 2 Wochen	<u>offene Behandlungs-/Beobachtungs-phase:</u> *Prüfintervention* Esketamin i. n. in flexibler Dosierung (56 mg oder 84 mg) Standard of Care (SOC)
TRD4010	nein	ja	laufend	Max. 2 Jahre oder wenn Esketamin kommerziell verfügbar ist • *Follow-up Phase:* 2 Wochen	<u>Prüfintervention:</u> Esketamin i. n. in flexibler Dosierung (28 mg (im Falle von Studienteilnehmern ≥ 65 Jahren), 56 mg oder 84 mg) + orales AD

a: Nicht zur Zulassung bei der EMA eingereicht. Zur Unterstützung der Anforderungen der japanischen Aufsichtsbehörde für die Registrierung von intranasalem Esketamin zur Behandlung von TRD.

b: Nicht zur Zulassung bei der EMA eingereicht. Zur Unterstützung der Anforderungen der chinesischen Aufsichtsbehörde für die Registrierung von intranasalem Esketamin zur Behandlung von TRD.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum/antidepressiv; ca.: circa; EMA: European Medicines Agency; ggf: gegebenenfalls; i. n.: intranasal; inkl.: inklusive; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class nach MedDRA; TRD: Therapieresistente Major Depression; XR: Extended Release

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-6 entspricht dem Stand vom 19.12.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TRD2001	Esketamin wurde nicht zulassungskonform verabreicht.
TRD2002	Esketamin wurde nicht zulassungskonform verabreicht.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TRD2003	Esketamin wurde nicht zulassungskonform verabreicht.
TRD2005	Esketamin wurde nicht zulassungskonform verabreicht.
TRD3001	Esketamin wurde nicht zulassungskonform verabreicht.
TRD3002	Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt. Behandlungsdauer nicht ausreichend.
TRD3003	Kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Intervention und Kontrollgruppe vorbehandelt mit Esketamin.
TRD3005	Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt. Behandlungsdauer nicht ausreichend.
TRD3006	Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt. Behandlungsdauer nicht ausreichend.
TRD3011	Abgebrochene Studie; es liegen keine Ergebnisse vor.
TRD4005	Laufende Studie; es liegen keine Ergebnisse vor.
TRD4010	Laufende Studie; es liegen keine Ergebnisse vor.
Abkürzung: RCT: Randomized Controlled Trial	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

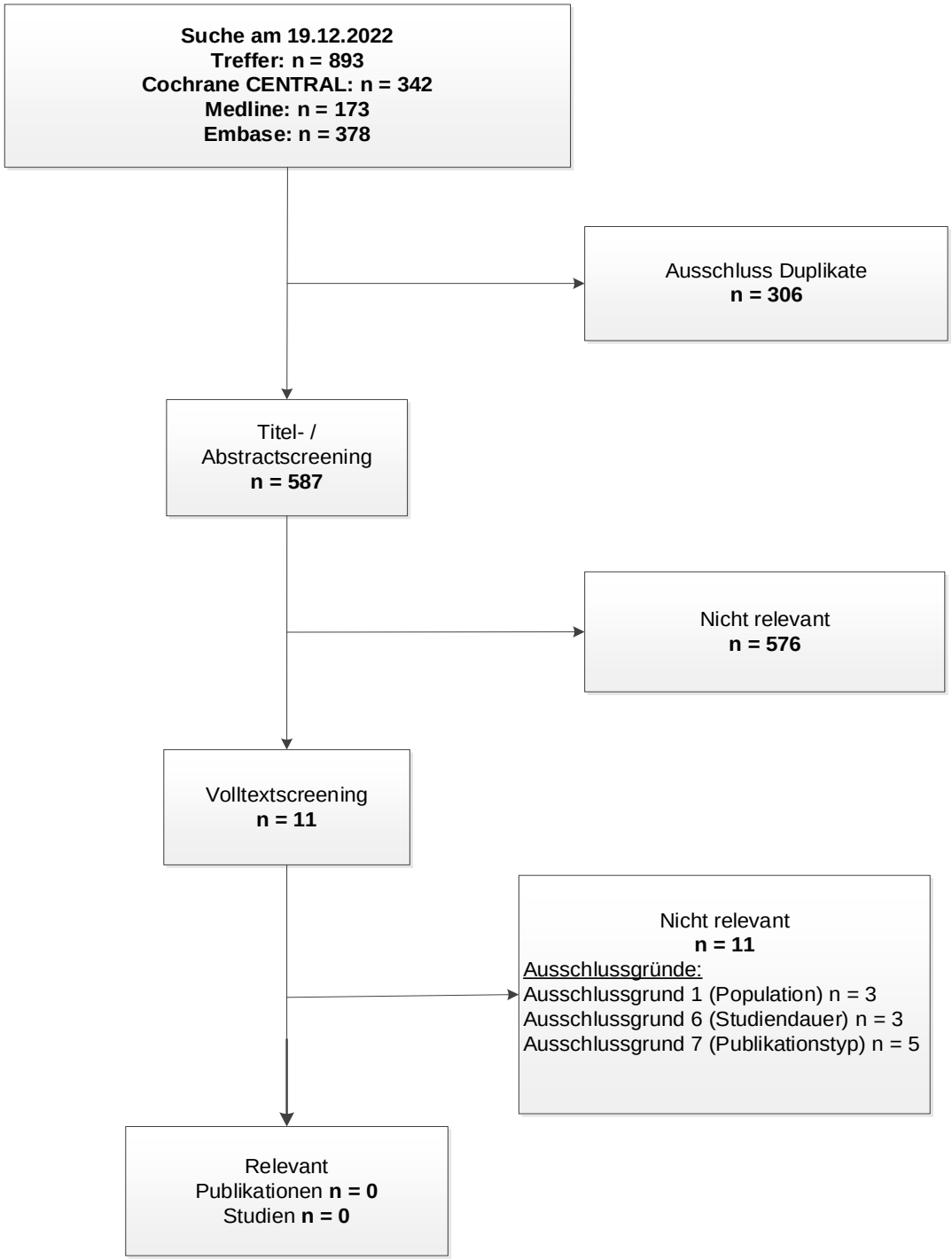


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 19.12.2022 erzielt insgesamt 893 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=306) werden Titel und Abstract der verbleibenden 587 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Auf Titel-/Abstract-Ebene werden 576 Publikationen ausgeschlossen. Die Volltexte von 11 Publikationen

werden geprüft, von denen keine als bezüglich aller Einschlusskriterien als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen werden.

Eine Vollpublikation mit Ergebnissen der Studie ESCAPE-TRD ist für Mitte des Jahres 2023 geplant.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
ESCAPE-TRD	ct.gov: NCT04338321 (79) EU-CTR: EudraCT 2019-002992-33 (80) WHO ICTRP: NCT04338321 (81)	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-8 entsprechen dem Stand vom 19.12.2022.

Die Einträge zu ESCAPE-TRD oder zu Esketamin in der Studienregisterdatenbank AMIce (vormals AMIS, https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml) oder auf dem Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) enthalten keine relevanten Ergebnisberichte (Suchdatum: 23.02.2023).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
ESCAPE-TRD	Dossier, Modul 1 und Modul 4 A (Vorgangsnummer 2021-03-01-D-658) (82, 83) IQWiG Nutzenbewertung (A21-24) (84) G-BA Beschluss, geltende Fassung (85) (Vorgangsnummer 2021-03-01-D-658), 7. Dezember 2021 Tragende Gründe zum Beschluss (Vorgangsnummer 2021-03-01-D-658), 17. November 2022 (6)	ja	nein	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Internetseite des G-BA wurde am 23.02.2023 durchsucht.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponsert e Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht e (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ESCAP E-TRD	nein	ja	nein	ja (86)	ja (79-81)	ja (6, 82-85)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsertе Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ESCAPE-TRD	Randomisiert, parallel, offen, aktivkontrolliert, MADRS-Auswerter-verblindet, multizentrisch, Phase IIIb	Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit AD nicht angesprochen haben	Interventionsarm (N= 336) Kontrollarm (N= 340)	**Screeningphase:** bis zu 2 Wochen **Akutphase:** 8 Wochen **Erhaltungsphase:** 24 Wochen **Follow-up-Phase:** 2 Wochen	**Studienzentren:** Argentinien (8) Belgien (4) Brasilien (5) Bulgarien (6) Deutschland (19) Dänemark (1) Finnland (1) Griechenland (6) Israel (2) Kasachstan (3) Malaysia (4) Niederlande (1) Norwegen (1) Polen (10) Portugal (4) Schweden (5) Südafrika (2) Südkorea (4) Taiwan (9) Tschechische Republik (8) Türkei (8) Ungarn (6)	**Primärer Endpunkt:** • Remission zu Woche 8 gemäß MADRS (MADRS Gesamtscore ≤ 10) **Key Sekundärer Endpunkt:** • Rückfallfrei nach Remission: Remission zu Woche 8 gemäß MADRS (MADRS Gesamtscore ≤ 10) ohne Rückfall bis Woche 32 **Für die Nutzenbewertung relevante Endpunkte:** • Remission zu Woche 8 gemäß MADRS (MADRS Gesamtscore ≤ 12) • Rückfallfrei nach Remission: Remission zu Woche 8 gemäß MADRS (MADRS Gesamtscore ≤ 12) ohne Rückfall bis Woche 32 • Remission gemäß MADRS (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) • Ansprechen gemäß MADRS (≥ 50 % Verbesserung im MADRS Gesamtscore oder MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) • Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					Vereinigte Arabische Emirate (1) Österreich (3) **Studienzeitraum** 21.08.2020 – 15.07.2022	Gesamtscore • Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Itemscore • Schweregrad der depressiven Erkrankung gemäß CGI-S Score • Remission gemäß CGI-S Score CGI-S Score ≤ 2) • Ansprechen gemäß CGI-S Score (Verbesserung im CGI-S Score um ≥ 2 oder auf ≤ 3 Punkte) • Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten gemäß CGI-C Score • Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore • Funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore • Funktionale Remission gemäß SDS Gesamtscore (SDS Score ≤ 6) • Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS • Klinisch relevante Verbesserung und Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS • Potenzielle suizidale Gedanken und

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Verhaltensweisen gemäß C-SSRS • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS Gesamtscore • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 Domänenscore • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 Summenscore • Sicherheit und Verträglichkeit

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 item; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36: 36-Item Short Form Survey

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventionsarm (ESK + aktuelle SSRI/SNRI)	Kontrollarm (Aktuelle SSRI/SNRI augmentiert mit Quetiapin XR)	Erlaubte und verbotene Begleittherapien vor und während der Studie
ESCAPE-TRD	***Esketamin*** *Tag 1* i. n. 56 mg (für Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren) oder i. n. 28 mg (für Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren und für Erwachsene Patienten japanischer Abstammung) *Woche 1-4* 2 × wöchentlich i. n. 28 mg, 56 mg oder 84 mg *Woche 5-8* 1 × wöchentlich i. n. 28 mg, 56 mg oder 84 mg *Woche 9 -32* 1 × oder 2 × wöchentlich i. n. 28 mg, 56 mg oder 84 mg + ***Fortführung der aktuellen SSRI/SNRI Behandlung*** Muss für die Behandlung von Depressionen/MDD in dem Land, in dem die Behandlung stattfindet, zugelassen sein. Die Dosierung erfolgt gemäß der jeweiligen Fachinformation	***Augmentation mit Quetiapin XR*** Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren: *Tag 1-2* 1 × täglich 50 mg *Tag 3-4* 1 × täglich 150 mg *Ab Tag 5* 1 × täglich 150 mg oder 300 mg Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren: *Tag 1-3* 1 × täglich 50 mg *Tag 4-7* 1 × täglich 100 mg *Tag 8* 1 × täglich 150 mg Ab Tag 22 1 × täglich 150 mg oder 300 mg + ***Fortführung der aktuellen SSRI/SNRI Behandlung*** Muss für die Behandlung von Depressionen/MDD in dem Land, in dem die Behandlung stattfindet, zugelassen sein. Die Dosierung erfolgt gemäß der jeweiligen Fachinformation	***Erlaubte Begleittherapien vor und während der Studie[a]:*** • Benzodiazepine (in Dosierungen, die nicht höher sind als das Äquivalent von 4 mg/Tag Lorazepam)[b] • Weitere Schlafmittel (Nicht-Benzodiazepine): Zolpidem, Zaleplon, Eszopiclon und Ramelton[c] • Benztropin[d] • Clonidin • Corticosteroide[e] • Husten-/Erkältungspräparate/nasale Lösungen, die Vasokonstriktoren beinhalten, abschwellende Mittel[f] • Diphenhydramin[g] • Nicht-steroidale Antirheumatika[h] • Psychostimulanzien (z. B. Amphetamine, Methylphenidat)[i] • Schilddrüsenhormontherapien[j] • Medikamente zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (z. B. Atomoxetin, Guanfacin)[k] ***Fortführung der aktuellen SSRI/SNRI Behandlung*** Muss für die Behandlung von Depressionen/MDD in dem Land, in dem die Behandlung stattfindet, zugelassen sein. Die Dosierung erfolgt gemäß der jeweiligen Fachinformation ***Verbotene Begleitmedikationen vor und während der Studie:*** • Amantadin • Anorexiants (z. B. Phentermin, Phendimetrazin) • Anticholinerg wirkende Medikamente (z. B. Atropin, Benztropin, Biperiden) • Acetylcholinesterasehemmer • Antikonvulsivum

Studie	Interventionsarm (ESK + aktuelle SSRI/SNRI)	Kontrollarm (Aktuelle SSRI/SNRI augmentiert mit Quetiapin XR)	Erlaubte und verbotene Begleittherapien vor und während der Studie
			• Antidepressiva (andere als die Weiterführung des SSRI/SNRI) • Antipsychotika • Chloralhydrat, Melatonin, Valeriana • CYP3A4 Induktoren • CYP3A4 Inhibitoren • Dextromethorphan • Ketanserin • Lithium • Medikamente, die ein Elektrolyt-Ungleichgewicht oder eine QT-Verlängerung verursachen • Memantin • Methyldopa • Metyrosin • Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzien (z. B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) • Opioide • Reserpin • Scopolamin • Echtes Johanniskraut • Thyroxin/Triiodothyronin (T3), Schilddrüsenhormone (zur Behandlung von Depressionen verschieben) • Warfarin

a: Alle Therapien (verschreibungspflichtige oder freiverkäufliche Medikationen, inkl. Impfstoffe, Vitamine, pflanzliche Präparate; nicht-pharmakologische Therapien wie Psychotherapie, Akkupunktur, besondere Diäten und physische Übungen), die von der Studienmedikation abweichen, werden in der electronic Case Report form dokumentiert.

b: Verboten innerhalb von 12 Stunden vor Beginn jeder intranasalen Esketamin-Behandlung für Studienteilnehmer im Interventionsarm. Laut Studienprotokoll soll der Bedarf an Schlafmitteln kritisch bewertet werden, und eine zusätzliche Sedierung sollte in Betracht gezogen werden.

c: Verboten innerhalb von 12 Stunden vor Beginn jeder intranasalen Esketamin-Behandlung für Studienteilnehmer im Interventionsarm. Laut Studienprotokoll soll der Bedarf an Schlafmitteln kritisch bewertet werden, und eine zusätzliche Sedierung sollte in Betracht gezogen werden.

d: Verboten, wenn die Verwendung kontinuierlich erfolgt.

e: Inhalative, nasale, topische und ophthalmische Steroide sind nicht verboten. Nasal verabreichte Kortikosteroide sollten in einem Zeitraum von 1 Stunde vor jeder Verabreichung von Esketamin-Nasenspray nicht verwendet werden. Intermittierende IM/IV/PO-Kortikosteroide sind mit Genehmigung des Sponsors zulässig (chronische Anwendung verboten).

f: Nasal verabreichte abschwellende Mittel (Vasokonstriktoren) sollten in einem Zeitraum von 1 Stunde vor jeder Verabreichung von Esketamin-Nasenspray nicht mehr verwendet werden. 12 Stunden vor einer intranasalen Behandlung sollten keine oralen Pseudoephedrin-haltigen Produkte eingenommen werden.

Studie	Interventionsarm (ESK + aktuelle SSRI/SNRI)	Kontrollarm (Aktuelle SSRI/SNRI augmentiert mit Quetiapin XR)	Erlaubte und verbotene Begleittherapien vor und während der Studie

g: Verboten innerhalb von 12 Stunden vor Beginn jeder intranasalen Esketamin-Behandlung für Studienteilnehmer im Interventionsarm. Laut Studienprotokoll soll der Bedarf an Schlafmitteln kritisch bewertet werden, und eine zusätzliche Sedierung sollte in Betracht gezogen werden.

h: Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente sollten nicht innerhalb von 24 Stunden vor der Blutprobenentnahme zur Biomarkerbestimmung an Tag 1 und Woche 8 eingenommen werden.

i: Verordnete Psychostimulanzien, die für andere Indikationen als MDD eingenommen werden, können weiter eingenommen werden. Im Interventionsarm dürfen diese nicht innerhalb von 12 Stunden vor der intranasalen Esketamin-Behandlung oder für 2 Stunden nach der intranasalen Esketamin-Behandlung eingenommen werden. Im Kontrollarm dürfen diese nicht innerhalb von 12 Stunden vor der Visite eingenommen werden.

j: Ausschließlich zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen, nicht zur Behandlung von Depressionen.

k: Kann fortgesetzt werden, darf aber im Interventionsarm nicht innerhalb von 12 Stunden vor der intranasalen Applikation oder 2 Stunden nach der intranasalen Applikation eingenommen werden.

Abkürzungen: CYP3A4: Cytochrome P450 3A4; ESK: Esketamin; IM: intramuskulär; inkl.: inklusive; IV: intravenös; MDD: Major Depressive Disorder; mg: Milligramm; PO: peroral; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; XR: Extended Release; z. B.: zum Beispiel

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESCAPE-TRD			
Charakteristika	**ESK + SSRI/SNRI (N=336)**	**QTP + SSRI/SNRI (N=340)**	**Gesamt (N=676)**
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre)			
N	336	340	676
MW (SD)	44,3 (13,60)	45,7 (13,38)	45 (13,50)
Median	45	47	46
Spannweite	(18; 72)	(18; 74)	(18; 74)
18-64	317 (94,3 %)	322 (94,7 %)	639 (94,5 %)
≥ 65	19 (5,7 %)	18 (5,3 %)	37 (5,5 %)
Geschlecht			
N	336	340	676
Männlich	111 (33 %)	118 (34,7 %)	229 (33,9 %)
Weiblich	225 (67 %)	222 (65,3 %)	447 (66,1 %)
Geografische Region 2			
N	336	340	676
Europa	214 (63,7 %)	209 (61,5 %)	423 (62,6 %)
Asien/Pazifik	49 (14,6 %)	45 (13,2 %)	94 (13.9 %)
Amerika	67 (19.9 %)	77 (22,6 %)	144 (21,3 %)
Afrika	6 (1,8 %)	9 (2,6 %)	15 (2,2 %)

ESCAPE-TRD			
Charakteristika	**ESK + SSRI/SNRI (N=336)**	**QTP + SSRI/SNRI (N=340)**	**Gesamt (N=676)**
Abstammung (nur für Patienten, die Biomarkerproben zur Verfügung gestellt haben)			
N	151	170	321
Weiß	137 (90,7 %)	152 (89,4 %)	289 (90 %)
Schwarz oder afroamerikanisch	5 (3,3 %)	7 (4,1 %)	12 (3,7 %)
Asiatisch	9 (6 %)	10 (5,9 %)	19 (5,9 %)
Unbekannt	-	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Ethnizität (nur für Patienten, die Biomarkerproben zur Verfügung gestellt haben)			
N	151	170	321
Hispanisch oder lateinamerikanisch	27 (17,9 %)	35 (20,6 %)	62 (19,3 %)
Japanische Herkunft	1 (0,7 %)	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
Nicht hispanisch- oder lateinamerikanisch	122 (80,8 %)	133 (78,2 %)	255 (79,4 %)
Nicht berichtet	1 (0,7 %)	0	1 (0,3 %)
Unbekannt	0	0	0
Gewicht (kg)			
N	336	340	676
MW (SD)	76,47 (16,143)	79,04 (16,79)	77,77 (16,51)
Median	76	79	77,90
Spannweite	(43,4; 124)	(41,5; 142,5)	(41,5; 142,5)
Größe (cm)			
N	282	290	572
MW (SD)	168,36 (9,211)	168,25 (9,61)	168,31 (9,407)
Median	167	168	167,50
Spannweite	(149; 197)	(147; 198)	(147; 198)
Body Mass Index (BMI)			
N	282	290	572
MW (SD)	26,61 (4,920)	27,46 (5,038)	27,04 (4,994)
Median	25,9	27,20	26,8
Spannweite	(17,2; 39,3)	(17,6; 45)	(17,2; 45)
Untergewicht <18,5	6 (2,1 %)	5 (1,7 %)	11 (1,9 %)
Normal 18,5-<25	110 (39 %)	90 (31 %)	200 (35 %)
Übergewicht 25-<30	100 (35,5 %)	102 (35,2 %)	202 (35,3 %)
Adipös >30	66 (23,4 %)	93 (32,1 %)	159 (27,8 %)

ESCAPE-TRD			
Charakteristika	**ESK + SSRI/SNRI (N=336)**	**QTP + SSRI/SNRI (N=340)**	**Gesamt (N=676)**
Beschäftigungsstatus			
N	336	340	676
beschäftigt	179 (53,3 %)	178 (52,4 %)	357 (52,8 %)
nicht beschäftigt	156 (46,4 %)	162 (47,6 %)	318 (47 %)
andere	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)
Land			
N	336	340	676
Argentinien	26 (7,7 %)	38 (11,2 %)	64 (9,5 %)
Belgien	8 (2,4 %)	6 (1,8 %)	14 (2,1 %)
Brasilien	41 (12,2 %)	39 (11,5 %)	80 (11,8 %)
Bulgarien	15 (4,5 %)	17 (5 %)	32 (4,7 %)
Dänemark	0	2 (0,6 %)	2 (0,3 %)
Deutschland	37 (11 %)	41 (12, 1 %)	78 (11,5 %)
Finnland	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)
Griechenland	4 (1,2 %)	7 (2,1 %)	11 (1,6 %)
Israel	1 (0,3 %)	2 (0,6 %)	3 (0,4 %)
Kasachstan	3 (0,9 %)	2 (0,6 %)	5 (0,7 %)
Malaysia	6 (1,8 %)	9 (2,6 %)	15 (2,2 %)
Niederlande	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)
Norwegen	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)
Österreich	5 (1,5 %)	4 (1,2 %)	9 (1,3 %)
Polen	78 (23,3 %)	67 (19,7 %)	145 (21,4 %)
Portugal	4 (1,2 %)	3 (0,9 %)	7 (1 %)
Republik Korea	11 (3,3 %)	5 (1,5 %)	16 (2,4 %)
Südafrika	6 (1,8 %)	9 (2,6 %)	15 (2,2 %)
Schweden	21 (6,3 %)	13 (3,8 %)	34 (5 %)
Taiwan	13 (3,9 %)	11 (3,2 %)	24 (3,6 %)
Tschechische Republik	32 (9,5 %)	37 (10,9 %)	69 (10,2 %)
Türkei	14 (4,2 %)	16 (4,7 %)	30 (4,4 %)
Ungarn	7 (2,1 %)	12 (3,5 %)	19 (2,8 %)
Vereinigte Arabische Emirate	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)
Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (gemäß IWRS)			
N	336	340	676
2	200 (59,5 %)	202 (59,4 5)	402 (59,5 %)
≥ 3	136 (40,5 %)	138 (40,6 %)	274 (40, 5 %)

ESCAPE-TRD			
Charakteristika	**ESK + SSRI/SNRI (N=336)**	**QTP + SSRI/SNRI (N=340)**	**Gesamt (N=676)**
Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (gemäß eCRF)			
N	336	340	676
2	204 (60,7 %)	211 (62,1 %)	415 (61,4 %)
≥ 3	132 (39,3 %)	129 (37,9 %)	261 (38,6 %)
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
N	336	340	676
MW (SD)	121,7 (10,93)	122,1 (10,24)	121,9 (10,54)
Median	122,5	122	122
Spannweite	(90; 153)	(81; 146)	(81; 153)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
N	336	340	676
MW (SD)	77,4 (7,91)	77,8 (8,11)	77,6 (8,01)
Median	79	80	79
Spannweite	(55; 100)	(51; 93)	(51; 100)
Puls (bpm)			
N	336	340	676
MW (SD)	73,8 (10,30)	74,1 (10,17)	74,0 (10,23)
Median	73	74	74
Spannweite	(48; 127)	(51; 116)	(48; 127)
Krankheitsbezogene Charakteristika			
Alter bei erstmaliger Diagnose (Jahre)			
N	336	340	676
MW (SD)	33,5 (11,74)	34,8 (11,72)	34,2 (11,74)
Median	33	35	34
Spannweite	(10; 54)	(10; 55)	(10; 55)
MADRS Gesamtscore zu Baseline			
N	336	339	675
MW (SD)	31,4 (6,06)	31 (5,83)	31,2 (5,94)
Median	31	31	31
Spannweite	(6; 52)	(12; 51)	(6; 52)
IDS-C30 Gesamtscore zu Screening			
N	336	340	676
MW (SD)	44,8 (6,53)	44,8 (6,71)	44,8 (6,61)
Median	44	44	44
Spannweite	(33; 68)	(31; 66)	(31; 68)

ESCAPE-TRD			
Charakteristika	**ESK + SSRI/SNRI (N=336)**	**QTP + SSRI/SNRI (N=340)**	**Gesamt (N=676)**
IDS-C30 Gesamtscore zu Baseline			
N	336	340	676
MW (SD)	44,6 (6,58)	45 (6,87)	44,8 (6,73)
Median	44	45	44
Spannweite	(17; 66)	(28; 71)	(17; 71)
CGI-S Gesamtscore zu Screening			
N	336	340	676
MW (SD)	4,9 (0,64)	4,8 (0,67)	4,9 (0,66)
Median	5	5	5
Spannweite	(3; 7)	(3; 7)	(3; 7)
CGI-S Gesamtscore zu Baseline			
N	336	340	676
MW (SD)	4,8 (0,62)	4,9 (0,70)	4,9 (0,66)
Median	5	5	5
Spannweite	(3; 7)	(3; 6)	(3; 7)
SDS Gesamtscore zu Baseline			
N	279	276	555
MW (SD)	22,1 (5,15)	21,8 (5,42)	21,9 (5,28)
Median	22	23	23
Spannweite	(0; 30)	(0; 30)	(0; 30)
SDS Gesamtscore zu Baseline (imputiert)			
N	326	333	659
MW (SD)	22,3 (5,00)	21,8 (5,63)	22 (5,33)
Median	23	23	23
Spannweite	(0; 30)	(0; 30)	(0; 30)
PHQ-9 Gesamtscore zu Baseline			
N	333	335	668
MW (SD)	17,9 (4,26)	17,4 (4,51)	17,6 (4,39)
Median	18	18	18
Spannweite	(4; 27)	(0; 27)	(0; 27)
EQ-5D-5L VAS zu Baseline			
N	333	338	671
MW (SD)	46,2 (18,06)	45,7 (17,73)	46 (17,88)
Median	45	45	45
Spannweite	(0; 95)	(0; 90)	(0; 95)

ESCAPE-TRD			
Charakteristika	**ESK + SSRI/SNRI (N=336)**	**QTP + SSRI/SNRI (N=340)**	**Gesamt (N=676)**
EQ-5D Health Status Index			
N	335	336	671
MW (SD)	0,4 (0,22)	0,5 (0,23)	0,4 (0,22)
Median	0,4	0,5	0,4
Spannweite	(0; 1)	(0; 1)	(0; 1)
QLDS			
N	333	334	667
MW (SD)	24,1 (6,46)	23,6 (6,75)	23,9 (6,61)
Median	25	25	25
Spannweite	(3; 34)	(0; 34)	(0; 34)
Dauer der aktuellen Episode (Wochen)			
N	336	340	676
MW (SD)	68,8 (84,17)	64,6 (65,66)	66,7 (75,41)
Median	43	38	40
Spannweite	(12; 780)	(13; 449)	(12; 780)
Anzahl depressiver Episoden			
N	336	340	676
MW (SD)	3,45 (2,44)	3,57 (4,10)	3,51 (3,38)
Median	3	3	3
Spannweite	(1; 21)	(1; 60)	(1; 60)

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; BMI: Body Mass Index; bpm: Beats per minute; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; cm: Zentimeter; eCRF Electronic Case Report Form; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; ESK: Esketamin; IDS: Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician rated; IXRS: Interactive Voice/Web Response System; kg: Kilogramm; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major Depression; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 item; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung; SDS: Sheehan Disability Scale; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; US: Vereinigte Staaten; VAS: Visuelle Analogskala
Quelle: (86, 87)

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

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

Studienbeschreibung ESCAPE-TRD

Studiendesign

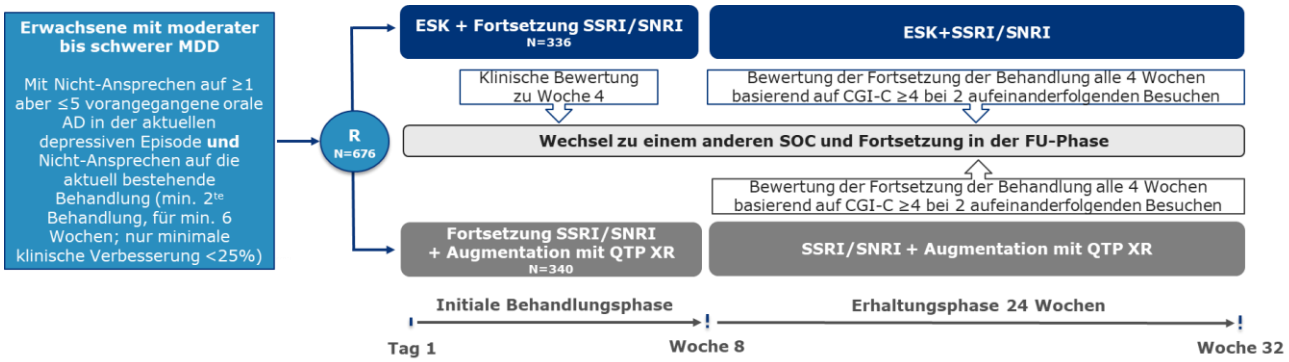
Die Studie ESCAPE-TRD ist die erste randomisierte, aktivkontrollierte, internationale, multizentrische Langzeitstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von intranasalem Esketamin im Vergleich zu einer Augmentation mit Quetiapin XR bei Erwachsenen mit TRD, die auf eine bestehende Behandlung mit SSRI oder SNRI unzureichend ansprechen. Sowohl Esketamin als auch Quetiapin XR wird zusätzlich zu der bereits bestehenden Behandlung mit einem SSRI oder SNRI gegeben. Über einen Zeitraum von 32 Wochen untersucht die Studie die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von intranasalem Esketamin in Kombination mit einem bestehenden SSRI/SNRI gegenüber einer Augmentation eines bestehenden SSRI/SNRI mit Quetiapin XR. Die Single-Komparator-Studie stellt einen adäquaten und aussagekräftigen Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie dar (s. Modul 3, Abschnitt 3.1.2)

Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgt in einem 1:1-Verhältnis mittels eines Interactive Web Response System (IWRS) basierend auf einer computergenerierten Randomisierungsliste, die vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Die Randomisierung ist ausgeglichen durch die Verwendung von zufällig permutierten Blöcken (Blockgröße=4) und ist stratifiziert nach Alter (18-64/65-74) und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (2; 3 oder mehr) inklusive der antidepressiven Therapie, die der Patient bei Screening erhalten hat und anhand welcher der Studieneinschluss bestimmt wurde. Das IWRS wird verwendet, um für jeden Studienteilnehmer einen eindeutigen Behandlungscode festzulegen, der den Studienteilnehmern die Behandlung und das entsprechende Medikationsset zuordnet.

Studienteilnehmer und Prüfärzte sind nicht verblindet (offen). Das offene Design reduziert, im Vergleich zu einer verblindeten Studie, die Belastung insbesondere der Patienten im Quetiapin XR-Kontrollarm, da die Verabreichung zum einen weniger Visiten erfordert und die zeitaufwendige Gabe von nasalem Esketamin-Placebo inklusive Nachbeobachtung für diese Patienten entfällt. Zur Minimierung einer potenziellen Verzerrung durch das offene Design der Studie wird die Erhebung durch die MADRS, das Messinstrument zur Erhebung des primären und sekundären Endpunktes, in zweifacher Hinsicht optimiert. Zum einen wird die MADRS durch einen verblindeten und unabhängigen Endpunkterheber eingesetzt. Der Endpunkterheber weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Zudem werden die MADRS und damit verbundene Cut-off-Werte weder als Ein- noch als Ausschlusskriterium eingesetzt. Damit unterliegt die Erhebung des primären und sekundären Endpunkts nicht potenziellen Selektionsartefakten.

Studiendauer

Die Studie besteht aus einer bis zu 14-tägigen Screeningphase und einer Behandlungsphase, die eine 8-wöchige Akutphase, eine 24-wöchige Erhaltungsphase und eine 2-wöchige Sicherheits-Follow-up Phase umfasst. Alle Studienteilnehmer hatten 2 Wochen nach der letzten Dosis der Studienintervention eine Sicherheitskontrolle im Rahmen des Sicherheits-Follow-up. Die Gesamtdauer der Studie beträgt für alle Studienteilnehmer maximal 36 Wochen (einschließlich der 2-wöchigen Screeningphase).



Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (86)

Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie ESCAPE-TRD

AD: Antidepressiva; CGI-C: Clinical Global Impression of change; ESK: Eskteamin; FU: Follow-Up; MDD: Major Depression; N: Anzahl an randomisierten Studienteilnehmern; QTP XR: Quetiapin Extended Release; R: Randomisierung; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Standard of Care; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Studienteilnehmer in beiden Studienarmen haben jederzeit die Möglichkeit, zu einer anderen SOC-Behandlung zu wechseln, und verbleiben weiterhin in der Studie im Rahmen der parallel laufenden Follow-up Phase bis zu Woche 32. Um eine adäquate Behandlung aller Studienteilnehmer zu gewährleisten, wird während der gesamten Erhaltungsphase kontinuierlich 4-wöchentlich untersucht, ob eine Weiterbehandlung mit der randomisiert zugewiesenen medikamentösen Behandlung angemessen ist. Dazu wird die CGI- C (Clinical Global Impression of Change)-Skala eingesetzt, die die globale Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten gegenüber Baseline bestimmt. Liegt die CGI- C bei zwei aufeinander folgenden Messungen (Visiten) im Bereich von ≥ 4 Punkten („keine Änderung“ oder Verschlechterung), wird empfohlen, zu prüfen, ob die aktuelle medikamentöse Behandlung angemessen oder eine alternative Standardbehandlung einzuleiten ist. Liegt die CGI-C bei einer Messung (Visite) im Bereich von < 4 Punkte (geringe bis sehr starke Verbesserung), kann die aktuelle medikamentöse Behandlung im Ermessen des Studienarztes fortgesetzt werden.

Studienpopulation

Die Studienpopulation besteht aus erwachsenen Männern und Frauen im Alter von 18 bis einschließlich 74 Jahren, die zu Beginn des Screenings/der prospektiven Beobachtungsphase die DSM-V-Diagnosekriterien für eine Einzelepisode einer MDD oder rezidivierende Episode einer MDD ohne psychotische Symptome, basierend auf einer klinischen Bewertung und durch das Mini International Psychiatric Interview (MINI) bestätigt, erfüllen. Zudem müssen Studienteilnehmer einen IDS-C30 von ≥ 34 haben, welcher einer moderaten bis schweren Depression entspricht. Im Rahmen der Screeningphase wird sichergestellt, dass es sich zum Zeitpunkt der Randomisierung um Patienten mit einer TRD, definiert als Nicht-Ansprechen auf mindestens zwei vorangegangene Behandlungen mit Antidepressiva, in adäquater Dosierung und Dauer, handelt. Die Studienteilnehmer müssen derzeit eine antidepressive Behandlung erhalten, die ein SSRI oder SNRI beinhaltet, welche bei adäquater Dosierung (gemäß Fachinformation), Aufdosierung auf die maximal verträgliche Dosis und einer adäquaten Dauer von mindestens 6 Wochen zu einem unzureichenden Ansprechen (≤ 25 % Verbesserung der Symptome) geführt hat. Der Studienteilnehmer muss zum Zeitpunkt des Screenings für eine zulassungskonforme Anwendung von Quetiapin XR ein unzureichendes Ansprechens mit minimalen Zeichen einer Verbesserung, (10) zeigen, um für die Studie geeignet zu sein. Der derzeitigen antidepressiven Behandlung muss, zur Sicherstellung einer TRD, unmittelbar ein Nicht-Ansprechen auf mindestens eine, aber maximal 5 Behandlungen mit oralen AD, in adäquater Dosierung und Dauer, in der aktuellen depressiven Episode, vorausgegangen sein. Diese Behandlungen müssen dokumentiert sein. Die Studienteilnehmer müssen in den vorausgegangenen Behandlungen, die einer adäquaten Dosierung und Dauer entsprechen, mit mindestens zwei verschiedenen antidepressiven Substanzklassen behandelt worden sein (11). Diese Kriterien entsprechen der in der Literatur und der NVL beschriebenen Definition einer TRD (8, 88).

Die Studienteilnehmer dürfen an Tag 1 vor Randomisierung nur mit einem einzigen oralen SSRI oder SNRI behandelt werden. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Screenings AD-Kombinationspräparate und/oder Augmentationen einnehmen, sind für die Studie geeignet. Alle AD-Behandlungen, einschließlich aller Augmentations-Substanzen, müssen vor der Randomisierung an Tag 1 gemäß den geltenden Fachinformationen abgesetzt werden. Eine Ausnahme stellt das SSRI oder SNRI dar, das im Rahmen der Studie weiter eingenommen wird.

Insgesamt wurden in die Studie ESCAPE-TRD 676 Patienten randomisiert. Hiervon haben 336 Studienteilnehmer Esketamin und 340 Studienteilnehmer Quetiapin XR erhalten. 545 (80,6 %) der Studienteilnehmer haben die Behandlung der Akutphase (8 Wochen) und 461 (68,2 %) die gesamte Behandlungsphase über 32 Wochen abgeschlossen. Im Rahmen der Akutphase haben 41 (12,2 %) Studienteilnehmer im Esketamin-Arm und 90 (26,5 %) Studienteilnehmer im Quetiapin XR-Arm die Behandlung vorzeitig abgebrochen. Zu den Abbruchgründen zählen (ESK+SSRI/SNRI vs. QTP+SSRI/SNRI) der Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit (n=13 vs. n=32), der Abbruch aufgrund von UE (n=9 vs. n=29), Ablehnung weiterer Studienbehandlung durch den Studienteilnehmer (n=16 vs. n=19) sowie andere Gründe (n=3 vs. n=10). Im Rahmen der gesamten Behandlungsphase haben 78 (23,2 %) im Esketamin-Arm und 137 (40,3 %) im Quetiapin XR-Arm die Behandlung vorzeitig abgebrochen. Zu den

Abbruchgründen zählen (ESK+SSRI/SNRI vs. QTP+SSRI/SNRI) der Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit (n=28 vs. n=51), der Abbruch aufgrund von UE (n=14 vs. n=39), Ablehnung weiterer Studienbehandlung durch den Studienteilnehmer (n=28 vs. n=29) sowie andere Gründe (n=8 vs. n=18).

Intervention

Studienteilnehmer in der Interventionsgruppe erhalten während der gesamten Behandlungsphase intranasales Esketamin in flexibler Dosierung (56 mg oder 84 mg) in Kombination mit einem vor Studienbeginn bereits bestehenden oralen SSRI oder SNRI. Die Dosierungsschemata gemäß Fachinformation (12) für Erwachsene (<65 Jahre) und ältere Studienteilnehmer (65 – 74 Jahre) werden in der nachfolgenden Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 (12) dargestellt. Die Studienteilnehmer verabreichen sich das Esketamin-Nasenspray selbst unter Aufsicht bei den nasalen Behandlungssitzungen im Studienzentrum, beginnend an Tag 1 und nachfolgend gemäß Behandlungsschema laut Fachinformation.

Tabelle 4-14: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene < 65 Jahre mit TRD

Induktionsphase	**Erhaltungsphase**	
Woche 1-4: Initialdosis Tag 1: 56 mg Anschließende Dosen: 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich	**Woche 5-8:** 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich	**Ab Woche 9:** 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich
Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.	Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Beginnend mit der Visite in Woche 8 und danach alle 4 Wochen, wird überprüft, ob die Behandlung mit der Studienintervention fortgesetzt werden kann.	
Abkürzung: mg: Milligramm		

Tabelle 4-15: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit TRD

Induktionsphase	**Erhaltungsphase**	
Woche 1-4: Initialdosis Tag 1: 28 mg Anschließende Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen	**Woche 5-8:** 28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen	**Ab Woche 9:** 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen
Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.	Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Beginnend mit der Visite in Woche 8 und danach alle 4 Wochen, wird überprüft, ob die Behandlung mit der Studienintervention fortgesetzt werden kann.	
Abkürzung: mg: Milligramm		

Wenn das Esketamin-Nasenspray bei einer Visite während der Akut- oder Erhaltungsphase abgesetzt wird, wird der Studienteilnehmer nach Ermessen des Studienarztes auf eine alternative Standardbehandlung umgestellt, die die Fortführung des SSRI/SNRI beinhalten kann, aber nicht muss. Wenn das bestehende SSRI/SNRI bei einer Visite abgesetzt wird, muss auch das Esketamin-Nasenspray abgesetzt werden, und der Studienteilnehmer wird nach Ermessen des Studienarztes auf eine alternative Standardbehandlung umgestellt.

Studienteilnehmer, die die Studienintervention vorzeitig abbrechen (d. h. eine der beiden Komponenten des randomisierten Therapieregimes nicht mehr einnehmen), verbleiben in der Studie und die Endpunkterhebung erfolgt im Rahmen der Follow-up-Visiten (alle 2 Wochen) gemäß Protokoll (Schedule of Activities).

Kontrolle

Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe erhalten während der gesamten Behandlungsphase eine Augmentation eines vor Studienbeginn bereits bestehenden oralen SSRI oder SNR mit Quetiapin XR. Zu Beginn der Studie bekommen sie Quetiapin XR mit nach Hause und dann je nach Bedarf, zu späteren Visiten weitere Medikation basierend auf der jeweils eingesetzten Dosis. Die Studienteilnehmer werden über die richtige Lagerung zu Hause aufgeklärt.

Es wird empfohlen, Quetiapin XR vor dem Zubettgehen einzunehmen oder gemäß der Anweisung des Studienarztes entsprechend den individuellen Umständen des Studienteilnehmers.

Das empfohlene Auftitrationsschema für Quetiapin XR für Erwachsene (im Alter von 18 bis 64 Jahren) und ältere (65 bis 74 Jahre) Studienteilnehmer ist in Tabelle 4-16 aufgeführt. Die Dosierung kann gemäß der Entscheidung des Studienarztes basierend auf Wirksamkeit und Verträglichkeit angepasst werden.

Gemäß Fachinformation (oder ggf. lokaler Entsprechung) für Quetiapin XR beträgt die minimale therapeutische Dosis für die Augmentation bei einer depressiven Episode einer MDD 150 mg/Tag. Die Studienteilnehmer sollen entsprechend dem empfohlenen Auftitrationsschema abhängig von der individuellen Verträglichkeit spätestens bei der Visite zu Woche 2 (d. h. am Ende von Woche 2) auf mindestens 150 mg/Tag hochtitriert werden. Wenn ein Studienteilnehmer bis zum Ende von Woche 2 (oder zu einem anderen Zeitpunkt) mindestens 150 mg/Tag Quetiapin XR nicht verträgt, muss Quetiapin XR abgesetzt werden. Die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung von 150 mg auf 300 mg/Tag sollte von der Bewertung des einzelnen Studienteilnehmers abhängig gemacht werden.

Tabelle 4-16: Empfohlenes Auftitrationsschema Quetiapin XR bei Major Depression

Altersgruppe	**Tag**	**Dosierung**
Erwachsene (18 – 64 Jahre)	1 – 2	50 mg/Tag
	3 – 4	150 mg/Tag
	5 oder später	300 mg/Tag (abhängig von der Bewertung des einzelnen Studienteilnehmers)
Ältere (65 – 74 Jahre)	1 – 3	50 mg/Tag
	4 – 7	100 mg/Tag
	8	150 mg/Tag
	22 (nicht früher)	3000 mg/Tag (abhängig von der Bewertung des einzelnen Studienteilnehmers)
Abkürzung: mg: Milligramm		

Die Studienteilnehmer haben wöchentliche Visiten von Woche 1 bis 4 und anschließend alle 2 Wochen für den Rest der Akutphase (Woche 6 bis Woche 8) und die Erhaltungsphase bis Woche 32. Beginnend mit der Visite in Woche 8 und danach alle 4 Wochen, wird überprüft, ob die Behandlung mit der Studienintervention fortgesetzt werden kann.

Wird Quetiapin XR zu einem beliebigen Zeitpunkt (Visite) abgesetzt, wird der Studienteilnehmer nach Ermessen des Studienarztes auf eine alternative Standardbehandlung umgestellt, die die Fortführung des SSRI/SNRI beinhalten kann, aber nicht muss.

Studienteilnehmer, die die Studienintervention vorzeitig abbrechen (d. h. eine der beiden Komponenten des randomisierten Therapieregimes abbrechen), verbleiben in der Studie und die Endpunkterhebung erfolgt im Rahmen der Follow-up-Visiten (alle 2 Wochen) gemäß Protokoll (Schedule of Activities).

Bereits bestehendes SSRI/SNRI

Studienteilnehmer in der Interventions- und Kontrollgruppe setzen ihre bereits bestehende SSRI/SNRI-Therapie gemäß ihrer Verschreibung weiterhin fort. Das SSRI/SNRI muss für die Therapie einer Depression/MDD im Land des Studienteilnehmers zugelassen sein und die eingenommene Dosierung muss der jeweiligen Fachinformation (oder ggf. lokaler Entsprechung) entsprechen. Off-Label Verwendung eines SSRI/SNRI ist nicht erlaubt.

Der Studienarzt soll die Dosis des bereits bestehenden SSRI/SNRI bis zur maximal tolerierten Dosis gemäß der jeweiligen Fachinformation (oder ggf. lokaler Entsprechung) optimieren. Nach der Optimierung sollte die Dosis beibehalten werden; Dosisanpassungen können jedoch bei Bedarf im Ermessen des Studienarztes vorgenommen werden.

Endpunkte

In der Studie ESCAPE-TRD werden die folgenden Endpunkte erhoben:

Primärer Endpunkt

- Remission zu Woche 8 gemäß MADRS

Sekundäre Endpunkte

- Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS
- Remission gemäß MADRS
- Rückfallfrei nach Remission
- Ansprechen gemäß MADRS
- Veränderung des Schweregrad der depressiven Erkrankung gemäß CGI-S
- Remission gemäß CGI-S
- Ansprechen gemäß CGI-S
- Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten gemäß CGI-C
- Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen mittels C-SSRS
- Veränderung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9
- Veränderung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS
- Funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS
- Funktionale Remission gemäß SDS
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS
- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS
- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36
- Veränderung der beruflichen Beeinträchtigung, Produktivität und Aktivität gemäß Work Productivity and Activity Impairment (WPAI:D)
- Sicherheit und Verträglichkeit

Analysezeitraum

Die Studie ESCAPE-TRD wird am 21.08.2020 aufgenommen und am 15.07.2022 gemäß Prüfplan beendet. Die dargestellten Analysen beziehen sich auf die 8-wöchige Akutphase sowie die gesamte Behandlungsphase über 32 Wochen, bestehend aus Akut- und Erhaltungsphase.

Patientencharakteristika

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Studienbeginn in der Studie ESCAPE-TRD zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen.

In der ITT-Population (vergl. Tabelle 4-13) sind die Studienteilnehmer des ESK + SSRI/SNRI-Arms bzw. des QTP + SSRI/SNRI-Arms im Median 45 bzw. 47 Jahre alt und zu 67 % bzw. 65,3 % weiblich. Bei Patienten im ESK + SSRI/SNRI-Arm beträgt der systolische Blutdruck 121,7 mmHg (Mittelwert) und der diastolische Blutdruck 77, 4 mmHg (Mittelwert), während bei Patienten im QTP + SSRI/SNRI-Arm der systolische Blutdruck 122,1 mmHg (Mittelwert) und diastolische Blutdruck 77,8 mmHg (Mittelwert) beträgt. Das Alter bei erstmaliger MDD-Diagnose liegt im Median bei 33 bzw. 35 Jahren. Der MADRS Gesamtscore zu Baseline beläuft sich auf 31,4 bzw. 31 Punkte (Mittelwert). Der IDS-C30 Gesamtscore zu Baseline liegt bei Patienten im ESK + SSRI/SNRI-Arm bei 44,6 Punkten (Mittelwert) und im QTP + SSRI/SNRI-Arm bei 45 Punkten (Mittelwert). Die EQ-5D VAS zu Baseline beträgt 46,2 bzw. 45,7 Punkte (Mittelwert). Bezüglich anderer MDD-spezifischer Parameter wie CGI-S, SDS, PHQ-9 sowie QLDS sind die Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen zu Screening und zu Baseline ebenfalls ausgeglichen. Die Studienteilnehmer hatten bereits 3,4 bzw. 3,5 depressive Episoden in ihrer Vorgeschichte (Mittelwert) und befinden sich seit 68,5 bzw. 64,6 Wochen (Mittelwert) in ihrer aktuellen depressiven Episode.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ESCAPE-TRD wurde an 121 Studienzentren in 24 Ländern (siehe Tabelle 4-11) durchgeführt.

In der Gesamtpopulation stammen 67,9 % (n=228) der Studienteilnehmer im Interventionsarm (ESK + SSRI/SNRI) und 66,2 % (n=225) der Studienteilnehmer im Kontrollarm aus Europa, davon 37 (11,0 %) bzw. 41 (12,1 %) aus Deutschland. Weitere Details zur Rekrutierung innerhalb der Länder und Kontinente sind Tabelle 4-13 zu entnehmen. Von den Studienteilnehmern sind 90 % (n=289) von weißer Abstammung, 3,7 % (n=12) von schwarzer/afroamerikanischer Abstammung, 5,9 % (n=19) von asiatischer Abstammung und 0,3 % (n=1) von unbekannter Abstammung.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ESCAPE-TRD	ja	nein	nein	nein[1]	ja	ja	niedrig

[1] Zur Minimierung einer Verzerrung wird die MADRS durch einen unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben. Der Endpunkterheber weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert.

Abkürzung: RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TRD: Therapieresistente Major Depression

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ESCAPE-TRD handelt es sich um eine randomisierte, offene, Rater-verblindete, aktivkontrollierte, internationale multizentrische Langzeitstudie. Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgt in einem 1:1-Verhältnis mittels eines Interactive Web Response System (IWRS) basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste, die vor der Studie von dem oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Die Randomisierung ist ausgeglichen durch die Verwendung von zufällig permutierten Blöcken (Blockgröße=4) und ist nach Alter (18-64; 65-74) und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (2; 3 oder mehr) [inklusive der derzeitigen antidepressiven Therapie, die der Patient bei Screening erhalten hat, die verwendet wurde, um den Studieneinschluss zu bestimmen], stratifiziert. Das IWRS wird verwendet, um für jeden Studienteilnehmer einen eindeutigen Behandlungscode festzulegen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und das entsprechende Medikationsset zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Studienteilnehmer und Prüfärzte sind nicht verblindet (offen). Das offene Design reduziert im Vergleich zu einer verblindeten Studie die Belastung insbesondere der Patienten im Quetiapin

XR-Kontrollarm, da die Verabreichung zum einen weniger Visiten erfordert und die zeitaufwendige Gabe von nasalem Esketamin-Placebo inklusive Nachbeobachtung für diese Patienten entfällt. Zur Minimierung einer potenziellen Verzerrung durch das offene Design der Studie wird die Erhebung durch die MADRS, das Messinstrument zur Erhebung des primären und sekundären Endpunktes, in zweifacher Hinsicht optimiert. Zum einen wird die MADRS durch einen verblindeten und unabhängigen Endpunkterheber eingesetzt. Der Endpunkterheber weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Zudem werden die MADRS und damit verbundene Cut-off-Werte weder als Ein- noch als Ausschlusskriterium eingesetzt. Damit unterliegt die Erhebung des primären und sekundären Endpunkts nicht potenzieller Selektionsartefakte. Grundsätzlich bildet ein offenes Design, gerade bei zwei grundsätzlich verschiedenen Applikationsformen und unterschiedlicher Visiten, die Behandlungsrealität valide ab.

Für die Studie ESCAPE-TRD ergibt sich aus dem Studienbericht eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie ESCAPE-TRD transparent und nachvollziehbar dargestellt. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial der Studie ESCAPE-TRD auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**												**Lebensqualität**		**Sicherheit**
	(im Rahmen der UE)	**Remission gemäß MADRS**	**Rückfallfrei nach Remission gemäß MADRS**	**Ansprechen gemäß MADRS**	**Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS**	**Remission gemäß CGI-S**	**Ansprechen gemäß CGI-S**	**Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten gemäß CGI-C**	**Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9**	**Funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS**	**Funktionale Remission gemäß SDS**	**Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS**	**Suizidale Gedanken & Verhaltensweisen gemäß C-SSRS**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36**	**UE**
ESCAPE-TRD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression – Change; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ 5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnarie-9; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36: 36-Item Short Form Survey; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Mortalität ist in der Studie ESCAPE-TRD kein prädefinierter Endpunkt. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert werden. In der Studie ESCAPE-TRD verstarb ein Studienteilnehmer mit kardiovaskulären Risikofaktoren aus unbestimmter Ursache im Esketamin-Arm und ein Studienteilnehmer aufgrund eines Schlaganfalls im Quetiapin XR-Arm. Beide Ereignisse wurden vom Studienarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Remission gemäß MADRS Gesamtscore – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Remission gemäß MADRS

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	Die Remission bezeichnet gemäß NVL eine vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustands oder einen weitgehend symptomfreien Zustand. Für die MADRS werden Werte von ≤ 12 bzw. ≤ 10 Punkten als Cut-off-Wert evaluiert. Eine Remission liegt somit vor, sobald ein MADRS Gesamtscore von ≤ 12 bzw. ≤ 10 Punkten erreicht wird. In der Studie ESCAPE-TRD wird Remission operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS auf einen Gesamtscore von ≤ 12 bzw. ≤ 10 Punkten erreicht haben. Die Remission wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht. Zum einen die Anteile der Studienteilnehmer die sich zu Woche 8 und 32 in Remission befinden, die Zeit bis zur erstmaligen Remission und die Zeit bis zur dauerhaften Remission. Die Anteile der Studienteilnehmer in Remission zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulicht die Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen Remission untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Remission erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Remission untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Remission befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Remission, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten in Remission bleiben, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Remission erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Remission dokumentiert. Die MADRS wird in der Studie ESCAPE-TRD zu Baseline, zu Woche 1, zu Woche 2 und ab Woche 4 alle 2 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben. Um eine unverzerrte Beurteilung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wird die MADRS in der Studie ESCAPE-TRD (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, die ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Für die Studie ESCAPE-TRD werden ausgewertet: • der Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8 und 32,

Studie	Operationalisierung
	• der Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8 und 32, • die Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10), • die Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10). Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dienen das RR, OR und RD bei der Auswertung von Anteilen und das HR bei Ereigniszeitanalysen, jeweils mit zugehörigem KI und p-Wert. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Endpunkte mit dem Cut-off eines MADRS Gesamtscore ≤ 12 herangezogen.
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TRD: Therapieresistente Major Depression Quellen: (11, 16, 86)	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TRD: Therapieresistente Major Depression						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ESCAPE-TRD

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für die Studie ESCAPE-TRD niedrig.

Der Endpunkt Remission wird mittels MADRS Gesamtscore erhoben. Die MADRS wird (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, die ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder

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

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8				
132/336 (39,3 %)	81/340 (23,8 %)	2,09 [1,50; 2,92] p<0,0001	1,66 [1,31; 2,09] p<0,0001	15,60 % [8,70 %; 22,50 %] p<0,0001
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32				
204/336 (60,7 %)	153/340 (45,0 %)	1,93 [1,42; 2,63] p<0,0001	1,35 [1,17; 1,57] p<0,0001	15,90 % [8,60 %; 23,30 %] p<0,0001
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8				
93/336 (27,7 %)	61/340 (17,9 %)	1,76 [1,22; 2,54] p=0,0024	1,55 [1,16; 2,07] p=0,0027	9,80 % [3,50 %; 16,10 %] p=0,0022
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32				
174/336 (51,8 %)	123/340 (36,2 %)	1,92 [1,41; 2,62] p<0,0001	1,44 [1,21; 1,71] p<0,0001	15,80 % [8,50 %; 23,10 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8 im Behandlungsarm 132 Ereignisse (39,3 %) und im Kontrollarm 81 Ereignisse (23,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,09 [1,50; 2,92]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,66 [1,31; 2,09]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,60 % [8,70 %; 22,50 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32 im Behandlungsarm 204 Ereignisse (60,7 %) und im Kontrollarm 153 Ereignisse (45,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,93 [1,42; 2,63]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,17; 1,57]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,90 % [8,60 %; 23,30 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8 im Behandlungsarm 93 Ereignisse (27,7 %) und im Kontrollarm 61 Ereignisse (17,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,76 [1,22; 2,54]; p=0,0024), das Relative Risiko (RR=1,55 [1,16; 2,07]; p=0,0027) und die Risikodifferenz (RD=9,80 % [3,50 %; 16,10 %]; p=0,0022) signifikante Unterschiede.

Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32 im Behandlungsarm 174 Ereignisse (51,8 %) und im Kontrollarm 123 Ereignisse (36,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,92 [1,41; 2,62]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,44 [1,21; 1,71]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,80 % [8,50 %; 23,10 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)				
276/336 (82,1 %)	1,91 [1,87; 2,33]	217/340 (63,8 %)	3,61 [2,83; 4,14]	1,60 [1,34; 1,91] p<0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)				
179/336 (53,3 %)	6,47 [5,91; 6,93]	134/340 (39,4 %)	7,46 [6,93; NA]	1,42 [1,14; 1,78] p=0,0020
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)				
243/336 (72,3 %)	2,79 [2,69; 3,29]	185/340 (54,4 %)	5,09 [4,30; 5,55]	1,53 [1,26; 1,85] p<0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)				
151/336 (44,9 %)	7,42 [6,93; NA]	101/340 (29,7 %)	NA [NA; NA]	1,54 [1,20; 1,98] p=0,0008

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) im Behandlungsarm 276 Ereignisse (82,1 %) und im Kontrollarm 217 Ereignisse (63,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,91 Monate im Behandlungsarm und 3,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,60 [1,34; 1,91]; p<0,0001).

Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) im Behandlungsarm 179 Ereignisse (53,3 %) und im Kontrollarm 134 Ereignisse (39,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,47 Monate im Behandlungsarm und 7,46 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt

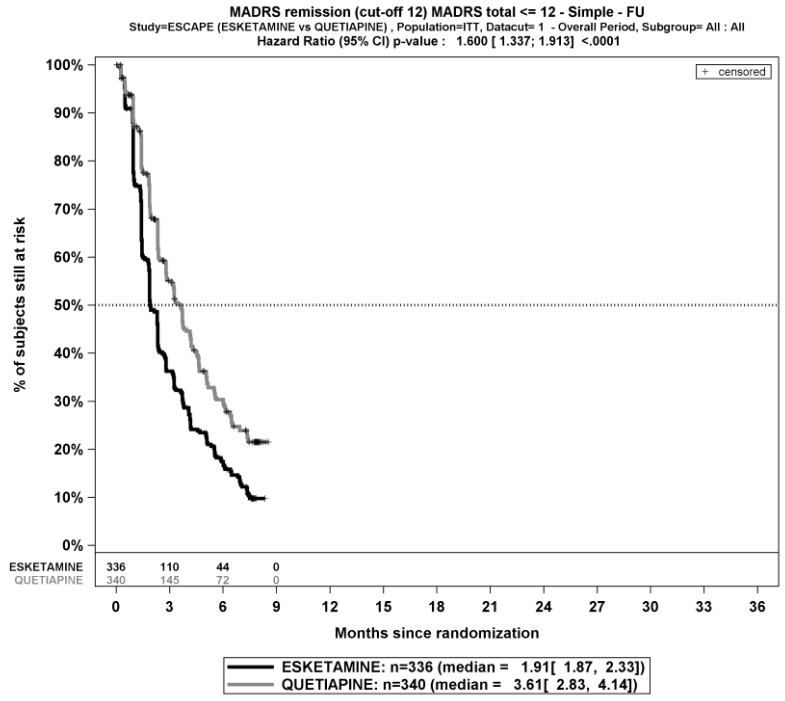
sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,42 [1,14; 1,78]; p=0,0020).

Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) im Behandlungsarm 243 Ereignisse (72,3 %) und im Kontrollarm 185 Ereignisse (54,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 Monate im Behandlungsarm und 5,09 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,53 [1,26; 1,85]; p<0,0001).

Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) - ESCAPE-TRD:

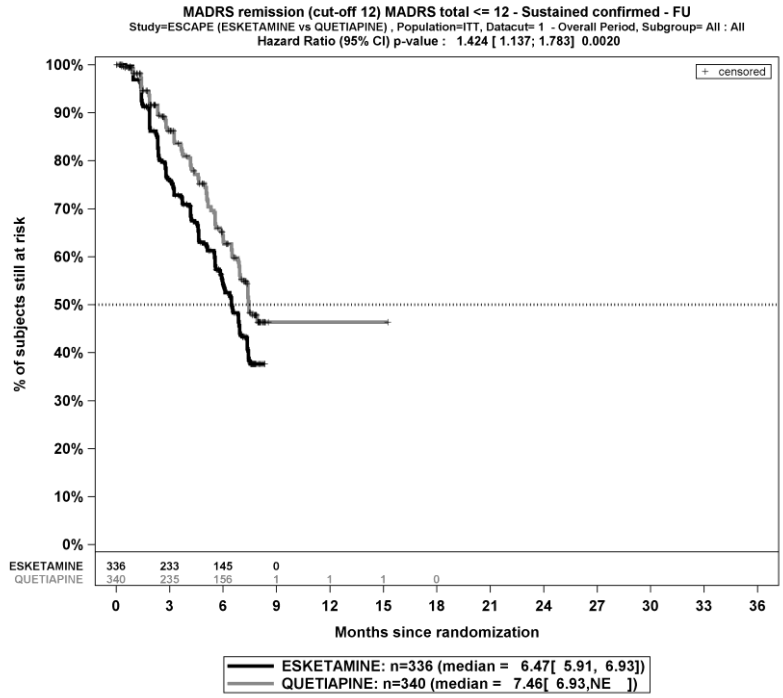
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) im Behandlungsarm 151 Ereignisse (44,9 %) und im Kontrollarm 101 Ereignisse (29,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 7,42 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,54 [1,20; 1,98]; p=0,0008).



Quelle:(87)

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

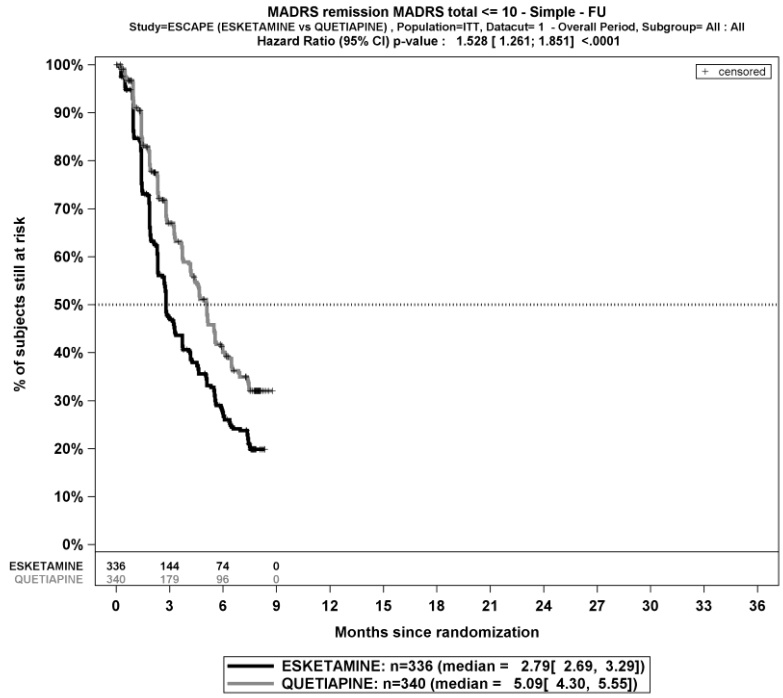
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

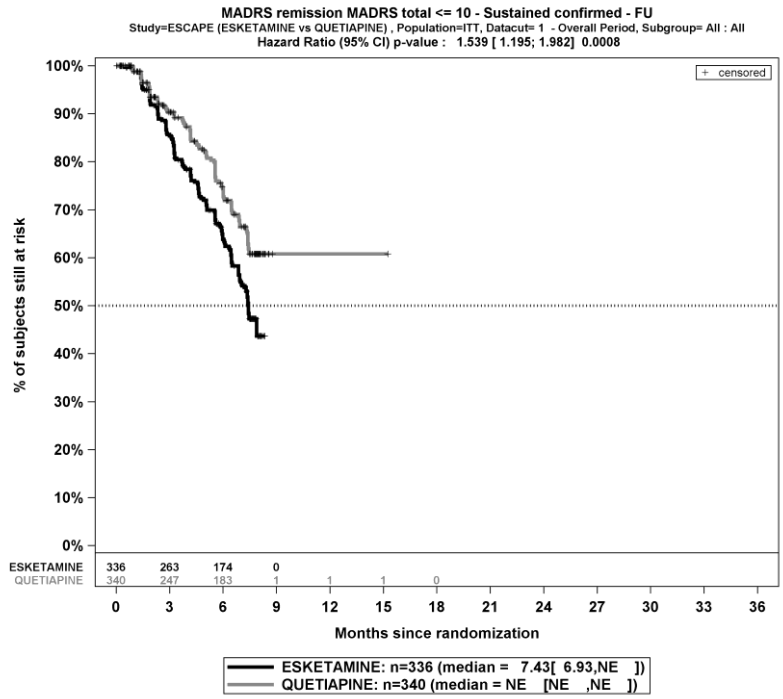
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Rückfallfrei nach Remission gemäß MADRS Gesamtscore – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Rückfallfrei nach Remission gemäß MADRS

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	Der Endpunkt Rückfallfrei nach Remission ist operationalisiert als Vorliegen (I.) einer Remission zu Woche 8 und (II.) keinem Rückfall der Erkrankung in den folgenden 24 Wochen, d. h. bis zum Ende der prospektiven Beobachtungsphase zu Woche 32. Zusätzlich wird eine post hoc Analyse „Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt“ durchgeführt, die operationalisiert ist als Vorliegen (I.) einer Remission zu jeglichem Zeitpunkt und (II.) keinem Rückfall der Erkrankung im verbleibenden Zeitraum der Studie bis zu Woche 32. Diese Analyse trägt dem Umstand Rechnung, dass viele Studienteilnehmer eine Remission auch noch zwischen Woche 9 und Woche 32 erreichen. In der Studie ESCAPE-TRD wird Remission operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung der MADRS auf einen Gesamtscore von ≤ 12 bzw. ≤ 10 erreicht haben. Ein Rückfall ist operationalisiert als • Verschlechterung depressiver Symptome, definiert als MADRS Gesamtscore ≥ 22, bestätigt durch eine weitere Messung des MADRS Gesamtscore ≥ 22 innerhalb der darauffolgenden 5 bis 15 Tage. Das Datum der zweiten MADRS-Bewertung wird als Zeitpunkt des Rückfalls herangezogen. • Jeder Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik, aufgrund von Verschlechterung der Depression oder Suizidprävention oder aufgrund eines Suizidversuchs. Bei diesen Ereignissen wird der Beginn des Krankenhausaufenthalts als Zeitpunkt des Rückfalls herangezogen. • Suizidversuch, vollendeter Suizid, oder ein anderes klinisch relevantes Ereignis, das nach dem klinischen Urteil des Studienarztes auf einen Rückfall der depressiven Erkrankung hindeutet, wegen dem der Studienteilnehmer jedoch nicht ins Krankenhaus eingewiesen wurde. Als Datum des Rückfalls wird der Beginn des jeweiligen Ereignisses herangezogen. Die MADRS wird in der Studie ESCAPE-TRD zu Baseline, zu Woche 1, zu Woche 2 und ab Woche 4 alle 2 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben. Um eine unverzerrte Beurteilung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wird die MADRS in der Studie ESCAPE-TRD (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, der ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet: • der Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) zu Woche 8, die bis Woche 32 rückfallfrei bleiben, • der Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) zu jeglichem Zeitpunkt, die bis Woche 32 rückfallfrei bleiben. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dienen das RR, OR und RD, jeweils mit zugehörigem KI und p-Wert. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der Endpunkt mit dem Cut-off eines MADRS Gesamtscore ≤ 12 herangezogen.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TRD: Therapieresistente Major Depression Quellen: (11, 16, 86)	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TRD: Therapieresistente Major Depression						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ESCAPE-TRD

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für die Studie ESCAPE-TRD niedrig.

Der Endpunkt Rückfallfrei nach Remission wird mittels MADRS Gesamtscore erhoben. Die MADRS wird (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, der ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Alle MADRS-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für MADRS-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial aller MADRS-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) zu Woche 8, die bis zu Woche 32 rückfallfrei bleiben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)				
112/336 (33,3 %)	64/340 (18,8 %)	2,22 [1,55; 3,18] p<0,0001	1,79 [1,37; 2,33] p<0,0001	14,70 % [8,30 %; 21,20 %] p<0,0001
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)				
77/336 (22,9 %)	51/340 (15,0 %)	1,71 [1,15; 2,54] p=0,0074	1,54 [1,12; 2,12] p=0,0080	8,10 % [2,20 %; 13,90 %] p=0,0070
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 12)				
237/336 (70,5 %)	174/340 (51,2 %)	2,35 [1,70; 3,24] p<0,0001	1,38 [1,22; 1,56] p<0,0001	19,60 % [12,50 %; 26,70 %] p<0,0001
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 10)				
210/336 (62,5 %)	152/340 (44,7 %)	2,11 [1,55; 2,88] p<0,0001	1,40 [1,22; 1,62] p<0,0001	18,00 % [10,70 %; 25,40 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) im Behandlungsarm 112 Ereignisse (33,3 %) und im Kontrollarm 64 Ereignisse (18,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,22 [1,55; 3,18]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,79 [1,37; 2,33]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=14,70 % [8,30 %; 21,20 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) im Behandlungsarm 77 Ereignisse (22,9 %) und im Kontrollarm 51 Ereignisse (15,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,71 [1,15; 2,54]; p=0,0074), das Relative Risiko (RR=1,54 [1,12; 2,12]; p=0,0080) und die Risikodifferenz (RD=8,10 % [2,20 %; 13,90 %]; p=0,0070) signifikante Unterschiede.

Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 12) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 12) im Behandlungsarm 237 Ereignisse (70,5 %) und im Kontrollarm 174 Ereignisse (51,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,35 [1,70; 3,24]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,38 [1,22; 1,56]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=19,60 % [12,50 %; 26,70 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 10) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 10) im Behandlungsarm 210 Ereignisse (62,5 %) und im Kontrollarm 152 Ereignisse (44,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,11 [1,55; 2,88]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,40 [1,22; 1,62]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=18,00 % [10,70 %; 25,40 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS Gesamtscore – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Ansprechen gemäß MADRS

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	In der Studie ESCAPE-TRD wird das Ansprechen operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die eine Verbesserung der MADRS von mindestens 50 % oder einen MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10 erreicht haben. Ansprechen wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht. Zum einen (1) die Anteile der Studienteilnehmer, die zu Woche 8 und 32 Ansprechen zeigen, (2) die Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen und (3) die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen. Die Anteile der Studienteilnehmer, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten Ansprechen, d. h. eine erste partielle Remission bzw. nicht mehr die volle Symptomatik zeigen, sind Indikatoren für eine erste Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals ein Ansprechen erreichen. Die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen untersucht, ab welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) ein Ansprechen zeigen. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Remission, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten in Remission bleiben, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Remission erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Remission dokumentiert. Die MADRS wird in der Studie ESCAPE-TRD zu Baseline, zu Woche 1, zu Woche 2 und ab Woche 4 alle 2 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben. Um eine unverzerrte Beurteilung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wird die MADRS in der Studie ESCAPE-TRD (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, der ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet[1]: • der Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um min. 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) zu Woche 8 und 32, • die Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen, • die Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dienen das RR, OR und RD bei der Auswertung von Anteilen und das HR bei Ereigniszeitanalysen, jeweils mit zugehörigem KI und p-Wert.

[1] Zusätzlich finden sich in Anhang 4-I die Ergebnisse der präspezifizierten Definition des Ansprechens als der Anteil der Studienteilnehmer, die eine Verbesserung der MADRS von mindestens 50 % erreicht haben.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, min: mindestens, NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TRD: Therapieresistente Major Depression

Quellen: (11, 16, 86)

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen gemäß MADRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	niedrig

Abkürzungen: ITT: Intention to treat, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TRD: Therapieresistente Major Depression

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ESCAPE-TRD

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für die Studie ESCAPE-TRD niedrig.

Der Endpunkt Ansprechen wird mittels MADRS Gesamtscore erhoben. Die MADRS wird (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, der ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Alle MADRS-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für MADRS-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial aller MADRS-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8				
182/336 (54,2 %)	132/340 (38,8 %)	1,88 [1,38; 2,55] p<0,0001	1,40 [1,19; 1,65] p<0,0001	15,50 % [8,00 %; 22,90 %] p<0,0001
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32				
235/336 (69,9 %)	182/340 (53,5 %)	2,06 [1,50; 2,84] p<0,0001	1,31 [1,16; 1,48] p<0,0001	16,60 % [9,50 %; 23,80 %] p<0,0001
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8				
180/336 (53,6 %)	131/340 (38,5 %)	1,85 [1,36; 2,52] p<0,0001	1,39 [1,18; 1,65] p<0,0001	15,20 % [7,70 %; 22,60 %] p<0,0001
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32				
234/336 (69,6 %)	181/340 (53,2 %)	2,06 [1,50; 2,83] p<0,0001	1,31 [1,16; 1,48] p<0,0001	16,60 % [9,50 %; 23,80 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8 im Behandlungsarm 182 Ereignisse (54,2 %) und im Kontrollarm 132 Ereignisse (38,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,88 [1,38; 2,55]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,40 [1,19; 1,65]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,50 % [8,00 %; 22,90 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32 im Behandlungsarm 235 Ereignisse (69,9 %) und im Kontrollarm 182 Ereignisse (53,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,06 [1,50; 2,84]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,31 [1,16; 1,48]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=16,60 % [9,50 %; 23,80 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8 im Behandlungsarm 180 Ereignisse (53,6 %) und im Kontrollarm 131 Ereignisse (38,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,85 [1,36; 2,52]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,39 [1,18; 1,65]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,20 % [7,70 %; 22,60 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32 im Behandlungsarm 234 Ereignisse (69,6 %) und im Kontrollarm 181 Ereignisse (53,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,06 [1,50; 2,83]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,31 [1,16; 1,48]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=16,60 % [9,50 %; 23,80 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12 bzw. ≤ 10) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRIvs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] (Monate)[b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI] (Monate)[b]**	**HR [95%-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12)				
293/336 (87,2 %)	1,41 [1,35; 1,45]	244/340 (71,8 %)	2,30 [1,87; 2,33]	1,62 [1,36; 1,92] p<0,0001
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12)				
219/336 (65,2 %)	4,21 [3,68; 4,73]	168/340 (49,4 %)	5,88 [5,13; 6,50]	1,50 [1,22; 1,83] p<0,0001

ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRIvs. QTP + SSRI/SNRI
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] (Monate)[b]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI] (Monate)[b]**	**HR [95%-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10)				
293/336 (87,2 %)	1,41 [1,38; 1,48]	241/340 (70,9 %)	2,30 [1,91; 2,33]	1,64 [1,38; 1,95] p<0,0001
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10)				
219/336 (65,2 %)	4,21 [3,68; 4,73]	166/340 (48,8 %)	6,01 [5,13; 6,57]	1,53 [1,25; 1,88] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
c: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) im Behandlungsarm 293 Ereignisse (87,2 %) und im Kontrollarm 244 Ereignisse (71,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,41 Monate im Behandlungsarm und 2,30 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,62 [1,36; 1,92]; p<0,0001).

Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) - ESCAPE-TRD:

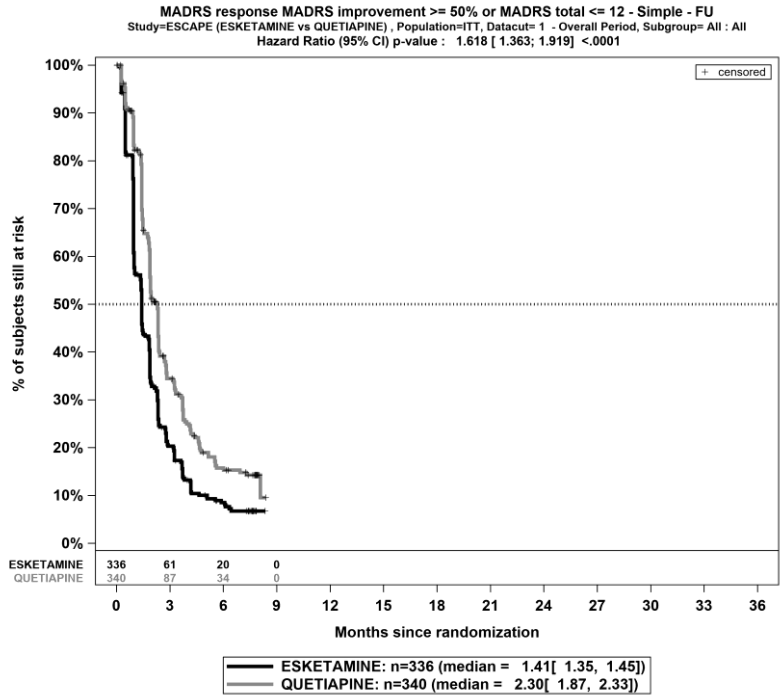
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) im Behandlungsarm 219 Ereignisse (65,2 %) und im Kontrollarm 168 Ereignisse (49,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,21 Monate im Behandlungsarm und 5,88 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,50 [1,22; 1,83]; p<0,0001).

Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) im Behandlungsarm 293 Ereignisse (87,2 %) und im Kontrollarm 241 Ereignisse (70,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,41 Monate im Behandlungsarm und 2,30 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,64 [1,38; 1,95]; p<0,0001).

Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) - ESCAPE-TRD:

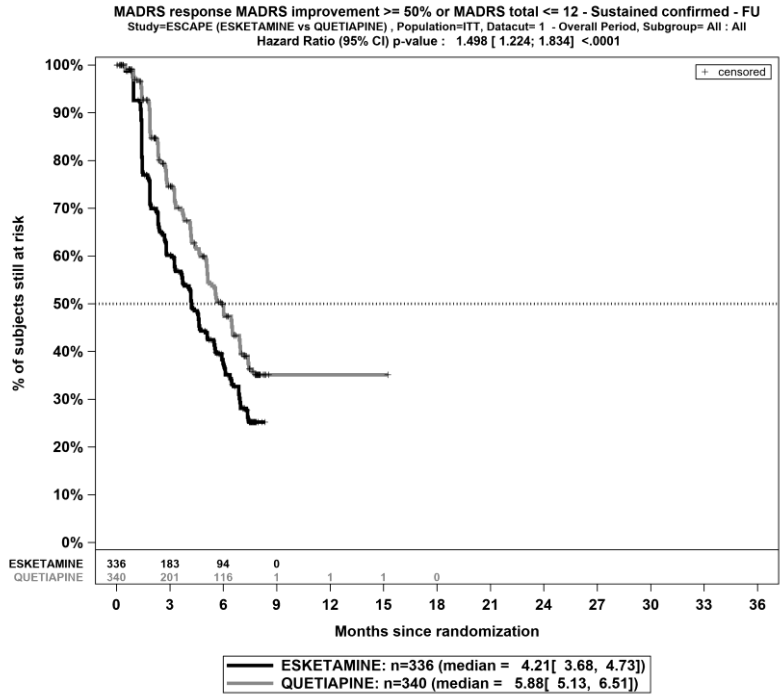
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) im Behandlungsarm 219 Ereignisse (65,2 %) und im Kontrollarm 166 Ereignisse (48,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,21 Monate im Behandlungsarm und 6,01 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,53 [1,25; 1,88]; p<0,0001).



Quelle: (87)

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

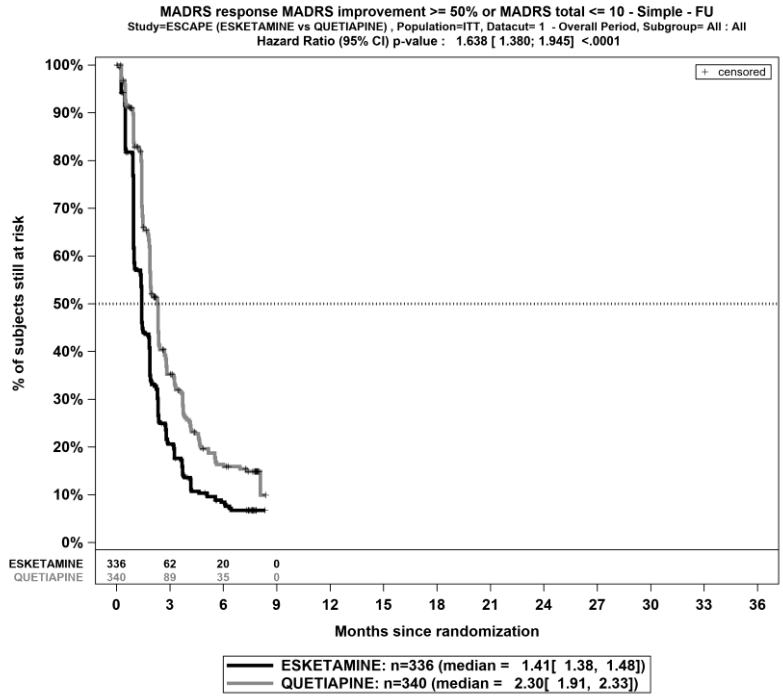
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

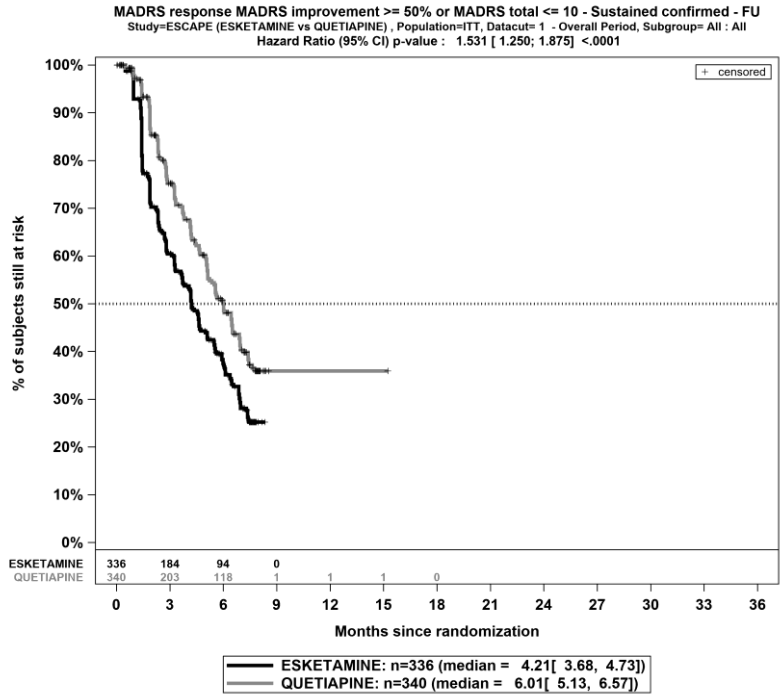
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	Die Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore wird auf Basis einer MMRM-Analyse untersucht. Als Baseline-Wert wird der zu Tag 1 erhobene MADRS Gesamtscore verwendet, d. h. der Wert vor Gabe der ersten Dosierung der Studienmedikation. Die MADRS wird in der Studie ESCAPE-TRD zu Tag 1, zu Woche 1, zu Woche 2 und ab Woche 4 alle 2 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben. Um eine unverzerrte Beurteilung der Wirksamkeit zu gewährleisten, wird die MADRS in der Studie ESCAPE-TRD (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, der ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet: • die Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore zu Woche 8 und Woche 32. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dient der Mittelwertunterschied aus einem MMRM Modell (LSMD).
Abkürzungen: LSMD: Least Square Mean Difference, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, SIGMA: Structured Interview Guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, TRD: Therapieresistente Major Depression Quellen: (11, 16, 86)	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Abkürzungen: ITT: Intention to treat, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TRD: Therapieresistente Major Depression

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für die Studie ESCAPE-TRD niedrig.

Die MADRS wird (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, der ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert.

Alle MADRS-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für MADRS-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial aller MADRS-basierten Endpunkte wird als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
N[a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswertungszeitpunkt**	**LS-MW (SE)[b]**	**N[a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswertungszeitpunkt**	**LS-MW (SE)[b]**	**LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert[b]**	**SMD [95%-KI][c]**
Veränderung der MADRS zu Woche 8									
312	31,40 (6,06)	15,34 (0,58)	-15,89 (0,57)	288	31,00 (5,83)	17,75 (0,59)	-13,14 (0,58)	-2,75 [-4,04; -1,47] p<0,0001	-0,27 [-0,43; -0,11]
Veränderung der MADRS zu Woche 32									
272	31,40 (6,06)	10,21 (0,59)	-20,80 (0,59)	234	31,00 (5,83)	12,15 (0,61)	-18,82 (0,61)	-1,98 [-3,34; -0,62] p=0,0044	-0,21 [-0,38; -0,03]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: standardisierte mittlere Differenz; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle:(87)

Veränderung der MADRS zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Woche 8 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -2,75 [-4,04; -1,47]; p<0,0001).

Veränderung der MADRS zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung der MADRS zu Woche 32 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -1,98 [-3,34; -0,62]; p=0,0044)

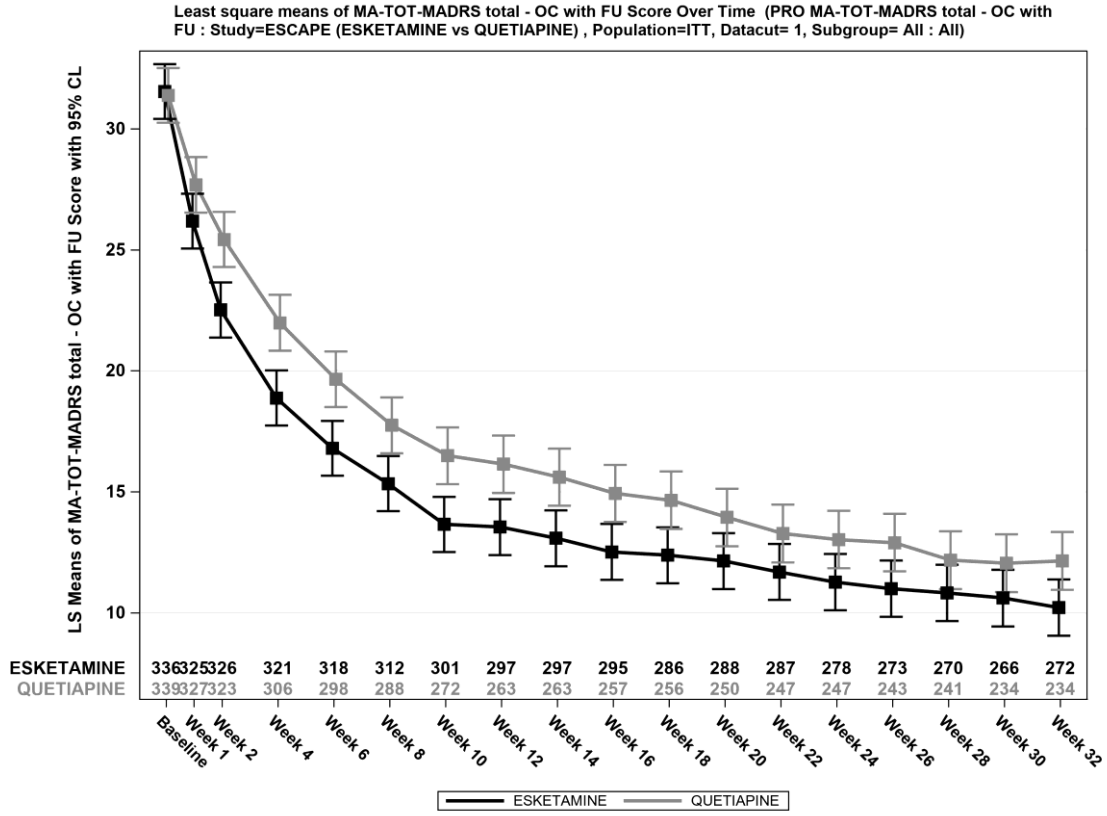
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übersicht über die Werte im Studienverlauf

Die folgende Grafik stellt eine Übersicht der LS-Mittelwerte im Studienverlauf dar. Der Grafik sind Ergebnisse zu allen erhobenen Zeitpunkten zu entnehmen.



Quelle: (87)

Abbildung 4-11: Plot der Mittelwerte im Studienverlauf für den MADRS-Gesamtscore, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CL: Konfidenzintervall; FU: Follow-Up; ITT: Intention to treat; LS: Least-Sqaure, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OC: Observed Cases, TRD: Therapieresistente Major Depression

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Schweregrad der Erkrankung gemäß CGI-S – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Remission gemäß CGI-S

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	Die CGI-S (Clinical Global Impression – Severity) ist ein Messinstrument zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung eines Studienteilnehmers zum Zeitpunkt der Bewertung durch den Arzt. Die CGI-S berücksichtigt alle verfügbaren Informationen, inklusive der bekannten medizinischen Vorgeschichte, die psychosozialen Umstände, die Symptome, das Verhalten und den Einfluss von Symptomen auf die Funktionsfähigkeit des Studienteilnehmers. Die Erhebung erfolgt durch die Prüfärzte und bezieht sich in der Regel auf die zum Erhebungszeitpunkt verfügbaren Informationen. Die Bewertung des Schweregrades der Psychopathologie erfolgt auf einer Sieben-Punkteskala (1=normal (gar nicht krank), 2=grenzwertig mentale Erkrankung, 3=milde Erkrankung, 4=moderate Erkrankung, 5=deutliche Erkrankung, 6=schwere Erkrankung, 7=extrem schwere Erkrankung). Eine globale Einschätzung des Zustandes eines Studienteilnehmers kann mit der CGI-S jederzeit durchgeführt werden und gilt bei psychiatrischen Erkrankungen als Standard. Eine Remission gemäß CGI-S wird definiert als CGI-S Score ≤ 2 und ein Ansprechen wird definiert als Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 oder als CGI-S-Score ≤ 3, was „normal“ (gar nicht krank) bis mild erkrankt umfasst. Die Remission und das Ansprechen werden in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht: Zum einen die Anteile der Studienteilnehmer, die sich zu Woche 8 und 32 in Remission/Ansprechen befinden, die Zeit bis zur erstmaligen Remission/Ansprechen und die Zeit bis zur dauerhaften Remission/Ansprechen. Die Zeit bis zur erstmaligen Remission/Ansprechen untersucht zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Remission/Ansprechen erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Remission untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Remission befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Remission/Ansprechen, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten in Remission bleiben bzw. in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten ein Ansprechen erreichen, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Remission/Ansprechen erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Remission/Ansprechen dokumentiert. Die CGI-S wird in der Studie ESCAPE-TRD während der Screeningphase, zu Tag 1, innerhalb der ersten 4 Wochen wöchentlich, darauffolgend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben. Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet: • der Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (CGI-S Score ≤ 2) Woche 8 und 32, • die Zeit bis zur Remission, • der Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 oder CGI-S-Score ≤ 3[mild bis normal depressiv]) zu Woche 8 und 32, • die Zeit bis zum Ansprechen. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dienen das RR, OR und RD bei der Auswertung von Anteilen und das HR bei Ereigniszeitanalysen, jeweils mit zugehörigem KI und p-Wert. Weitere Details können den Fußnoten der Ergebnistabellen entnommen werden.

Abkürzungen: CGI-S: Clinical Global Impression of Severity, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TRD: Therapieresistente Major Depression, z. B.: zum Beispiel

Quellen: (11, 16, 86)

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	niedrig

Abkürzungen: CGI-S: Clinical Global Impression of Severity, ITT: Intention to treat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TRD: Therapieresistente Major Depression

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ESCAPE-TRD als niedrig eingestuft.

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der CGI-S nicht verblindet. Die Endpunkte der CGI-S werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CGI-S für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Remission gemäß CGI-S Score

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (CGI-S-Score ≤ 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 8				
56/336 (16,7 %)	38/340 (11,2 %)	1,60 [1,03; 2,50] p=0,0365	1,50 [1,02; 2,21] p=0,0383	5,60 % [0,40 %; 10,80 %] p=0,0357
Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 32				
148/336 (44,1 %)	92/340 (27,1 %)	2,17 [1,57; 3,00] p<0,0001	1,64 [1,33; 2,02] p<0,0001	17,20 % [10,20 %; 24,30 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 8 im Behandlungsarm 56 Ereignisse (16,7 %) und im Kontrollarm 38 Ereignisse (11,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,60 [1,03; 2,50]; p=0,0365), das Relative Risiko (RR=1,50 [1,02; 2,21]; p=0,0383) und die Risikodifferenz (RD=5,60 % [0,40 %; 10,80 %]; p=0,0357) signifikante Unterschiede.

Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 32 im Behandlungsarm 148 Ereignisse (44,0 %) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (27,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,17 [1,57; 3,00]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,64 [1,33; 2,02]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=17,20 % [10,20 %; 24,30 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Remission (CGI-S-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)				
191/336 (56,9 %)	5,55 [4,57; 6,47]	121/340 (35,6 %)	NA [7,49; NA]	1,73 [1,38; 2,18] p<0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score)				
115/336 (34,2 %)	NA [NA; NA]	75/340 (22,1 %)	NA [NA; NA]	1,49 [1,11; 1,99] p=0,0074

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

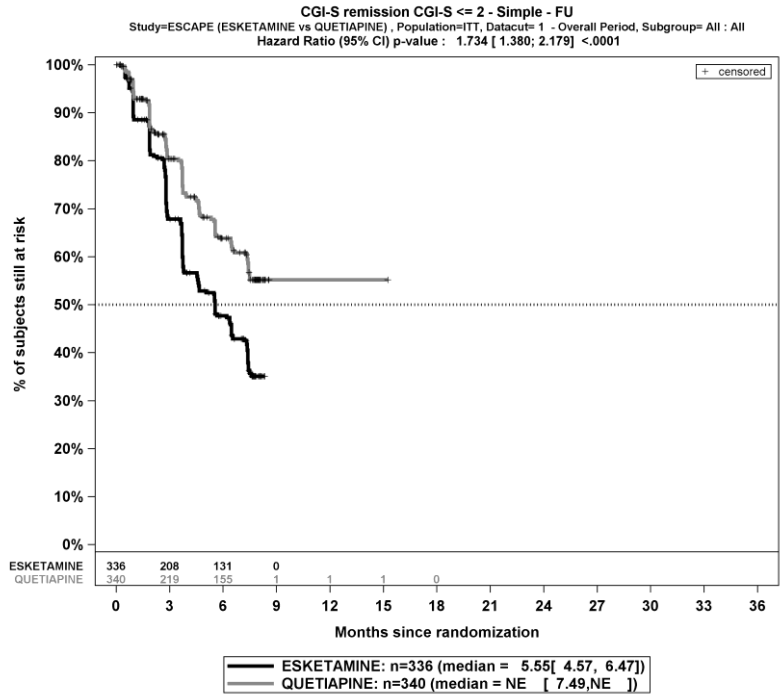
Quelle: (87)

Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score) im Behandlungsarm 191 Ereignisse (56,8 %) und im Kontrollarm 121 Ereignisse (35,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,55 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,73 [1,38; 2,18]; p<0,0001).

Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score) - ESCAPE-TRD:

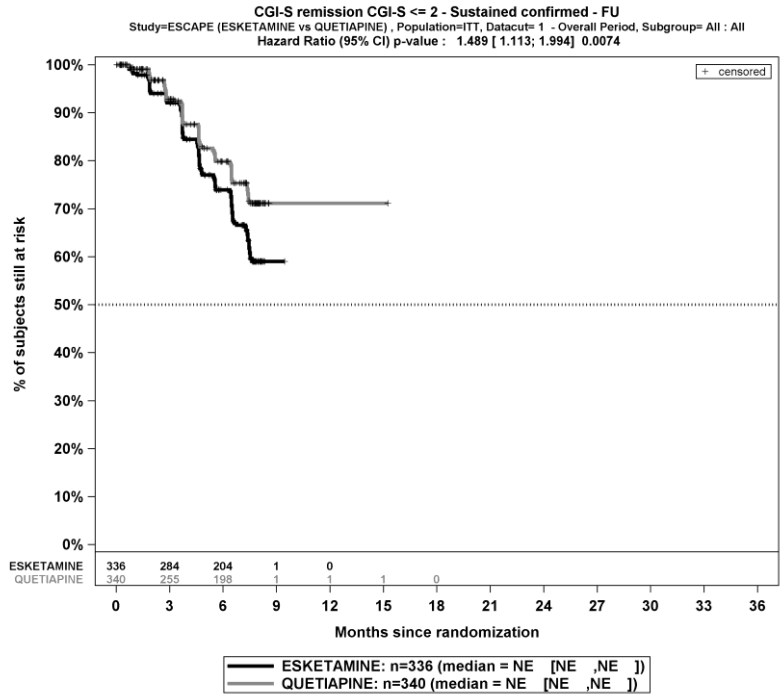
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score) im Behandlungsarm 115 Ereignisse (34,2 %) und im Kontrollarm 75 Ereignisse (22,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,49 [1,11; 1,99]; p=0,0074).



Quelle: (87)

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Ansprechen gemäß CGI-S Score

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen gemäß CGI-S-Score (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 8				
221/336 (65,8 %)	159/340 (46,8 %)	2,21 [1,62; 3,02] p<0,0001	1,41 [1,23; 1,62] p<0,0001	19,10 % [11,80 %; 26,50 %] p<0,0001
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 32				
250/336 (74,4 %)	189/340 (55,6 %)	2,38 [1,71; 3,30] p<0,0001	1,34 [1,20; 1,50] p<0,0001	19,00 % [12,00 %; 26,00 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 8 im Behandlungsarm 221 Ereignisse (65,8 %) und im Kontrollarm 159 Ereignisse (46,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,21 [1,62; 3,02]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,41 [1,23; 1,62]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=19,10 % [11,80 %; 26,50 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 32 im Behandlungsarm 250 Ereignisse (74,4 %) und im Kontrollarm 189 Ereignisse (55,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,38 [1,71; 3,30]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,34 [1,20; 1,50]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=19,00 % [12,00 %; 26,00 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen (CGI-S-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score)				
296/336 (88,1 %)	0,99 [0,95; 1,84]	250/340 (73,5 %)	1,91 [1,87; 2,00]	1,53 [1,30; 1,82] p<0,0001
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)				
238/336 (70,8 %)	2,79 [2,79; 3,61]	180/340 (52,9 %)	4,53 [3,71; 4,70]	1,55 [1,27; 1,88] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

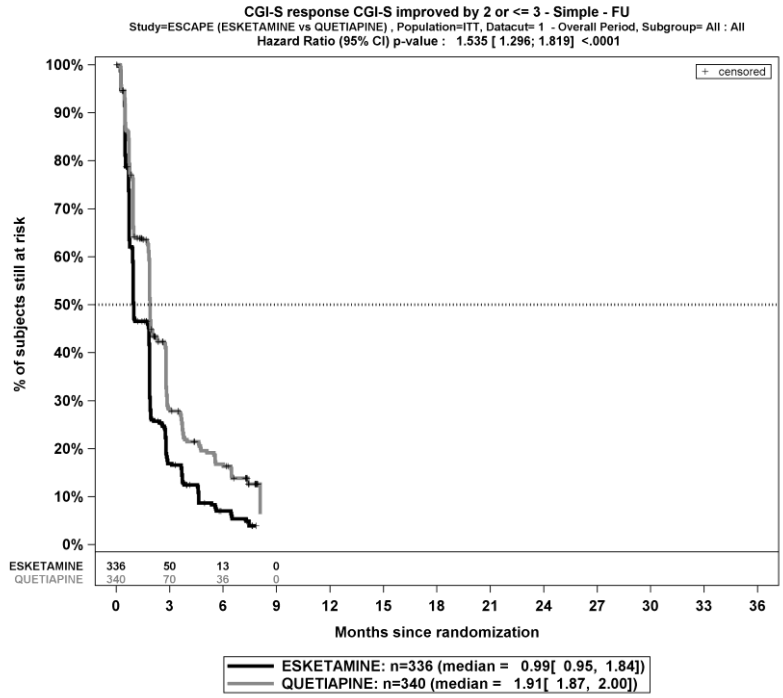
Quelle: (87)

Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score) im Behandlungsarm 296 Ereignisse (88,1 %) und im Kontrollarm 250 Ereignisse (73,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,99 Monate im Behandlungsarm und 1,91 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,53 [1,30; 1,82]; p<0,0001).

Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score) - ESCAPE-TRD:

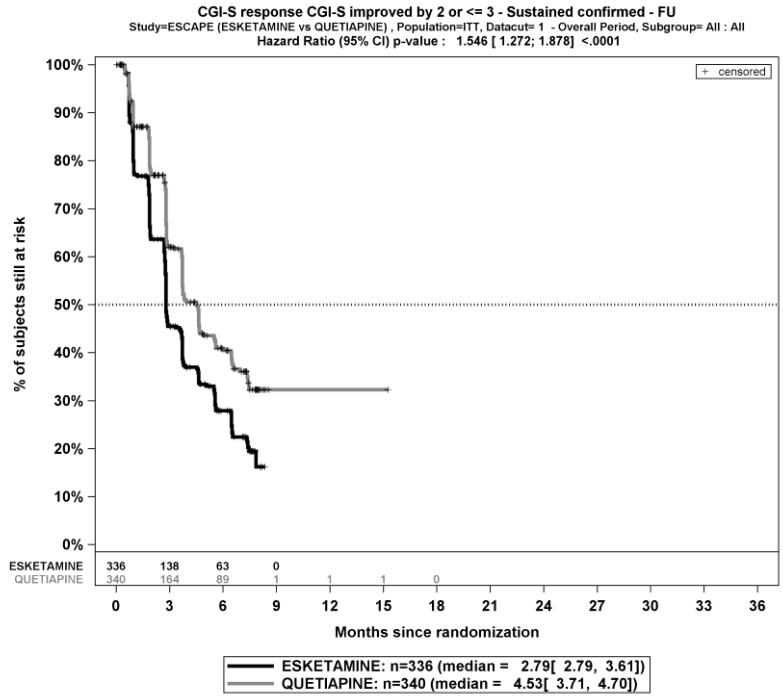
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score) im Behandlungsarm 238 Ereignisse (70,8 %) und im Kontrollarm 180 Ereignisse (52,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,79 Monate im Behandlungsarm und 4,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,55 [1,27; 1,88]; p<0,0001).



Quelle: (87)

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 Morbidität – Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	Die CGI-C (Clinical Global Impression – Change) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Bewertung durch den Studienarzt, die die globale Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Studienteilnehmers misst. Die CGI-C hat sich in vielen klinischen Arzneimittelstudien als robustes Maß zur Messung des klinischen Gesamteindrucks erwiesen und ist einfach und schnell zu handhaben. Auf Basis des CGI-C wird der klinische Gesamteindruck des Studienteilnehmers durch den Studienarzt zu einem bestimmten Zeitpunkt im Vergleich zu Studienbeginn gemessen. Die Bewertung des Schweregrads im Vergleich zu Studienbeginn (vor Gabe der Studienmedikation) erfolgt auf einer Sieben-Punkteskala (1=sehr starke Verbesserung, 2=starke Verbesserung, 3=geringe Verbesserung, 4=keine Veränderung, 5=geringe Verschlechterung, 6=starke Verschlechterung, 7=sehr starke Verschlechterung). Eine globale Einschätzung des Zustandes eines Studienteilnehmers kann mit dem CGI-C (auch CGI-I, Clinical Global Impression of Improvement, genannt) jederzeit durchgeführt werden und gilt bei psychiatrischen Erkrankungen als Standard. Um sicherzustellen, dass die Fortsetzung der jeweils randomisiert, zugewiesenen medikamentösen Behandlung angemessen ist, wird die CGI-C eingesetzt. Ab Woche 8 kommt die CGI-C alle 4 Wochen bis zum Studienende zum Einsatz. Liegt die CGI-C bei zwei aufeinander folgenden Messungen (Visiten) im Bereich von ≥ 4 Punkten („keine Änderung“ oder Verschlechterung) wird empfohlen zu prüfen, ob die aktuelle medikamentöse Behandlung angemessen oder eine alternative Standardbehandlung einzuleiten ist. Liegt die CGI-C bei einer Messung (Visite) im Bereich von < 4 Punkte (geringe bis sehr starke Verbesserung) kann die aktuelle medikamentöse Behandlung im Ermessen des Studienarztes fortgesetzt werden. Die CGI-C wird in der Studie ESCAPE-TRD beginnend an Tag 8 innerhalb der ersten 4 Wochen wöchentlich und darauffolgend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben. Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet: • die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C-Score zu Woche 8 und 32.[1] Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dient der Mittelwertunterschied aus einem MMRM Modell (LSMD).

[1] Der CGI-C misst gemäß seiner Definition die Veränderung gegenüber Baseline, weshalb zu Baseline kein Wert für den CGI-C erhoben wird. Der CGI-C-Wert besagt, ob es eine Änderung, und wenn ja, welcher Art, gegeben hat.

Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression of Change, DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5te-Edition), KI: Konfidenzintervall, LSMD: Least Square Mean Difference, MDD: Major Depression, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, TRD: Therapieresistente Major Depression

Quellen: (11, 16, 86)

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	niedrig

Abkürzungen: CGI-C: Clinical Global Impression of Change, ITT: Intention to treat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TRD: Therapieresistente Major Depression

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ESCAPE-TRD als niedrig eingestuft.

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der CGI-C nicht verblindet. Die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Das Verzerrungspotenzial der CGI-C wird als niedrig eingestuft. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad der Erkrankung gemäß CGI-C-Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C-Score

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
N[a]	**MW (SD) Studien-beginn[b]**	**MW (SD) Auswertungszeitpunkt[b]**	**LS-MW (SE)[c]**	**N[a]**	**MW (SD) Studien-beginn[b]**	**MW (SD) Auswertungszeitpunkt[b]**	**LS-MW (SE)[c]**	**LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert[c]**	**SMD [95%-KI][d]**
Veränderung des Schweregrads der Erkrankung zu Woche 8									
312	NA (NA)	NA (NA)	2,16 (0,07)	292	NA (NA)	NA (NA)	2,56 (0,07)	-0,40 [-0,55; -0,26] p<0,0001	-0,32 [-0,48; -0,16]
Veränderung des Schweregrads der Erkrankung zu Woche 32									
273	NA (NA)	NA (NA)	1,74 (0,07)	230	NA (NA)	NA (NA)	2,20 (0,08)	-0,46 [-0,62; -0,31] p<0,0001	-0,39 [-0,57; -0,21]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Der CGI-C misst gemäß seiner Definition die Veränderung gegenüber Baseline, weshalb zu Baseline kein Wert für den CGI-C erhoben wird. Der CGI-C-Wert besagt, ob es eine Änderung, und wenn ja, welcher Art, gegeben hat.
c: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte.
d: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.
Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus
Quelle: (87)

Veränderung des Schweregrads der Erkrankung zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des Schweregrads der Erkrankung zu Woche 8 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,40 [-0,55; -0,26]; p<0,0001).

Veränderung des Schweregrads der Erkrankung zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes Veränderung des Schweregrads der Erkrankung zu Woche 32 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Behandlungsarmes (Differenz: -0,46 [-0,62; -0,31]; p<0,0001). Dieser Unterschied ist klinisch relevant (Standardisierte Mittelwertdifferenz: -0,39 [-0,57; -0,21]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 Morbidität – Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von patientenberichteter depressiver Symptomatik gemäß PHQ-9

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	Der PHQ-9 ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung der depressiven Symptomatik. Die Erhebung erfolgt durch die Studienteilnehmer selbst und bezieht sich in der Regel auf die Erinnerung der zurückliegenden 2 Wochen. Der Fragebogen besteht aus den 9 Symptomdomänen der DSM-V MDD Kriterien: • wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten • Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit • Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf • Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben • verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen • schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben • Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen • waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst? • Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten. Das Auftreten der Symptome wird auf einer Vierpunkteskala bewertet (0=überhaupt nicht, 1=an einzelnen Tagen, 2=an mehr als der Hälfte der Tage, 3=beinahe jeden Tag). Höhere Score-Werte repräsentieren eine schwerwiegendere depressive Symptomatik aus Patientensicht. Der maximale Gesamtscore beträgt 27 Punkte, anhand des Wertes des Gesamtscore kann die Schwere der depressiven Symptomatik aus Patientensicht kategorisiert werden (0-4: keine bis minimal, 5-9: mild, 10-14: moderat, 15-19: moderat schwer, 20-27: schwer). Die Änderung der patientenberichteten depressiven Symptomatik wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zur Baseline. Der PHQ-9 wird in der Studie ESCAPE-TRD zu Baseline und darauffolgend alle 2 Wochen sowie bei frühzeitigem Studienaustritt erhoben. In der Studie ESCAPE-TRD wird Remission operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation eine Verbesserung des PHQ-9 auf einen Gesamtscore von ≤ 9 Punkten erreicht haben. Die Remission wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht. Zum einen die Anteile der Studienteilnehmer die sich zu Woche 8 und 32 in Remission befinden, die Zeit bis zur erstmaligen Remission und die Zeit bis zur dauerhaften Remission. Die Anteile der Studienteilnehmer in Remission zu unterschiedlichen Zeitpunkten veranschaulicht die Wirksamkeit der Behandlungen im Verlauf. Die Zeit bis zur erstmaligen Remission untersucht, zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine Remission erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Remission untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Remission befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Remission, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten in Remission bleiben, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Remission erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Remission dokumentiert. Des Weiteren wird zur Auswertung eine Responderanalyse durchgeführt. Dabei wird eine Verbesserung und eine Verschlechterung des PHQ-9 um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: ≥ 5 Punkte) verwendet. Für die Ereigniszeitanalyse wird sowohl die

Studie	Operationalisierung
	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung, als auch die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung /Verschlechterung ausgewertet. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung untersucht, zu welchem Zeitpunkt die Studienteilnehmer erstmals die Verbesserung/Verschlechterung erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Verbesserung/Verschlechterung befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen, wobei jeweils erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Verbesserung/Verschlechterung erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments PHQ-9 durch den Studienteilnehmer sind zu Tag 1 und anschließend alle 2 Wochen sowie bei frühzeitigem Studienaustritt. Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet: • der Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 8 und 32, • die Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9), • die Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9), • die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung[1] um ≥ 15 %, • die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung[1] um ≥ 15 %, • Der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung des PHQ-9 um ≥ 15 % (= 5 Punkte) zu Woche 8 und 32. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dienen das RR, OR und RD bei der Auswertung von Anteilen und das HR bei Ereigniszeitanalysen, jeweils mit zugehörigem KI und p-Wert. Weitere Details können den Fußnoten der Ergebnistabellen entnommen werden.
[1] Aufgrund der Eigenschaften einer Depression ist die Verbesserung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung die aussagekräftige Analyse. Im Hauptteil des Dossiers werden daher lediglich die Ergebnisse zur Verbesserung dargestellt. Die Ergebnisse zur Verschlechterung finden sich in Anhang 4-I. Abkürzungen: DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5te-Edition), HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MDD: Major Depression, PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 item, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TRD: Therapieresistente Major Depression Quellen: (11, 16, 40, 86)	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PHQ-9 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	hoch

Abkürzungen: ITT: Intention to treat, PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 item, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TRD: Therapieresistente Major Depression

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ESCAPE-TRD als niedrig eingestuft.

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung des PHQ-9 nicht verblindet. Die patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9 wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial des PHQ-9 als hoch eingestuft.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des PHQ-9 werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Um ein umfassendes Bild zu den Rücklaufquoten zu geben, werden einerseits die Rücklaufquoten der Population in der Studie und andererseits die Rücklaufquoten der ITT-Population dargestellt. Die Rücklaufquoten der Population in der Studie werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention). Die Rücklaufquoten der ITT- Population werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Beide Rücklaufquoten sind für das Instrument PHQ-9 in Tabelle 4-44 dargestellt.

Die Rücklaufquote für die Erhebung des PHQ-9 liegt in der Population in der Studie für beide Therapiearme in der Studie ESCAPE-TRD bis zu Woche 32 über 90 %. Bei zugrunde legen der ITT-Population liegen die Rücklaufquoten zu Woche 8 in beiden Armen über 80 %, zu Woche 32 liegen die Rücklaufquoten im ESK + SSRI/SNRI Arm noch über 80 % und im QTP + SSRI/SNRI Arm bei knapp 70 % (siehe Tabelle 4-44).

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments PHQ-9 nach Erhebungszeitpunkt

ESCAPE-TRD								
	Rücklaufquoten Population in der Studie[a]				**Rücklaufquoten ITT-Population[b]**			
	ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI**		**QTP + SSRI/SNRI**	
Visite	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**
Baseline	336	333 (99,1 %)	340	335 (98,5 %)	336	333 (99,1 %)	340	335 (98,5 %)
Tag 15	328	323 (98,5 %)	334	321 (96,1 %)	336	323 (96,1 %)	340	321 (94,4 %)
Tag 29	324	316 (97,5 %)	328	305 (93,0 %)	336	316 (94,0 %)	340	305 (89,7 %)
Woche 6	321	314 (97,8 %)	308	295 (95,8 %)	336	314 (93,5 %)	340	295 (86,8 %)
Woche 8	**316**	**309 (97,8 %)**	**301**	**279 (92,7 %)**	**336**	**309 (92,0 %)**	**340**	**279 (82,1 %)**
Woche 10	311	296 (95,2 %)	289	271 (93,8 %)	335	296 (88,4 %)	340	271 (79,7 %)
Woche 12	309	292 (94,5 %)	278	259 (93,2 %)	335	292 (87,2 %)	340	259 (76,2 %)
Woche 14	306	291 (95,1 %)	273	258 (94,5 %)	335	291 (86,9 %)	340	258 (75,9 %)
Woche 16	304	293 (96,4 %)	269	253 (94,1 %)	335	293 (87,5 %)	340	253 (74,4 %)
Woche 18	300	279 (93,0 %)	268	253 (94,4 %)	335	279 (83,3 %)	339	253 (74,6 %)
Woche 20	299	284 (95,0 %)	265	252 (95,1 %)	335	284 (84,8 %)	339	252 (74,3 %)
Woche 22	294	286 (97,3 %)	258	247 (95,7 %)	335	286 (85,4 %)	339	247 (72,9 %)
Woche 24	292	278 (95,2 %)	257	249 (96,9 %)	335	278 (83,0 %)	339	249 (73,5 %)
Woche 26	284	273 (96,1 %)	253	242 (95,7 %)	335	273 (81,5 %)	339	242 (71,4 %)
Woche 28	282	270 (95,7 %)	250	239 (95,6 %)	335	270 (80,6 %)	339	239 (70,5 %)
Woche 30	280	268 (95,7 %)	243	235 (96,7 %)	335	268 (80,0 %)	339	235 (69,3 %)
Woche 32	**277**	**271 (97,8 %)**	**239**	**234 (97,9 %)**	**335**	**271 (80,9 %)**	**339**	**234 (69,0 %)**

a: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention).
b: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten.

Abkürzungen: ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl gültiger Ereignisse, QTP: Quetiapin XR, SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TRD: Therapieresistente Major Depression

Quelle: (89)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht über Werte im Studienverlauf

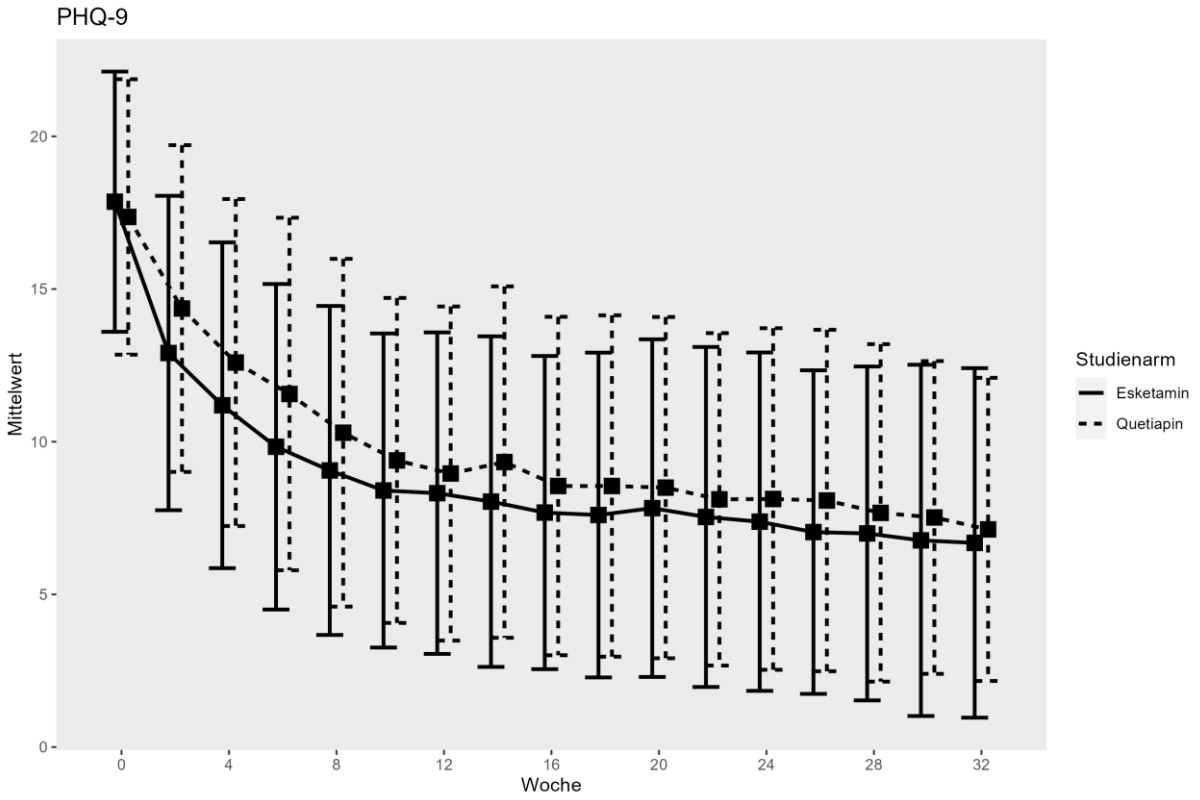
Tabelle 4-45: Verlaufswerte für *patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESCAPE-TRD	ESK + SSRI/SNRI			QTP + SSRI/SNRI		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	333	17,86	4,26	335	17,36	4,51
Woche 2	323	12,90	5,15	321	14,36	5,35
Woche 4	316	11,19	5,33	305	12,59	5,35
Woche 6	314	9,83	5,33	295	11,56	5,77
Woche 8	**309**	**9,06**	**5,39**	**279**	**10,29**	**5,69**
Woche 10	296	8,40	5,14	271	9,39	5,32
Woche 12	292	8,32	5,26	259	8,96	5,47
Woche 14	291	8,04	5,41	258	9,33	5,75
Woche 16	293	7,68	5,13	253	8,55	5,54
Woche 18	279	7,60	5,32	253	8,55	5,59
Woche 20	284	7,82	5,53	252	8,50	5,59
Woche 22	286	7,54	5,57	247	8,11	5,44
Woche 24	278	7,38	5,54	249	8,12	5,59
Woche 26	273	7,04	5,30	242	8,07	5,59
Woche 28	270	7,00	5,47	239	7,67	5,53
Woche 30	268	6,77	5,75	235	7,52	5,12
Woche 32	**271**	**6,69**	**5,72**	**234**	**7,13**	**4,96**

Abkürzungen: ESK: Esketamin; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; QTP: Quetiapin; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression.
Quelle: (89)

Zur Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9* im Behandlungsarm bei 17,86 und im Kontrollarm bei 17,36. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Woche 32 liegt im Behandlungsarm bei 6,69 und im Kontrollarm bei 7,13.

Die folgende Grafik stellt eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar.



Quelle: (89)

Abbildung 4-16: Verlaufswerte für den Endpunkt *patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Remission gemäß PHQ-9 Gesamtscore

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 8				
180/336 (53,6 %)	136/340 (40,0 %)	1,74 [1,28; 2,36] p=0,0004	1,34 [1,14; 1,58] p=0,0004	13,70 % [6,20 %; 21,10 %] p=0,0003
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32				
209/336 (62,2 %)	172/340 (50,6 %)	1,63 [1,20; 2,22] p=0,0019	1,23 [1,08; 1,41] p=0,0020	11,80 % [4,40 %; 19,20 %] p=0,0017

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 8 im Behandlungsarm 180 Ereignisse (53,6 %) und im Kontrollarm 136 Ereignisse (40,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,74 [1,28; 2,36]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=1,34 [1,14; 1,58]; p=0,0004) und die Risikodifferenz (RD=13,70 % [6,20 %; 21,10 %]; p=0,0003) signifikante Unterschiede.

Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32 im Behandlungsarm 209 Ereignisse (62,2 %) und im Kontrollarm 172 Ereignisse (50,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,63 [1,20; 2,22]; p=0,0019), das Relative Risiko (RR=1,23 [1,08; 1,41]; p=0,0020) und die Risikodifferenz (RD=11,80 % [4,40 %; 19,20 %]; p=0,0017) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)				
285/336 (84,8 %)	1,38 [0,99; 1,41]	250/340 (73,5 %)	1,87 [1,54; 2,30]	1,38 [1,16; 1,63] p=0,0003
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)				
194/336 (57,7 %)	5,55 [4,40; 6,44]	151/340 (44,4 %)	6,93 [6,04; 7,75]	1,34 [1,09; 1,66] p=0,0066

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

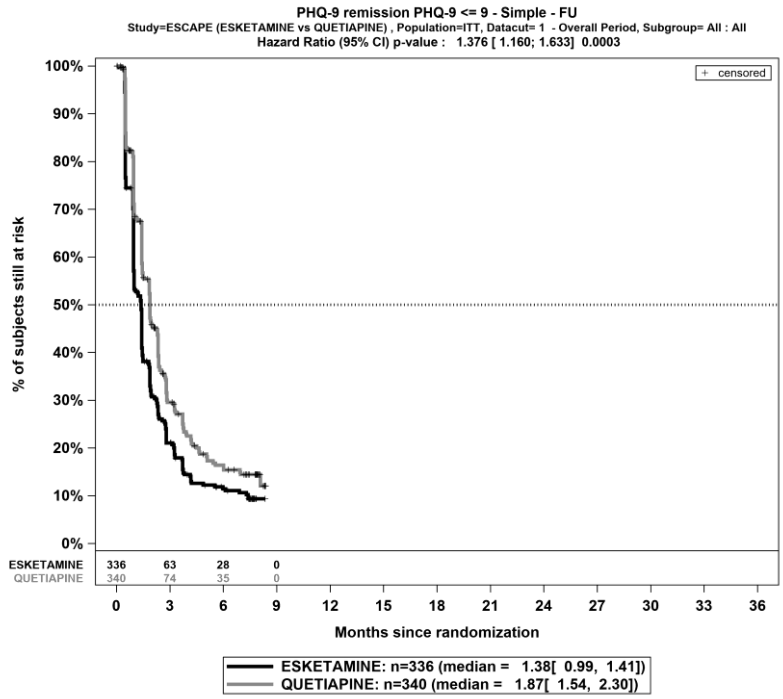
Quelle: (89)

Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) im Behandlungsarm 285 Ereignisse (84,8 %) und im Kontrollarm 250 Ereignisse (73,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,38 Monate im Behandlungsarm und 1,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,38 [1,16; 1,63]; p=0,0003).

Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) - ESCAPE-TRD:

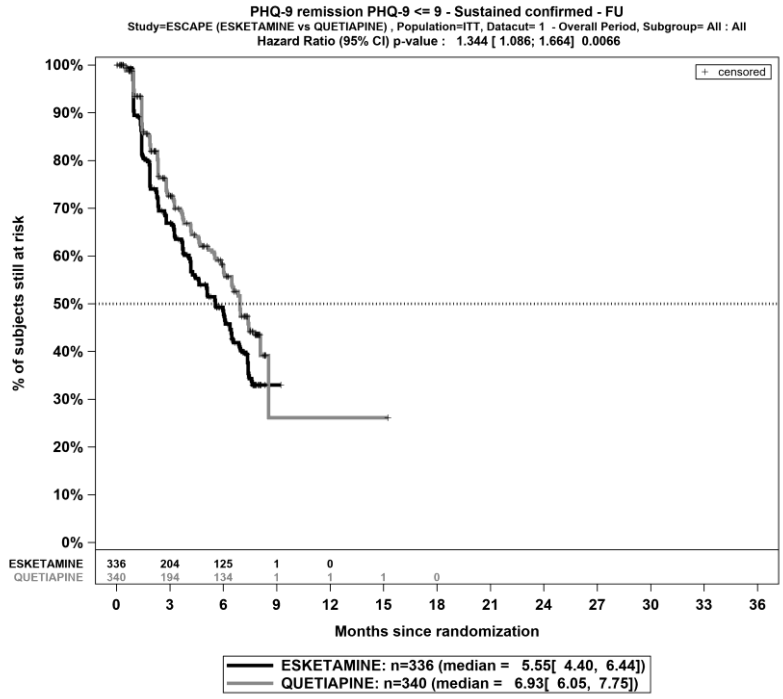
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) im Behandlungsarm 194 Ereignisse (57,7 %) und im Kontrollarm 151 Ereignisse (44,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,55 Monate im Behandlungsarm und 6,93 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,34 [1,09; 1,66]; p=0,0066).



Quelle: (89)

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Veränderung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8				
231/336 (68,8 %)	198/340 (58,2 %)	1,58 [1,15; 2,17] p=0,0046	1,18 [1,05; 1,32] p=0,0047	10,50 % [3,30 %; 17,70 %] p=0,0042
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32				
232/336 (69,1 %)	192/340 (56,5 %)	1,73 [1,26; 2,37] p=0,0006	1,23 [1,09; 1,38] p=0,0007	12,70 % [5,50 %; 19,90 %] p=0,0006

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 im Behandlungsarm 231 Ereignisse (68,8 %) und im Kontrollarm 198 Ereignisse (58,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,58 [1,15; 2,17]; p=0,0046), das Relative Risiko (RR=1,18 [1,05; 1,32]; p=0,0047) und die Risikodifferenz (RD=10,50 % [3,30 %; 17,70 %]; p=0,0042) signifikante Unterschiede.

Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 im Behandlungsarm 232 Ereignisse (69,0 %) und im Kontrollarm 192 Ereignisse (56,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,73 [1,26; 2,37]; p=0,0006), das Relative Risiko (RR=1,23 [1,09; 1,38];

p=0,0007) und die Risikodifferenz (RD=12,70 % [5,50 %; 19,90 %]; p=0,0006) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)				
302/336 (89,9 %)	0,53 [0,49; 0,92]	271/340 (79,7 %)	0,95 [0,95; 1,08]	1,38 [1,17; 1,62] p=0,0002
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)				
238/336 (70,8 %)	1,81 [1,28; 2,27]	205/340 (60,3 %)	3,22 [1,84; 4,14]	1,28 [1,06; 1,54] p=0,0112

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

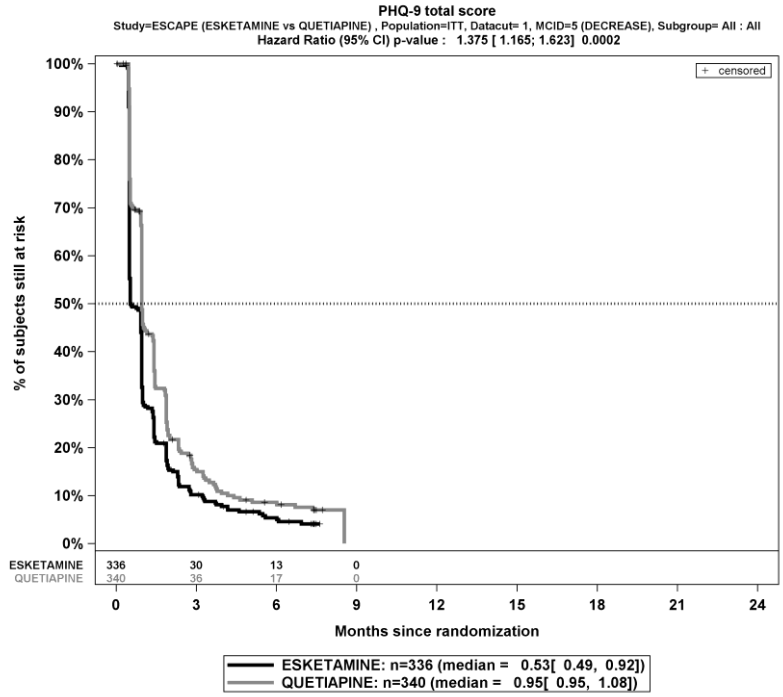
Quelle: (89)

Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) - ESCAPE-TRD:
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Behandlungsarm 302 Ereignisse (89,9 %) und im Kontrollarm 271 Ereignisse (79,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,53 Monate im Behandlungsarm und 0,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,38 [1,17; 1,62]; p=0,0002).

Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Behandlungsarm 238 Ereignisse (70,8 %) und im Kontrollarm 205 Ereignisse (60,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,81 Monate im

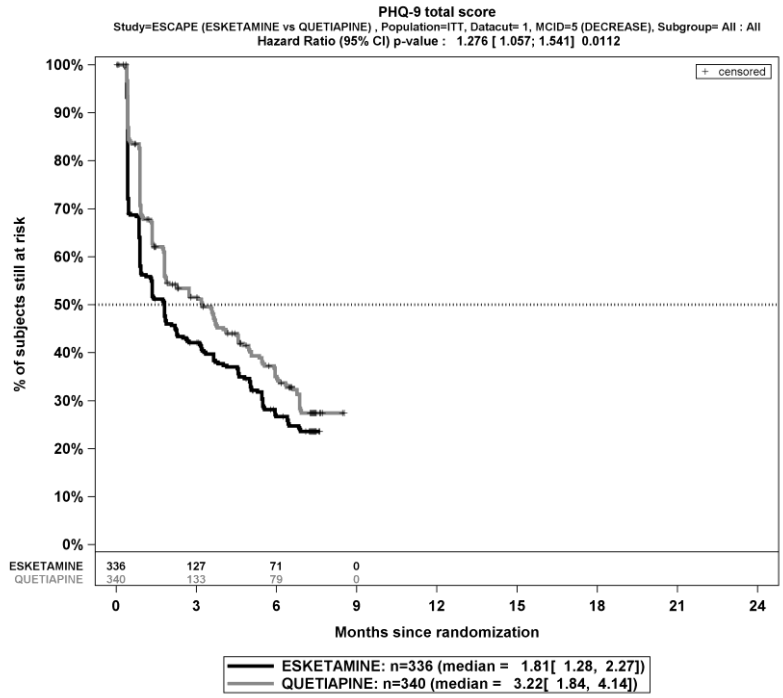
Behandlungsarm und 3,22 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,28 [1,06; 1,54]; p=0,0112).



Quelle: (89)

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.9 Morbidität – Funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	Die SDS ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung funktionaler Beeinträchtigung und damit verbundener Behinderung. Der Fragebogen besteht aus 5 Items. Die Erhebung erfolgt durch die Studienteilnehmer selbst und bezieht sich in der Regel auf die Erinnerung der zurückliegenden sieben Tage. Die 3 Items des Fragebogens bestimmen die Beeinträchtigung • des Arbeits-/Schullebens, • des Soziallebens, • des Familienlebens/häusliche Tätigkeiten Die Bewertung des Schweregrades der Beeinträchtigung in den drei Lebensbereichen erfolgt auf einer 10-Punkteskala (0=gar nicht beeinträchtigt, 1-3=geringfügig beeinträchtigt, 4-6=moderat beeinträchtigt, 7-9=merklich beeinträchtigt, 10=extrem beeinträchtigt). Höhere Score-Werte repräsentieren demnach eine schwerwiegendere Beeinträchtigung bzw. Behinderung. Der maximale Gesamtscore beträgt 30 Punkte. Dieser wird nur berechnet, wenn zu allen 3 Lebensbereichen Antworten vorliegen. Des Weiteren werden zur Bewertung die • Anzahl verlorener Arbeits-/Schultage und • Anzahl Tage mit verringerter Produktivität erfasst und berücksichtigt. Sollte zu einem der drei Lebensbereiche keine Antwort vorliegen, kann kein Gesamtscore ermittelt werden und der Fragebogen wird insgesamt als „nicht erhalten“ gewertet. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die arbeitslos sind, der Fall. Das führt zu einer höheren Anzahl fehlender Werte und entsprechend einer geringeren Power der Analyse. Entsprechend wird für den SDS eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores). Eine funktionale Remission wird in der Studie ESCAPE-TRD definiert als das Erreichen eines SDS Gesamtscore von 6 oder weniger Punkten. Die funktionale Remission wird in der ESCAPE-TRD anhand dreier verschiedener Endpunkte untersucht. Zum einen die Anteile der Studienteilnehmer die sich zu Woche 8 und 32 in funktionaler Remission befinden, die Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission und die Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission. Die Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission untersucht zu welchem Zeitpunkt Studienteilnehmer erstmals eine funktionale Remission erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer funktionalen Remission befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften funktionalen Remission, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten in funktionaler Remission bleiben, wobei erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine funktionale Remission erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Remission dokumentiert. Die Beurteilung der Veränderung bzw. Verbesserung/Verschlechterung funktionaler Beeinträchtigung unter der Therapie wird in der Studie ESCAPE-TRD operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des SDS durch den Studienteilnehmer sind zu Tag 1 und anschließend alle 4 Wochen sowie bei frühzeitigem Studienaustritt. Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Dabei wird eine Verbesserung und eine Verschlechterung des SDS um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: ≥ 5 Punkte) verwendet. Für die Ereigniszeitanalysen wird sowohl die Zeit bis zur erstmaligen

Studie	Operationalisierung
	Verbesserung/Verschlechterung als auch die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung ausgewertet. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung untersucht, zu welchem Zeitpunkt die Studienteilnehmer erstmals die Verbesserung/Verschlechterung erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Verbesserung/Verschlechterung befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen, wobei jeweils erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Verbesserung/Verschlechterung erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert. Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet[1]: • der Anteil der Studienteilnehmer mit funktionaler Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)[1], • die Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)[1], • die Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)[1], • die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung[2] um ≥ 15 %[1], • die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung[2] um ≥ 15 %[1], • Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung des SDS Gesamtscore um ≥ 15 % (=5 Punkte)[1]. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dienen das RR, OR und RD bei der Auswertung von Anteilen und das HR bei Ereigniszeitanalysen, jeweils mit zugehörigem KI und p-Wert. Weitere Details können den Fußnoten der Ergebnistabellen entnommen werden.

[1] Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2. Die Ergebnisse finden sich im Anhang 4-I.

[2] Aufgrund der Eigenschaften einer Depression ist die Verbesserung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung die aussagekräftige Analyse. Im Hauptteil des Dossiers werden daher lediglich die Ergebnisse zur Verbesserung dargestellt. Die Ergebnisse zur Verschlechterung finden sich in Anhang 4-I .

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SDS: Sheehan Disability Scale, TRD: Therapieresistente Major Depression

Quellen: (11, 16, 86)

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SDS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	hoch

Abkürzungen: ITT: Intention to treat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SDS: Sheehan Disability Scale, TRD: Therapieresistente Major Depression

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ESCAPE-TRD als niedrig eingestuft.

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der SDS nicht verblindet.

Die Endpunkte der SDS werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial der SDS als hoch eingestuft.

Zur Beurteilung der Aussagekraft der SDS werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Um ein umfassendes Bild zu den Rücklaufquoten zu geben, werden einerseits die Rücklaufquoten der Population in der Studie und andererseits die Rücklaufquoten der ITT-Population dargestellt. Die Rücklaufquoten der Population in der Studie werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention). Die Rücklaufquoten der ITT-Population werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Beide Rücklaufquoten sind für das Instrument SDS in Tabelle 4-52 dargestellt.

Die Rücklaufquoten der SDS fallen aufgrund der Gegebenheit des Instruments grundsätzlich niedriger aus, da das Fehlen einer Antwort zu einem der drei Items zu den drei Lebensbereichen zum Fehlen des Gesamtscore führt und der Fragebogen insgesamt als „nicht erhalten“ gewertet wird. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die z.B. arbeitslos sind, der Fall. Aufgrund der daraus resultierenden geringeren Rücklaufquoten wird für den SDS eine

Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores). Diese Analyse einschließlich der zugehörigen Rücklaufquoten findet sich in Anhang 4-I. Die Rücklaufquoten der Sensitivitätsanalyse sind entsprechend höher.

Die Rücklaufquote für die Erhebung der SDS liegt in der Population in der Studie für beide Therapiearme in der Studie ESCAPE-TRD bis zu Woche 32 über 70 %. Bei zugrunde legen der ITT-Population liegen die Rücklaufquoten zu Woche 8 im ESK + SSRI/SNRI Arm über 75 % und im QTP + SSRI/SNRI Arm bei über 65 %; zu Woche 32 liegen die Rücklaufquoten im ESK + SSRI/SNRI Arm bei über 60 % und im QTP + SSRI/SNRI Arm bei über 50 % (siehe Tabelle 4-52).

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments SDS nach Erhebungszeitpunkt

ESCAPE-TRD								
	Rücklaufquoten Population in der Studie[a,b]				Rücklaufquoten ITT-Population[a,c]			
	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI	
Visite	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**
Baseline	336	279 (83,0 %)	340	276 (81,2 %)	336	279 (83,0 %)	340	276 (81,2 %)
Tag 29	324	264 (81,5 %)	328	262 (79,9 %)	336	264 (78,6 %)	340	262 (77,1 %)
Woche 8	**316**	**253 (80,1 %)**	**301**	**230 (76,4 %)**	**336**	**253 (75,3 %)**	**340**	**230 (67,6 %)**
Woche 12	309	237 (76,7 %)	278	204 (73,4 %)	335	237 (70,7 %)	340	204 (60,0 %)
Woche 16	304	234 (77,0 %)	269	196 (72,9 %)	335	234 (69,9 %)	340	196 (57,6 %)
Woche 20	299	242 (80,9 %)	265	199 (75,1 %)	335	242 (72,2 %)	339	199 (58,7 %)
Woche 24	292	227 (77,7 %)	257	189 (73,5 %)	335	227 (67,8 %)	339	189 (55,8 %)
Woche 28	282	220 (78,0 %)	250	187 (74,8 %)	335	220 (65,7 %)	339	187 (55,2 %)
Woche 32	**277**	**211 (76,2 %)**	**239**	**182 (76,2 %)**	**335**	**211 (63,0 %)**	**339**	**182 (53,7 %)**

a: Die Rücklaufquoten der SDS fallen aufgrund der Gegebenheit des Instruments grundsätzlich niedriger aus, da das Fehlen einer Antwort zu einem der drei Items zu den drei Lebensbereichen zum Fehlen des Gesamtscore führt und der Fragebogen insgesamt als „nicht erhalten“ gewertet wird. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die z.B. arbeitslos sind, der Fall. Aufgrund der daraus resultierenden geringeren Rücklaufquoten, wird für den SDS eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores). Diese Analyse einschließlich der zugehörigen Rücklaufquoten findet sich in Anhang 4-I.
b: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention).
c: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten.

Abkürzungen: ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl gültiger Ereignisse, QTP: Quetiapin XR, SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TRD: Therapieresistente Major Depression

Quelle: (89)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des SDS Gesamtscore für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht über Werte im Studienverlauf

Tabelle 4-53: Verlaufswerte für *funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

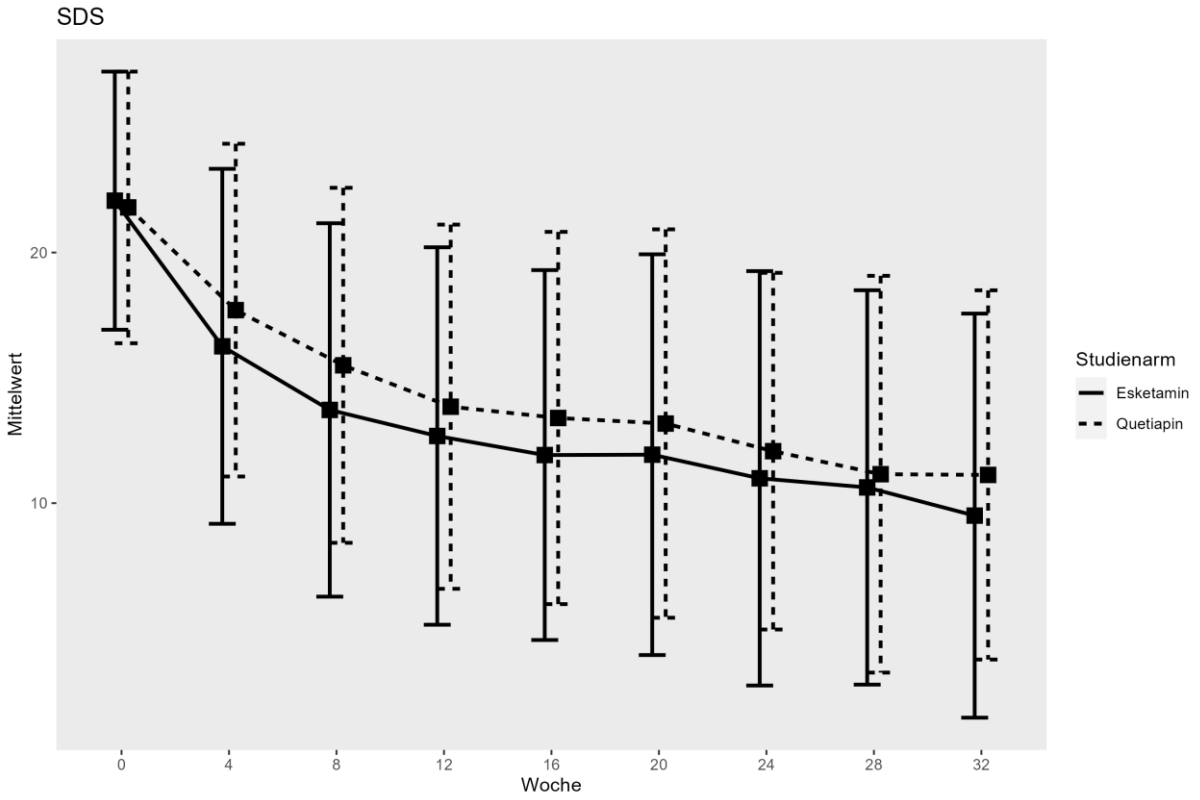
ESCAPE-TRD	ESK + SSRI/SNRI			QTP + SSRI/SNRI		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	279	22,07	5,15	276	21,80	5,42
Woche 4	264	16,26	7,08	262	17,70	6,64
Woche 8	253	13,72	7,45	230	15,50	7,08
Woche 12	237	12,68	7,53	204	13,85	7,27
Woche 16	234	11,92	7,38	196	13,40	7,43
Woche 20	242	11,93	8,00	199	13,18	7,75
Woche 24	227	10,99	8,27	189	12,07	7,12
Woche 28	220	10,63	7,87	187	11,16	7,92
Woche 32	211	9,50	8,06	182	11,13	7,37

Abkürzungen: ESK: Esketamin; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; QTP: Quetiapin; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression.

Quelle: (89)

Zur Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore* im Behandlungsarm bei 22,07 und im Kontrollarm bei 21,80. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Woche 32 liegt im Behandlungsarm bei 9,50 und im Kontrollarm bei 11,13.

Die folgende Grafik stellt eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar.



Quelle: (89)

Abbildung 4-21: Verlaufswerte für den Endpunkt *funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Funktionale Remission gemäß SDS Gesamtscore

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit funktionaler Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)[a] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[b]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8				
44/336 (13,1 %)	31/340 (9,1 %)	1,50 [0,92; 2,45] p=0,1007	1,43 [0,93; 2,21] p=0,1024	4,00 % [-0,80 %; 8,70 %] p=0,0995
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32				
109/336 (32,4 %)	59/340 (17,4 %)	2,32 [1,61; 3,33] p<0,0001	1,88 [1,42; 2,48] p<0,0001	15,20 % [8,80 %; 21,60 %] p<0,0001

a: Bei Fehlen einer Antwort in einem der drei vorgegebenen Lebensbereiche kann kein Gesamtscore ermittelt werden und der Fragebogen wird insgesamt als „nicht erhalten“ gewertet. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die arbeitslos sind, der Fall. Das führt zu einer höheren Anzahl fehlender Werte und entsprechend einer geringeren Power der Analyse. Entsprechend wird für die SDS eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores). Diese Analyse bestätigt die Ergebnisse der hier gezeigten Hauptanalyse und findet sich in Anhang 4-I.

Sollte zu einem der drei Lebensbereiche keine Antwort vorliegen, kann kein Gesamtscore ermittelt werden und der Fragebogen wird insgesamt als „nicht erhalten“ gewertet.

b: Analyse-Population: ITT-Population.
c: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8 im Behandlungsarm 44 Ereignisse (13,1 %) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (9,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32 im Behandlungsarm 109 Ereignisse (32,4 %) und im Kontrollarm 59 Ereignisse (17,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,32 [1,61;

3,33]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,88 [1,42; 2,48]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,20 % [8,80 %; 21,60 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)[a] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[b]	**Median [95%-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[b]**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**HR [95%-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)				
145/336 (43,2 %)	NA [7,36; NA]	92/340 (27,1 %)	NA [NA; NA]	1,65 [1,27; 2,14] p=0,0002
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)				
71/336 (21,1 %)	NA [NA; NA]	46/340 (13,5 %)	NA [NA; NA]	1,50 [1,03; 2,17] p=0,0327

a: Bei Fehlen einer Antwort in einem der drei vorgegebenen Lebensbereiche kann kein Gesamtscore ermittelt werden und der Fragebogen wird insgesamt als „nicht erhalten“ gewertet. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die arbeitslos sind, der Fall. Das führt zu einer höheren Anzahl fehlender Werte und entsprechend einer geringeren Power der Analyse. Entsprechend wird für die SDS eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores). Diese Analyse bestätigt die Ergebnisse der hier gezeigten Hauptanalyse und findet sich in Anhang 4-I.

b: Analyse-Population: ITT-Population.
c: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

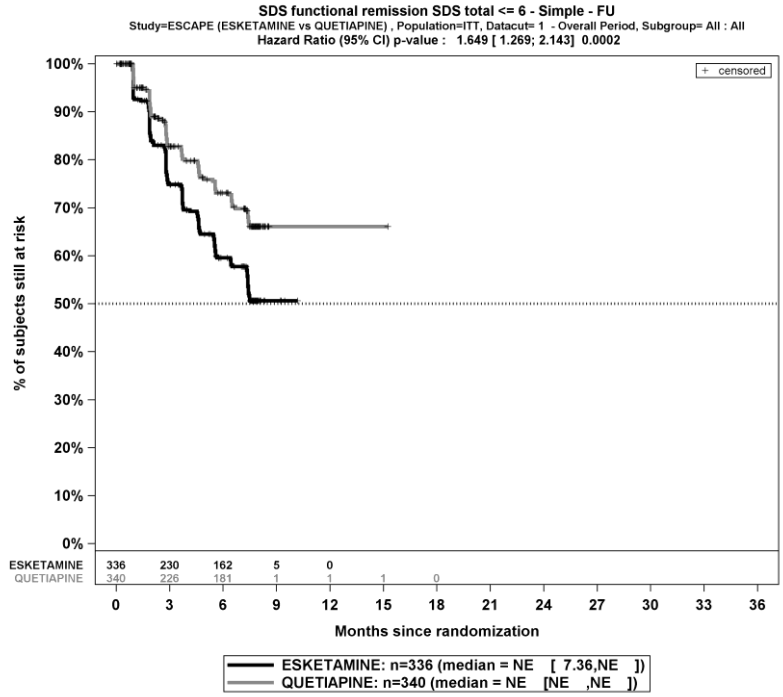
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) im Behandlungsarm 145 Ereignisse (43,2 %) und im Kontrollarm 92 Ereignisse (27,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,65 [1,27; 2,14]; p=0,0002).

Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) im Behandlungsarm 71 Ereignisse (21,1 %) und im Kontrollarm 46

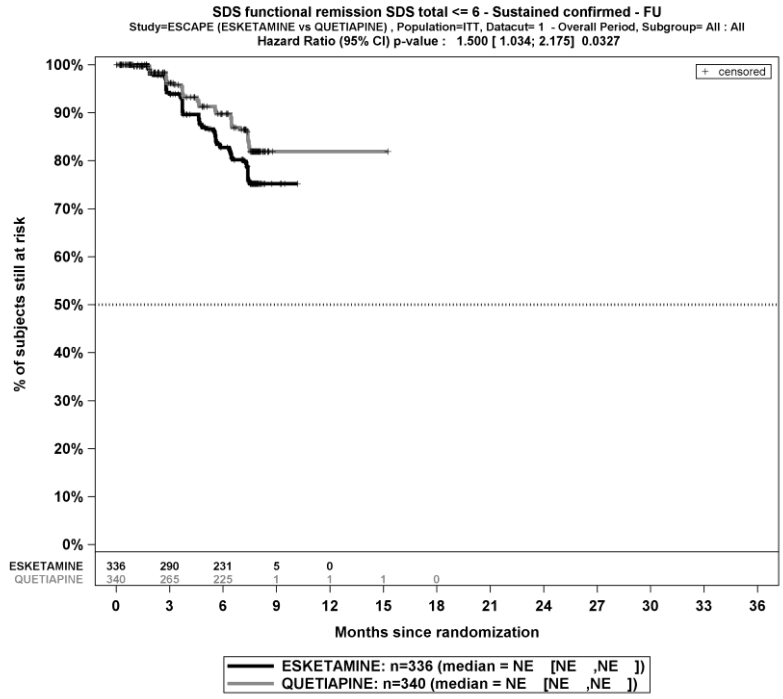
Ereignisse (13,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,50 [1,03; 2,17]; p=0,0327).



Quelle: (89)

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)[a] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[b]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[b]**	**OR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RR [95%-KI] p-Wert[c]**	**RD [95%-KI] p-Wert[c]**
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8				
179/336 (53,3 %)	139/340 (40,9 %)	1,67 [1,23; 2,27] p=0,0011	1,30 [1,11; 1,53] p=0,0012	12,40 % [5,00 %; 19,80 %] p=0,0010
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32				
199/336 (59,2 %)	149/340 (43,8 %)	1,91 [1,40; 2,60] p<0,0001	1,35 [1,17; 1,57] p<0,0001	15,60 % [8,20 %; 22,90 %] p<0,0001

a: Bei Fehlen einer Antwort in einem der drei vorgegebenen Lebensbereiche kann kein Gesamtscore ermittelt werden und der Fragebogen wird insgesamt als „nicht erhalten" gewertet. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die arbeitslos sind, der Fall. Das führt zu einer höheren Anzahl fehlender Werte und entsprechend einer geringeren Power der Analyse. Entsprechend wird für die SDS eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores). Diese Analyse bestätigt die Ergebnisse der hier gezeigten Hauptanalyse und findet sich in Anhang 4-I.

b: Analyse-Population: ITT-Population.
c: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 im Behandlungsarm 179 Ereignisse (53,3 %) und im Kontrollarm 139 Ereignisse (40,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,67 [1,23; 2,27]; p=0,0011), das Relative Risiko (RR=1,30 [1,11; 1,53]; p=0,0012) und die Risikodifferenz (RD=12,40 % [5,00 %; 19,80 %]; p=0,0010) signifikante Unterschiede.

Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 im Behandlungsarm 199 Ereignisse

(59,2 %) und im Kontrollarm 149 Ereignisse (43,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,91 [1,40; 2,60]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,35 [1,17; 1,57]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,60 % [8,20 %; 22,90 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)[a] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
Patienten mit Ereignis n/N (%)[b]	**Median [95%-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[b]**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**HR [95%-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)				
246/336 (73,2 %)	0,99 [0,95; 1,84]	214/340 (62,9 %)	1,87 [1,87; 1,94]	1,26 [1,05; 1,52] p=0,0124
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)				
185/336 (55,1 %)	2,76 [1,81; 3,71]	147/340 (43,2 %)	4,63 [3,65; 5,68]	1,33 [1,07; 1,66] p=0,0094

a: Bei Fehlen einer Antwort in einem der drei vorgegebenen Lebensbereiche kann kein Gesamtscore ermittelt werden und der Fragebogen wird insgesamt als „nicht erhalten“ gewertet. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die arbeitslos sind, der Fall. Das führt zu einer höheren Anzahl fehlender Werte und entsprechend einer geringeren Power der Analyse. Entsprechend wird für die SDS eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores). Diese Analyse bestätigt die Ergebnisse der hier gezeigten Hauptanalyse und findet sich in Anhang 4-I.

b: Analyse-Population: ITT-Population.
c: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

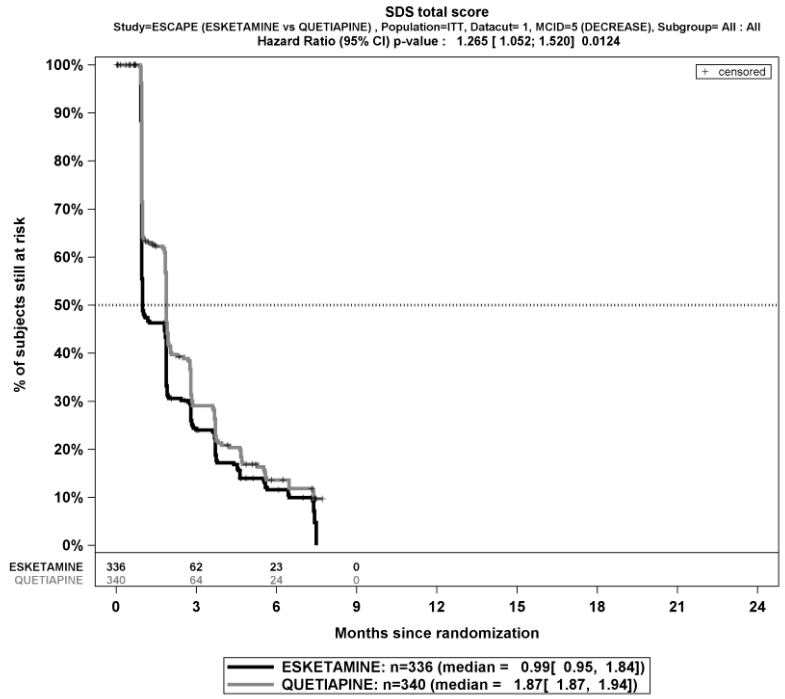
Quelle: (89)

Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Behandlungsarm 246 Ereignisse (73,2 %) und im Kontrollarm 214 Ereignisse (62,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,99 Monate im Behandlungsarm und 1,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,26 [1,05; 1,52]; p=0,0124).

Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) - ESCAPE-TRD:

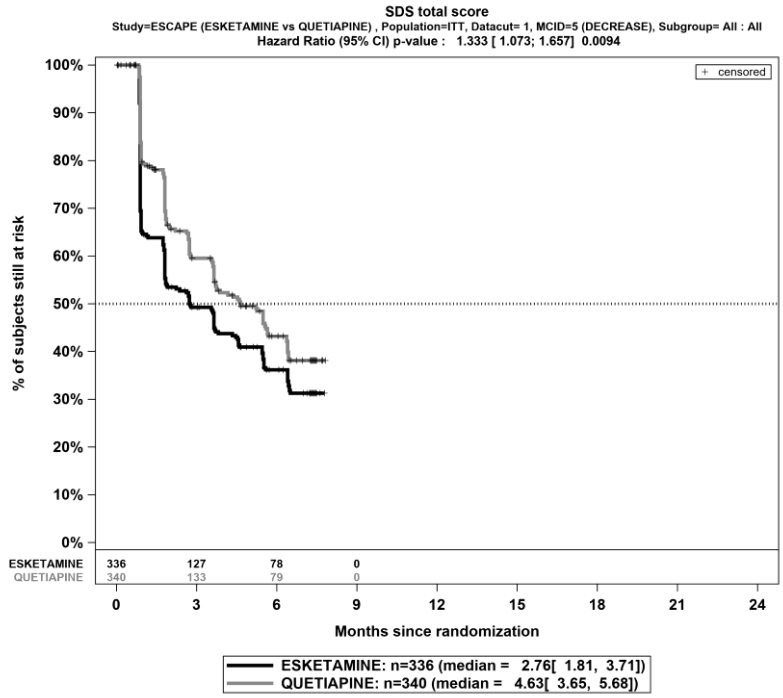
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Behandlungsarm 185 Ereignisse (55,1 %) und im Kontrollarm 147 Ereignisse (43,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 2,76 Monate im Behandlungsarm und 4,63 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,33 [1,07; 1,66]; p=0,0094).



Quelle: (89)

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.10 Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. *EQ-5D VAS:* Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen. Die Änderung des Gesundheitszustandes unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Für eine klinisch bedeutsame Veränderung wird dabei eine Verbesserung und eine Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte verwendet. Zusätzlich wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung in der EQ-5D VAS um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: ≥ 15 Punkte) berichtet. Für die Ereigniszeitanalyse wird sowohl die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung als auch die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung ausgewertet. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung untersucht zu welchem Zeitpunkt die Studienteilnehmer erstmals die Verbesserung/Verschlechterung erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Verbesserung/Verschlechterung befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen, wobei jeweils erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Verbesserung/Verschlechterung erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L und damit auch der EQ-5D VAS durch den Studienteilnehmer sind Tag 1 und anschließend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt. Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet: • die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung[1] um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte, • die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung[1] um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte, • Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 15 Punkte. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dienen das RR, OR und RD bei der Auswertung von Anteilen und das HR bei Ereigniszeitanalysen, jeweils mit zugehörigem KI und p-Wert. Weitere Details können den Fußnoten der Ergebnistabellen entnommen werden.

Studie	Operationalisierung
[1] Aufgrund der Eigenschaften einer Depression ist die Verbesserung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung die aussagekräftige Analyse. Im Hauptteil des Dossiers werden daher lediglich die Ergebnisse zur Verbesserung dargestellt. Die Ergebnisse zur Verschlechterung finden sich in Anhang 4-I.	
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, MDD: Major Depression, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, TRD: Therapieresistente Major Depression, VAS: visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)	
Quellen: (11, 16, 86)	

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	hoch
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions, ITT: Intention to treat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), TRD: Therapieresistente Major Depression, VAS: visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ESCAPE-TRD als niedrig eingestuft.

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der EQ-5D-VAS nicht verblindet. Der allgemeine Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial der EQ-5D-VAS als hoch eingestuft.

Zur Beurteilung der Aussagekraft der EQ-5D VAS werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Um ein umfassendes Bild zu den Rücklaufquoten zu geben, werden einerseits die Rücklaufquoten der Population in der Studie und andererseits die Rücklaufquoten der ITT-Population dargestellt. Die Rücklaufquoten der Population in der Studie werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention). Die Rücklaufquoten der ITT-Population werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Beide Rücklaufquoten sind für das Instrument EQ-5D VAS in Tabelle 4-60 dargestellt.

Die Rücklaufquote für die Erhebung der EQ-5D VAS liegt in der Population in der Studie für beide Therapiearme in der Studie ESCAPE-TRD bis zu Woche 32 über 90 %. Bei zugrunde legen der ITT-Population liegen die Rücklaufquoten zu Woche 8 in beiden Armen über 80 %, zu Woche 32 liegen die Rücklaufquoten im ESK + SSRI/SNRI Arm noch über 80 % und im QTP + SSRI/SNRI Arm bei knapp 70 % (siehe Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkt

ESCAPE-TRD								
	Rücklaufquoten Population in der Studie[a]				Rücklaufquoten ITT-Population[b]			
	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI	
Visite	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**
Baseline	336	333 (99,1 %)	340	338 (99,4 %)	336	333 (99,1 %)	340	338 (99,4 %)
Tag 29	324	323 (99,7 %)	328	323 (98,5 %)	336	323 (96,1 %)	340	323 (95,0 %)
Woche 8	**316**	**309 (97,8 %)**	**301**	**281 (93,4 %)**	**336**	**309 (92,0 %)**	**340**	**281 (82,6 %)**
Woche 12	309	297 (96,1 %)	278	268 (96,4 %)	335	297 (88,7 %)	340	268 (78,8 %)
Woche 16	304	294 (96,7 %)	269	254 (94,4 %)	335	294 (87,8 %)	340	254 (74,7 %)
Woche 20	299	291 (97,3 %)	265	257 (97,0 %)	335	291 (86,9 %)	339	257 (75,8 %)
Woche 24	292	281 (96,2 %)	257	246 (95,7 %)	335	281 (83,9 %)	339	246 (72,6 %)
Woche 28	282	272 (96,5 %)	250	241 (96,4 %)	335	272 (81,2 %)	339	241 (71,1 %)
Woche 32	**277**	**274 (98,9 %)**	**239**	**231 (96,7 %)**	**335**	**274 (81,8 %)**	**339**	**231 (68,1 %)**

a: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention).
b: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten.

Abkürzungen: ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl gültiger Ereignisse, QTP: Quetiapin XR, SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TRD: Therapieresistente Major Depression

Quelle: (89)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht über Werte im Studienverlauf

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

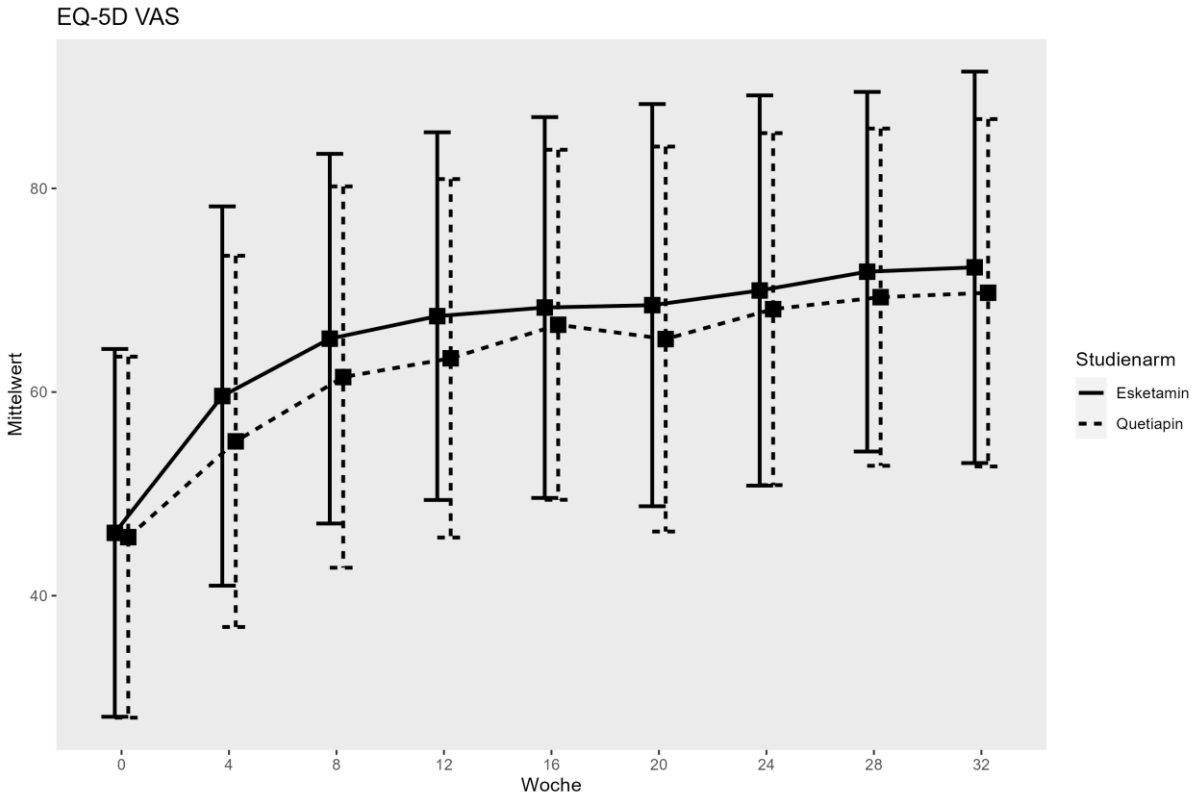
ESCAPE-TRD	ESK + SSRI/SNRI			QTP + SSRI/SNRI		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	333	46,17	18,06	338	45,75	17,73
Woche 4	323	59,61	18,63	323	55,16	18,23
Woche 8	309	65,24	18,16	281	61,47	18,73
Woche 12	297	67,46	18,06	268	63,32	17,60
Woche 16	294	68,30	18,70	254	66,61	17,19
Woche 20	291	68,54	19,75	257	65,21	18,91
Woche 24	281	69,98	19,16	246	68,15	17,29
Woche 28	272	71,82	17,66	241	69,32	16,56
Woche 32	274	72,25	19,22	231	69,75	17,06

Abkürzungen: ESK: Esketamin; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; QTP: Quetiapin; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression.

Quelle: (89)

Zur Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS* im Behandlungsarm bei 46,17 und im Kontrollarm bei 45,75. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Woche 32 liegt im Behandlungsarm bei 72,25 und im Kontrollarm bei 69,75.

Die folgende Grafik stellt eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar.



Quelle: (89)

Abbildung 4-26: Verlaufswerte für den Endpunkt *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7, ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 8				
230/336 (68,5 %)	188/340 (55,3 %)	1,76 [1,29; 2,42] p=0,0004	1,24 [1,10; 1,40] p=0,0004	13,20 % [6,00 %; 20,50 %] p=0,0003
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 32				
215/336 (64,0 %)	180/340 (52,9 %)	1,60 [1,17; 2,18] p=0,0029	1,21 [1,07; 1,38] p=0,0031	11,20 % [3,90 %; 18,60 %] p=0,0027
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 8				
229/336 (68,2 %)	185/340 (54,4 %)	1,80 [1,32; 2,47] p=0,0002	1,25 [1,11; 1,42] p=0,0003	13,80 % [6,60 %; 21,10 %] p=0,0002

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 32				
214/336 (63,7 %)	179/340 (52,7 %)	1,60 [1,17; 2,18] p=0,0030	1,21 [1,07; 1,38] p=0,0031	11,20 % [3,90 %; 18,60 %] p=0,0027
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8				
183/336 (54,5 %)	145/340 (42,7 %)	1,62 [1,19; 2,20] p=0,0020	1,28 [1,09; 1,50] p=0,0021	11,90 % [4,40 %; 19,30 %] p=0,0018
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32				
195/336 (58,0 %)	158/340 (46,5 %)	1,62 [1,19; 2,20] p=0,0020	1,25 [1,08; 1,45] p=0,0022	11,80 % [4,40 %; 19,20 %] p=0,0019

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 8 im Behandlungsarm 230 Ereignisse (68,5 %) und im Kontrollarm 188 Ereignisse (55,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,76 [1,29; 2,42]; p=0,0004), das Relative Risiko (RR=1,24 [1,10; 1,40]; p=0,0004) und die Risikodifferenz (RD=13,20 % [6,00 %; 20,50 %]; p=0,0003) signifikante Unterschiede.

Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 32 im Behandlungsarm 215 Ereignisse (64,0 %) und im Kontrollarm 180 Ereignisse (52,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,60 [1,17; 2,18]; p=0,0029), das Relative Risiko (RR=1,21 [1,07; 1,38]; p=0,0031) und die Risikodifferenz (RD=11,20 % [3,90 %; 18,60 %]; p=0,0027) signifikante Unterschiede.

Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 8 im Behandlungsarm 229 Ereignisse (68,2 %) und im Kontrollarm 185 Ereignisse (54,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,80 [1,32; 2,47]; p=0,0002), das Relative Risiko (RR=1,25 [1,11; 1,42]; p=0,0003) und die Risikodifferenz (RD=13,80 % [6,60 %; 21,10 %]; p=0,0002) signifikante Unterschiede.

Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 32 im Behandlungsarm 214 Ereignisse (63,7 %) und im Kontrollarm 179 Ereignisse (52,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,60 [1,17; 2,18]; p=0,0030), das Relative Risiko (RR=1,21 [1,07; 1,38]; p=0,0031) und die Risikodifferenz (RD=11,20 % [3,90 %; 18,60 %]; p=0,0027) signifikante Unterschiede.

Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 8 im Behandlungsarm 183 Ereignisse (54,5 %) und im Kontrollarm 145 Ereignisse (42,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,62 [1,19; 2,20]; p=0,0020), das Relative Risiko (RR=1,28 [1,09; 1,50]; p=0,0021) und die Risikodifferenz (RD=11,90 % [4,40 %; 19,30 %]; p=0,0018) signifikante Unterschiede.

Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 32 im Behandlungsarm 195 Ereignisse (58,0 %) und im Kontrollarm 158 Ereignisse (46,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,62 [1,19; 2,20]; p=0,0020), das Relative Risiko (RR=1,25 [1,08; 1,45]; p=0,0022) und die Risikodifferenz (RD=11,80 % [4,40 %; 19,20 %]; p=0,0019) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7, ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte				
284/336 (84,5 %)	0,95 [0,95; 0,99]	260/340 (76,5 %)	0,99 [0,99; 1,84]	1,22 [1,03; 1,44] p=0,0231
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte				
221/336 (65,8 %)	1,81 [0,92; 2,63]	188/340 (55,3 %)	2,79 [1,87; 4,37]	1,25 [1,03; 1,52] p=0,0253
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte				
282/336 (83,9 %)	0,95 [0,95; 0,99]	258/340 (75,9 %)	1,02 [0,99; 1,84]	1,21 [1,02; 1,44] p=0,0268
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte				
217/336 (64,6 %)	1,84 [0,95; 2,76]	185/340 (54,4 %)	3,61 [2,07; 4,57]	1,24 [1,01; 1,50] p=0,0355
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte				
256/336 (76,2 %)	1,84 [1,02; 1,87]	224/340 (65,9 %)	1,91 [1,87; 2,27]	1,26 [1,05; 1,51] p=0,0115
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte				
187/336 (55,7 %)	4,14 [2,73; 6,21]	155/340 (45,6 %)	5,49 [3,75;]	1,24 [1,00; 1,53] p=0,0505

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte im Behandlungsarm 284 Ereignisse

(84,5 %) und im Kontrollarm 260 Ereignisse (76,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,95 Monate im Behandlungsarm und 0,99 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,22 [1,03; 1,44]; p=0,0231).

Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte im Behandlungsarm 221 Ereignisse (65,8 %) und im Kontrollarm 188 Ereignisse (55,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,81 Monate im Behandlungsarm und 2,79 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,25 [1,03; 1,52]; p=0,0253).

Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte im Behandlungsarm 282 Ereignisse (83,9 %) und im Kontrollarm 258 Ereignisse (75,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,66 [1,13; 2,43]; p=0,0093), das Relative Risiko (RR=1,11 [1,02; 1,19]; p=0,0095) und die Risikodifferenz (RD=8,00 % [2,00 %; 14,00 %]; p=0,0088) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,95 Monate im Behandlungsarm und 1,02 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,21 [1,02; 1,44]; p=0,0268).

Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte - ESCAPE-TRD:

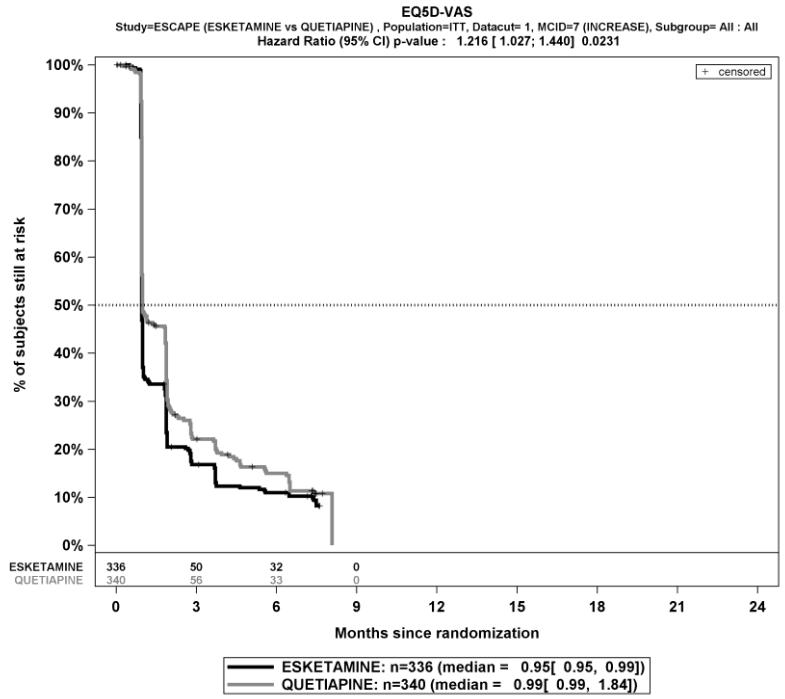
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte im Behandlungsarm 217 Ereignisse (64,6 %) und im Kontrollarm 185 Ereignisse (54,4 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,84 Monate im Behandlungsarm und 3,61 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,24 [1,01; 1,50]; p=0,0355).

Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Behandlungsarm 256 Ereignisse (76,2 %) und im Kontrollarm 224 Ereignisse (65,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,84 Monate im Behandlungsarm und 1,91 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,26 [1,05; 1,51]; p=0,0115).

Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte - ESCAPE-TRD:

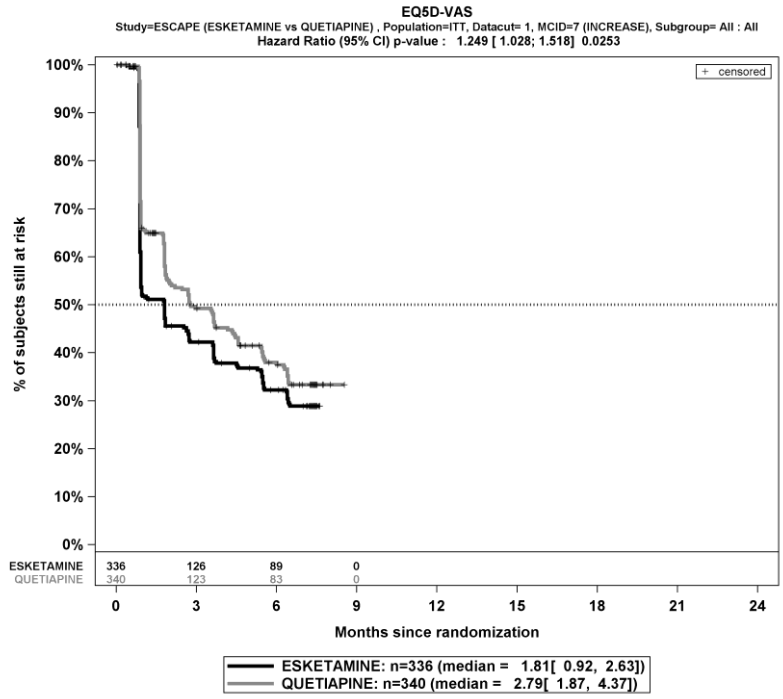
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Behandlungsarm 187 Ereignisse (55,7 %) und im Kontrollarm 155 Ereignisse (45,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,14 Monate im Behandlungsarm und 5,49 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,24 [1,00; 1,53]; p=0,0505).



Quelle: (89)

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

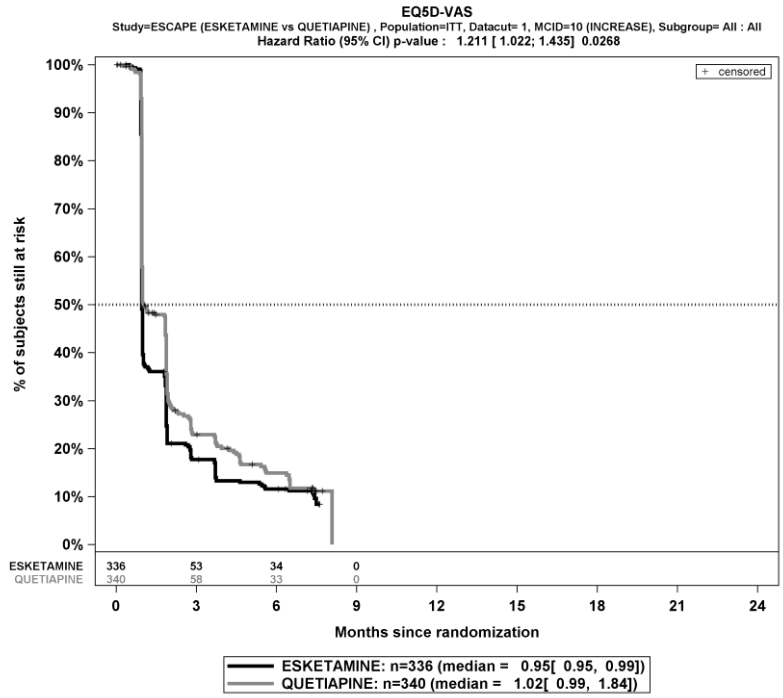
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

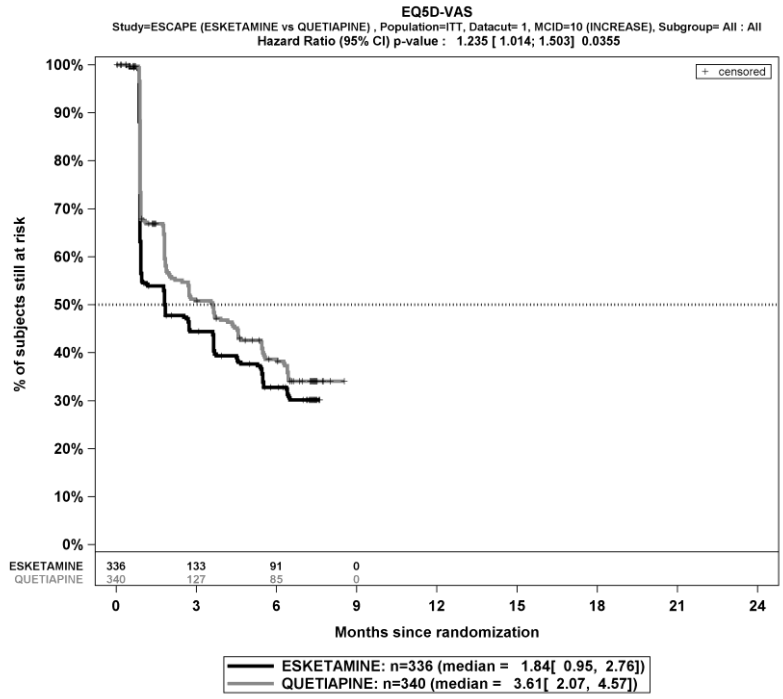
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

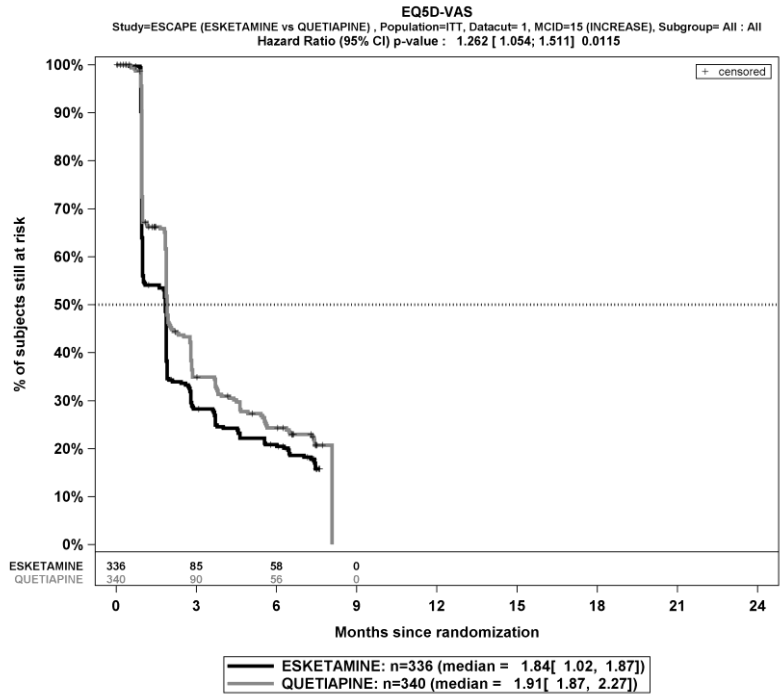
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

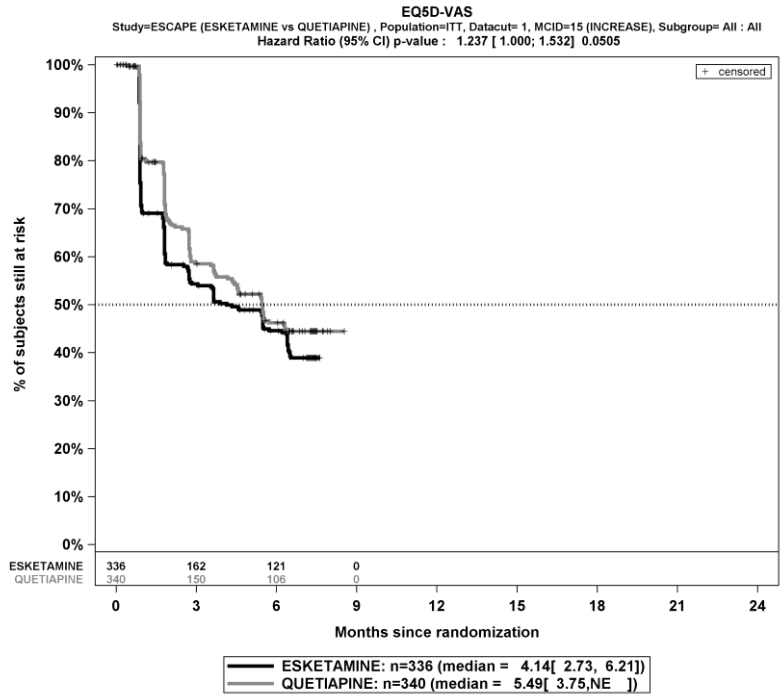
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.11 Morbidität – Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS – RCT

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>ESCAPE-TRD</td><td>
Die Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ist ein standardisiertes, semi-strukturiertes Interview zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Das klinische Interview unterstützt so durch eine Reihe einfacher, klar formulierter Fragen die Bewertung des Suizidrisikos. Die elektronische C-SSRS (eC-SSRS) erfasst selbstberichtete C-SSRS-Daten anhand eines web-basierten Systems. In der Studie ESCAPE-TRD wird die interviewbasierte Anwendung eingesetzt. Die Erhebungszeitpunkte in der Studie ESCAPE-TRD sind wie folgt:

Akutphase:
• Screeningperiode: 1-2 Wochen vor Baseline Visite
• Tag 1
• Woche 1, 2, 3, 4 und 8
Erhaltungsphase:
• Woche 12, 16, 20, 24, 28, 32
• Follow-up Phase (Abbruch der Studienintervention vor Woche 32): Alle 4 Wochen
• Bei der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch
• Safety-Follow-up-Visite: 2 Wochen nach der letzten Gabe

Wenn frühe Anzeichen von Suizidgedanken festgestellt werden, soll die C-SSRS häufiger als zu den im Zeitplan aufgeführten Zeitpunkten nach Ermessen des Studienarztes durchgeführt werden. In der Screeningperiode kommt die Baseline-Screening Version zum Einsatz. Zu allen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten zur Beurteilung interventionsbedingter Suizidgedanken und interventionsbedingtem Suizidverhalten wird die Version seit der letzten Visite verwendet. Bewertet werden die C-SSRS-Kategorien mit binären Antwortmöglichkeiten (ja/nein). Die Kategorien wurden gegenüber der eigentlichen Skala neu geordnet, um die Definitionen der zusammengesetzten und vergleichenden Endpunkte zu vereinfachen und die Darstellung klarer zu gestalten:

<table>
<tr><td>Suizidgedanken</td><td>Kategorie 1</td><td>Wunsch, tot zu sein</td></tr>
<tr><td></td><td>Kategorie 2</td><td>Unspezifische, aktive Suizidgedanken</td></tr>
<tr><td></td><td>Kategorie 3</td><td>Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln</td></tr>
<tr><td></td><td>Kategorie 4</td><td>Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan</td></tr>
<tr><td></td><td>Kategorie 5</td><td>Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz</td></tr>
<tr><td>Suizidales Verhalten</td><td>Kategorie 6</td><td>Vorbereitende Handlungen oder vorbereitendes Verhalten</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Kategorie 7	Abgebrochener Suizidversuch
	Kategorie 8	Unterbrochener Suizidversuch
	Kategorie 9	Tatsächlicher Suizidversuch (nicht-tödlich)
	Kategorie 10	Vollendeter Suizid

Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten ist ebenfalls ein Ergebnis des C-SSRS und wird im Abschnitt zum suizidalen Verhalten abgefragt (wenn auch nicht suizidbezogen). Dieses Item hat auch eine binäre Antwortmöglichkeit (ja/nein).
Zusammengesetzte Endpunkte, die auf den oben genannten Kategorien basieren, werden wie folgt definiert:

- Suizidgedanken: Eine „Ja"-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der fünf Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1-5) im C-SSRS.
- Suizidales Verhalten: Eine „Ja"-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der fünf Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6-10) im C-SSRS.
- Suizidgedanken oder suizidales Verhalten: Eine „Ja"-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der der zehn Fragen zu Suizidgedanken und -verhalten (Kategorien 1-10) im C-SSRS.

Das daraus resultierende Ergebnis der C-SSRS ist ein numerischer Wert, der sich aus den C-SSRS-Kategorien ergibt. Die Punktzahl wird bei jeder Beurteilung für jeden Studienteilnehmer erstellt. Bei einem Wert von 0 sind keine Suizidgedanken vorhanden. Die Häufigkeit der 11 Items (die 10 Kategorien und die Kategorie „Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten") und die 3 zusammengesetzten Endpunkte werden als Häufigkeitsverteilungen beim Screening und/oder zu Beginn der Studie (kombiniert) und bei einer der Bewertungen während der Behandlung (schlechtester Wert während der Behandlung) zusammengefasst. Basierend auf dem Gesamtscore ergeben sich die folgenden drei Kategorien:

- Keine Suizidgedanken und kein suizidales Verhalten (0)
- Suizidgedanken (1 - 5)
- Suizidales Verhalten (6 - 10)

Die Verschiebungen vom Screening-/Basiswert zur maximalen Kategorie während der Behandlung werden als Häufigkeitsverteilungen zusammengefasst.

Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet:

- Potenzielle suizidale Gedanken mittels C-SSRS zu Woche 8 und 32,
- Potenzielle suizidale Verhaltensweisen mittels C-SSRS zu Woche 8 und 32,
- Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen mittels C-SSRS zu Woche 8 und 32.

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dienen das RR, OR und RD, jeweils mit zugehörigem KI und p-Wert. Weitere Details können den Fußnoten der Ergebnistabellen entnommen werden.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko.
Quellen: (11, 16, 86)

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit gemäß C-SSRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	hoch

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale , RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ESCAPE-TRD als niedrig eingestuft.

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der C-SSRS nicht verblindet. Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial der C-SSRS als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS gemäß EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität – Potenzielle suizidale Gedanken mittels C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8				
25/311 (8,0 %)	19/291 (6,5 %)	1,26 [0,68; 2,34] p=0,4695	1,24 [0,69; 2,21] p=0,4718	1,50 % [-2,60 %; 5,70 %] p=0,4672
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 32				
9/271 (3,3 %)	5/229 (2,2 %)	1,55 [0,52; 4,65] p=0,4259	1,53 [0,53; 4,46] p=0,4323	1,20 % [-1,70 %; 4,00 %] p=0,4229

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8 im Behandlungsarm 25 Ereignisse (8,0 %) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (6,5 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen

Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 32 im Behandlungsarm 9 Ereignisse (3,3 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (2,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität – Potenzielle suizidale Verhaltensweisen mittels C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Potenzielle suizidale Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8				
0/311 (0,0 %)	1/291 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,40 % [-1,00 %; 0,30 %] p=0,3103
Potenzielle suizidale Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32				
0/271 (0,0 %)	1/229 (0,4 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,40 % [-1,30 %; 0,40 %] p=0,3188

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

Potenzielle suizidale Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Potenzielle suizidale Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Da keine Ereignisse im Behandlungsarm aufgetreten sind, können das Odds Ratio und das Relative Risiko nicht berechnet werden. Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Potenzielle suizidale Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Potenzielle suizidale Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,4 %). Da keine Ereignisse im Behandlungsarm aufgetreten sind, können das Odds Ratio und das Relative Risiko nicht berechnet werden. Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität – Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen mittels C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8				
25/311 (8,0 %)	20/291 (6,9 %)	1,19 [0,64; 2,19] p=0,5810	1,17 [0,66; 2,08] p=0,5823	1,20 % [-3,00 %; 5,40 %] p=0,5793
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32				
9/271 (3,3 %)	6/229 (2,6 %)	1,29 [0,46; 3,65] p=0,6272	1,28 [0,47; 3,52] p=0,6300	0,70 % [-2,30 %; 3,70 %] p=0,6273

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8 im Behandlungsarm 25 Ereignisse (8,0 %) und im Kontrollarm 20 Ereignisse (6,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32 im Behandlungsarm 9 Ereignisse (3,3 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (2,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS – RCT

Tabelle 4-69: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß QLDS

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	Die Quality of Life in Depression Scale (QLDS) ist ein krankheitsspezifisches patientenberichtetes Instrument, das entwickelt wurde, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Depressionen zu messen. Die QLDS umfasst 34 Items, die mit ja/nein oder wahr/nicht wahr beantwortet werden. Der Gesamtscore der QLDS kann zwischen 0 (gute Lebensqualität) und 34 (sehr schlechte Lebensqualität) liegen. Höhere Werte spiegeln dementsprechend eine niedrigere Lebensqualität wider. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Dabei wird eine Verbesserung und eine Verschlechterung der QLDS um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite (hier: ≥ 6 Punkte) verwendet. Für die Ereigniszeitanalyse wird sowohl die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung als auch die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung ausgewertet. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung untersucht, zu welchem Zeitpunkt die Studienteilnehmer erstmals die Verbesserung/Verschlechterung erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Verbesserung/Verschlechterung befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen, wobei jeweils erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Verbesserung/Verschlechterung erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments QLDS durch den Studienteilnehmer sind Tag 1 und anschließend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt. Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet: • die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung[1]/Verschlechterung um ≥ 6 Punkte, • die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung[1]/Verschlechterung um ≥ 6 Punkte, • Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung der QLDS um ≥ 6 Punkte. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dienen das RR, OR und RD bei der Auswertung von Anteilen und das HR bei Ereigniszeitanalysen, jeweils mit zugehörigem KI und p-Wert. Weitere Details können den Fußnoten der Ergebnistabellen entnommen werden.

[1] Aufgrund der Eigenschaften einer Depression ist die Verbesserung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung die aussagekräftige Analyse. Im Hauptteil des Dossiers werden daher lediglich die Ergebnisse zur Verbesserung dargestellt. Die Ergebnisse zur Verschlechterung finden sich in Anhang 4-I.

Abkürzungen: QLDS: Quality of Life in Depression Scale, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko.

Quellen: (11, 16, 86)

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

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	hoch

Abkürzungen: QLDS: Quality of Life in Depression Scale, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ESCAPE-TRD als niedrig eingestuft.

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der QLDS nicht verblindet.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial der QLDS als hoch eingestuft.

Zur Beurteilung der Aussagekraft der QLDS werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Um ein umfassendes Bild zu den Rücklaufquoten zu geben, werden einerseits die Rücklaufquoten der Population in der Studie und andererseits die Rücklaufquoten der ITT-Population dargestellt. Die Rücklaufquoten der Population in der Studie werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention). Die Rücklaufquoten der ITT-Population werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Beide Rücklaufquoten sind für das Instrument QLDS in Tabelle 4-71 dargestellt.

Die Rücklaufquote für die Erhebung der QLDS liegt in der Population in der Studie für beide Therapiearme in der Studie ESCAPE-TRD bis zu Woche 32 über 90 %. Bei zugrunde legen der ITT-Population liegen die Rücklaufquoten zu Woche 8 in beiden Armen über 80 %, zu Woche

32 liegen die Rücklaufquoten im ESK + SSRI/SNRI Arm noch über 80 % und im QTP + SSRI/SNRI Arm bei knapp 70 % (siehe Tabelle 4-71).

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments QLDS nach Erhebungszeitpunkt

ESCAPE-TRD								
	Rücklaufquoten Population in der Studie[a]				Rücklaufquoten ITT-Population[b]			
	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI	
Visite	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	336	333 (99,1 %)	340	334 (98,2 %)	336	333 (99,1 %)	340	334 (98,2 %)
Tag 29	324	321 (99,1 %)	328	319 (97,3 %)	336	321 (95,5 %)	340	319 (93,8 %)
Woche 8	**316**	**306 (96,8 %)**	**301**	**282 (93,7 %)**	**336**	**306 (91,1 %)**	**340**	**282 (82,9 %)**
Woche 12	309	297 (96,1 %)	278	268 (96,4 %)	335	297 (88,7 %)	340	268 (78,8 %)
Woche 16	304	294 (96,7 %)	269	253 (94,1 %)	335	294 (87,8 %)	340	253 (74,4 %)
Woche 20	299	287 (96,0 %)	265	257 (97,0 %)	335	287 (85,7 %)	339	257 (75,8 %)
Woche 24	292	279 (95,5 %)	257	245 (95,3 %)	335	279 (83,3 %)	339	245 (72,3 %)
Woche 28	282	268 (95,0 %)	250	240 (96,0 %)	335	268 (80,0 %)	339	240 (70,8 %)
Woche 32	**277**	**273 (98,6 %)**	**239**	**231 (96,7 %)**	**335**	**273 (81,5 %)**	**339**	**231 (68,1 %)**

a: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention).
b: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten.

Abkürzungen: ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl gültiger Ereignisse, QTP: Quetiapin XR, SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TRD: Therapieresistente Major Depression

Quelle: (89)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht über Werte im Studienverlauf

Tabelle 4-72: Verlaufswerte für *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

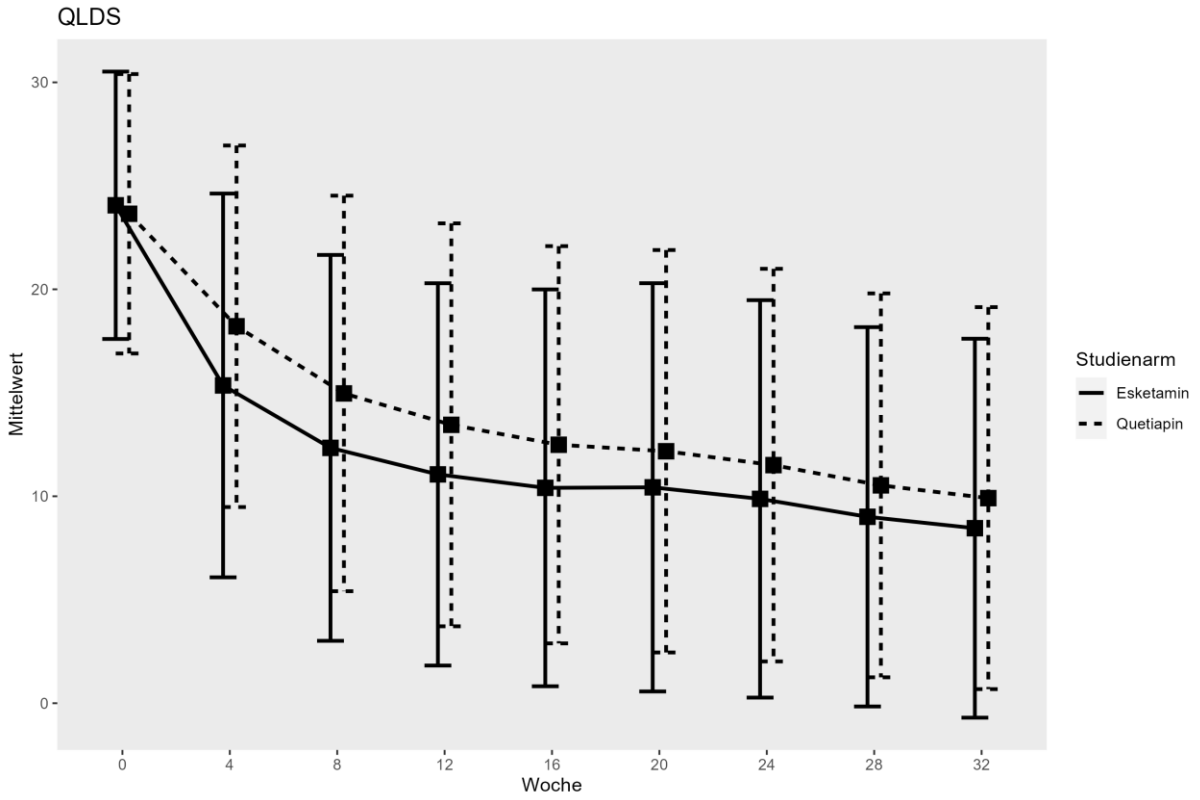
ESCAPE-TRD	ESK + SSRI/SNRI			QTP + SSRI/SNRI		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	333	24,06	6,46	334	23,65	6,75
Woche 4	321	15,36	9,27	319	18,21	8,74
Woche 8	306	12,34	9,32	282	14,97	9,56
Woche 12	297	11,06	9,24	268	13,45	9,74
Woche 16	294	10,41	9,59	253	12,49	9,60
Woche 20	287	10,43	9,86	257	12,18	9,72
Woche 24	279	9,87	9,60	245	11,51	9,49
Woche 28	268	9,01	9,17	240	10,53	9,28
Woche 32	273	8,46	9,16	231	9,91	9,23

Abkürzungen: ESK: Esketamin; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; QTP: Quetiapin; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression.

Quelle: (89)

Zur Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS* im Behandlungsarm bei 24,06 und im Kontrollarm bei 23,65. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Woche 32 liegt im Behandlungsarm bei 8,46 und im Kontrollarm bei 9,91.

Die folgende Grafik stellt eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar.



Quelle: (89)

Abbildung 4-33: Verlaufswerte für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8				
221/336 (65,8 %)	170/340 (50,0 %)	1,94 [1,42; 2,64] p<0,0001	1,32 [1,16; 1,50] p<0,0001	15,90 % [8,50 %; 23,20 %] p<0,0001
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32				
229/336 (68,2 %)	175/340 (51,5 %)	2,04 [1,49; 2,79] p<0,0001	1,33 [1,17; 1,50] p<0,0001	16,80 % [9,60 %; 24,10 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 im Behandlungsarm 221 Ereignisse (65,8 %) und im Kontrollarm 170 Ereignisse (50,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,94 [1,42; 2,64]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,32 [1,16; 1,50]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=15,90 % [8,50 %; 23,20 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 im Behandlungsarm 229 Ereignisse (68,2 %) und im Kontrollarm 175 Ereignisse (51,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,04 [1,49; 2,79]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,33 [1,17; 1,50]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=16,80 % [9,60 %; 24,10 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)				
290/336 (86,3 %)	0,95 [0,95; 0,99]	244/340 (71,8 %)	1,87 [1,81; 1,87]	1,41 [1,19; 1,68] p<0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)				
226/336 (67,3 %)	1,81 [0,95; 2,66]	183/340 (53,8 %)	3,68 [2,73; 4,57]	1,36 [1,12; 1,66] p=0,0019

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

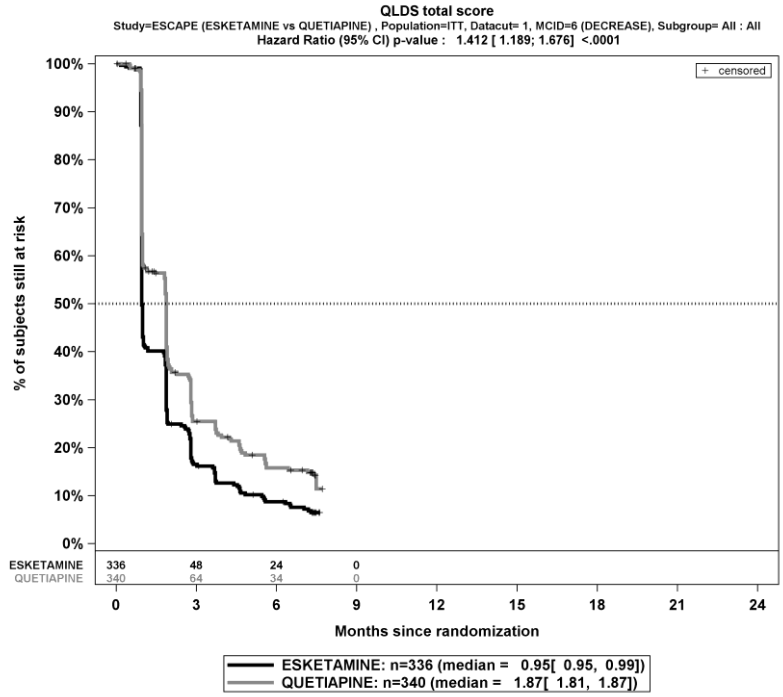
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Behandlungsarm 290 Ereignisse (86,3 %) und im Kontrollarm 244 Ereignisse (71,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,95 Monate im Behandlungsarm und 1,87 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,41 [1,19; 1,68]; p<0,0001).

Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Behandlungsarm 226 Ereignisse (67,3 %) und im Kontrollarm 183 Ereignisse (53,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,81 Monate im Behandlungsarm und 3,68 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt

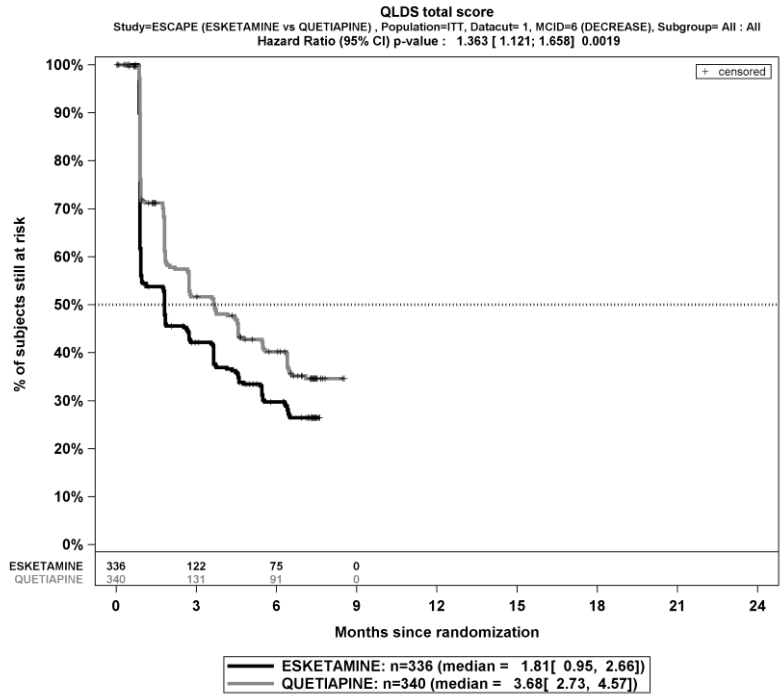
sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,36 [1,12; 1,66]; p=0,0019).



Quelle: (89)

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß SF-36

Studie	Operationalisierung

ESCAPE-TRD	Der SF-36 ist ein indikationsunabhängiger, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er umfasst 36 Fragen zu acht Domänen, welche sich in psychische Gesundheit (MCS) und körperliche Gesundheit (Physical Component Score [PCS]) gliedern lassen:
	• MCS:
	  • Emotionale Rollenfunktion
	  • Psychisches Wohlbefinden
	  • Soziale Funktionsfähigkeit
	  • Vitalität
	• PCS:
	  • Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
	  • Körperliche Funktionsfähigkeit
	  • Körperliche Rollenfunktion
	  • Körperlicher Schmerz
	
	Der SF-36 folgt einer normierten Bewertungssystematik, die seitens des Entwicklers bereitgestellt wird. Die Beurteilung erfolgt je Domäne auf einer Skala von 0 (schlechteste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität) bis 100 (beste vorstellbare gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die zusammenfassenden Komponenten-Scores werden aus einer populationsnormierten T-Score-Metrik mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 abgeleitet (70). Insgesamt umfassen PCS und MCS jeweils eine Skalenspannweite von 0 bis 100.
	
	Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.
	
	Basierend auf den Normen der 2009 US Population (74) wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung im SF-36v2 um einen Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite berechnet. Für eine klinisch bedeutsame Veränderung ergibt sich rechnerisch ein Schwellenwert für Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 9,6 Punkte für MCS und ≥ 9,4 Punkte für PCS.
	
	Zur Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt. Dabei wird eine Verbesserung und eine Verschlechterung der MCS und PCS um einen Schwellenwert um ≥ 9,6 bzw. 9,4 Punkte verwendet. Für die Ereigniszeitanalyse wird sowohl die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung als auch die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung ausgewertet. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung untersucht zu welchem Zeitpunkt die Studienteilnehmer erstmals die Verbesserung/Verschlechterung erreichen. Die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung untersucht, ab welchem Zeitpunkt sich Studienteilnehmer zu jedem weiteren Messzeitpunkt bis zum Ende der Studie (Woche 32) in einer Verbesserung/Verschlechterung befinden. Die Studienteilnehmer befinden sich nur dann in einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung, wenn sie in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten eine Verbesserung/Verschlechterung erreichen, wobei jeweils erst der zweite Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wird. Wenn ein Studienteilnehmer nur zum letzten Messzeitpunkt eine Verbesserung/Verschlechterung erreicht, wird dies folglich nicht als eine dauerhafte Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert.
	
	Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des SF-36 durch den Studienteilnehmer sind Tag 1 und anschließend alle 4 Wochen bis Woche 32 sowie bei frühzeitigem Studienaustritt.
	
	Für die Studie ESCAPE-TRD wird ausgewertet:

Studie	Operationalisierung
	• die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung1 um ≥ 9,6 Punkte in der MCS und ≥ 9,4 Punkte, • die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung1 um ≥ 9,6 Punkte in der MCS und ≥ 9,4 Punkte, • Anteil an Studienteilnehmern mit einer Veränderung um ≥ 9,6 Punkte in der MCS und ≥ 9,4 Punkte in der PCS. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen dienen das RR, OR und RD bei der Auswertung von Anteilen und das HR bei Ereigniszeitanalysen, jeweils mit zugehörigem KI und p-Wert. Weitere Details können den Fußnoten der Ergebnistabellen entnommen werden.
[1]Aufgrund der Eigenschaften einer Depression ist die Verbesserung bzw. die Zeit bis zur Verbesserung die aussagekräftige Analyse. Im Hauptteil des Dossiers werden daher lediglich die Ergebnisse zur Verbesserung dargestellt. Die Ergebnisse zur Verschlechterung finden sich in Anhang 4-I. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey, TRD: Therapieresistente Major Depression Quellen: (11, 16, 86)	

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	hoch

Abkürzungen: ITT: Intention to treat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey, TRD: Therapieresistente Major Depression

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ESCAPE-TRD als niedrig eingestuft.

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung des SF-36 nicht verblindet.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial des SF-36 als hoch eingestuft.

Zur Beurteilung der Aussagekraft des SF-36 werden die Rücklaufquoten des Instrumentes untersucht. Um ein umfassendes Bild zu den Rücklaufquoten zu geben, werden einerseits die Rücklaufquoten der Population in der Studie und andererseits die Rücklaufquoten der ITT-Population dargestellt. Die Rücklaufquoten der Population in der Studie werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention). Die Rücklaufquoten der ITT-Population werden berechnet als die Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten. Beide Rücklaufquoten sind für das Instrument SF-36 in Tabelle 4-77 dargestellt.

Die Rücklaufquote für die Erhebung des SF-36 liegt in der Population in der Studie für beide Therapiearme in der Studie ESCAPE-TRD bis zu Woche 32 über 85 %. Bei zugrunde legen der ITT-Population liegen die Rücklaufquoten zu Woche 8 in beiden Armen über 75 %, zu Woche 32 liegen die Rücklaufquoten im ESK + SSRI/SNRI Arm noch über 75 % und im QTP + SSRI/SNRI Arm bei 65 % (siehe Tabelle 4-77).

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments SF-36 nach Erhebungszeitpunkt

ESCAPE-TRD								
	Rücklaufquoten Population in der Studie[a]				Rücklaufquoten ITT-Population[b]			
	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI	
Visite	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**	**Erwartet N**	**Erhalten n (%)**
Baseline	336	313 (93,2 %)	340	312 (91,8 %)	336	313 (93,2 %)	340	312 (91,8 %)
Tag 29	324	296 (91,4 %)	328	290 (88,4 %)	336	296 (88,1 %)	340	290 (85,3 %)
Woche 8	**316**	**285 (90,2 %)**	**301**	**263 (87,4 %)**	**336**	**285 (84,8 %)**	**340**	**263 (77,4 %)**
Woche 12	309	279 (90,3 %)	278	248 (89,2 %)	335	279 (83,3 %)	340	248 (72,9 %)
Woche 16	304	272 (89,5 %)	269	232 (86,2 %)	335	272 (81,2 %)	340	232 (68,2 %)
Woche 20	299	275 (92,0 %)	265	237 (89,4 %)	335	275 (82,1 %)	339	237 (69,9 %)
Woche 24	292	259 (88,7 %)	257	228 (88,7 %)	335	259 (77,3 %)	339	228 (67,3 %)
Woche 28	282	253 (89,7 %)	250	225 (90,0 %)	335	253 (75,5 %)	339	225 (66,4 %)
Woche 32	**277**	**263 (94,9 %)**	**239**	**221 (92,5 %)**	**335**	**263 (78,5 %)**	**339**	**221 (65,2 %)**

a: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention).
b: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten.

Abkürzungen: ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl gültiger Ereignisse, QTP: Quetiapin XR, SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TRD: Therapieresistente Major Depression

Quelle: (89)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Übersicht über Werte im Studienverlauf

Tabelle 4-78: Verlaufswerte für *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 MCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

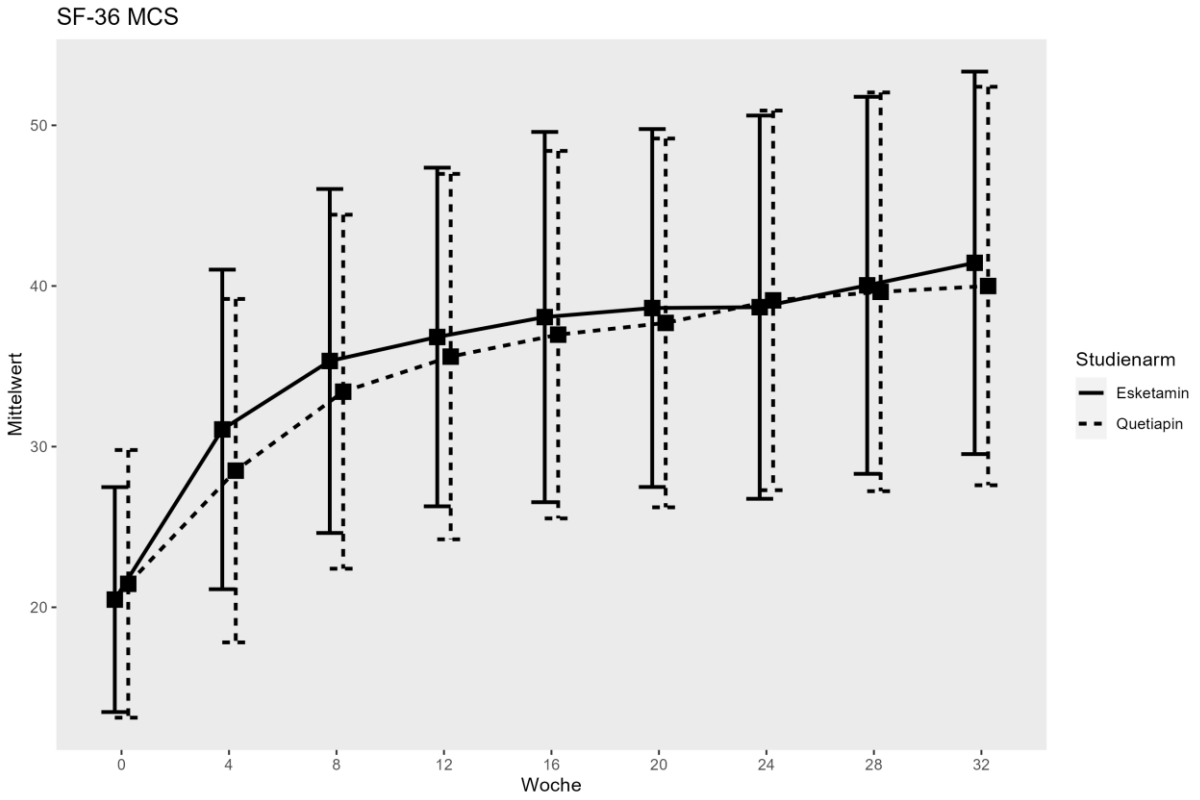
ESCAPE-TRD	ESK + SSRI/SNRI			QTP + SSRI/SNRI		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Baseline	313	20,48	7,0	312	21,46	8,33
Woche 4	293	31,07	9,95	279	28,50	10,69
Woche 8	272	35,33	10,71	240	33,42	11,02
Woche 12	265	36,82	10,54	220	35,60	11,37
Woche 16	258	38,07	11,52	208	36,97	11,44
Woche 20	255	38,63	11,14	197	37,70	11,48
Woche 24	240	38,68	11,93	194	39,10	11,81
Woche 28	235	40,04	11,73	190	39,64	12,41
Woche 32	245	41,44	11,90	194	40,00	12,40

Abkürzungen: ESK: Esketamin; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; QTP: Quetiapin; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression.

Quelle: (89)

Zur Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-3*6 MCS im Behandlungsarm bei 20,48 und im Kontrollarm bei 21,46. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Woche 32 liegt im Behandlungsarm bei 41,44 und im Kontrollarm bei 40,00.

Die folgende Grafik stellt eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar.



Quelle: (89)

Abbildung 4-36: Verlaufswerte für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 MCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Tabelle 4-79: Verlaufswerte für *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 PCS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESCAPE-TRD	**ESK + SSRI/SNRI**			**QTP + SSRI/SNRI**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
Baseline	313	47,10	8,93	312	46,92	9,20
Woche 4	293	49,68	8,77	279	48,38	8,60
Woche 8	272	50,40	8,39	240	49,58	7,89
Woche 12	265	50,65	8,39	220	49,86	7,48
Woche 16	258	51,40	7,67	208	50,30	7,38
Woche 20	255	51,24	7,94	197	50,28	7,34
Woche 24	240	51,48	7,82	194	50,43	7,86
Woche 28	235	51,23	8,55	190	50,58	7,97
Woche 32	245	51,85	8,33	194	51,17	7,29

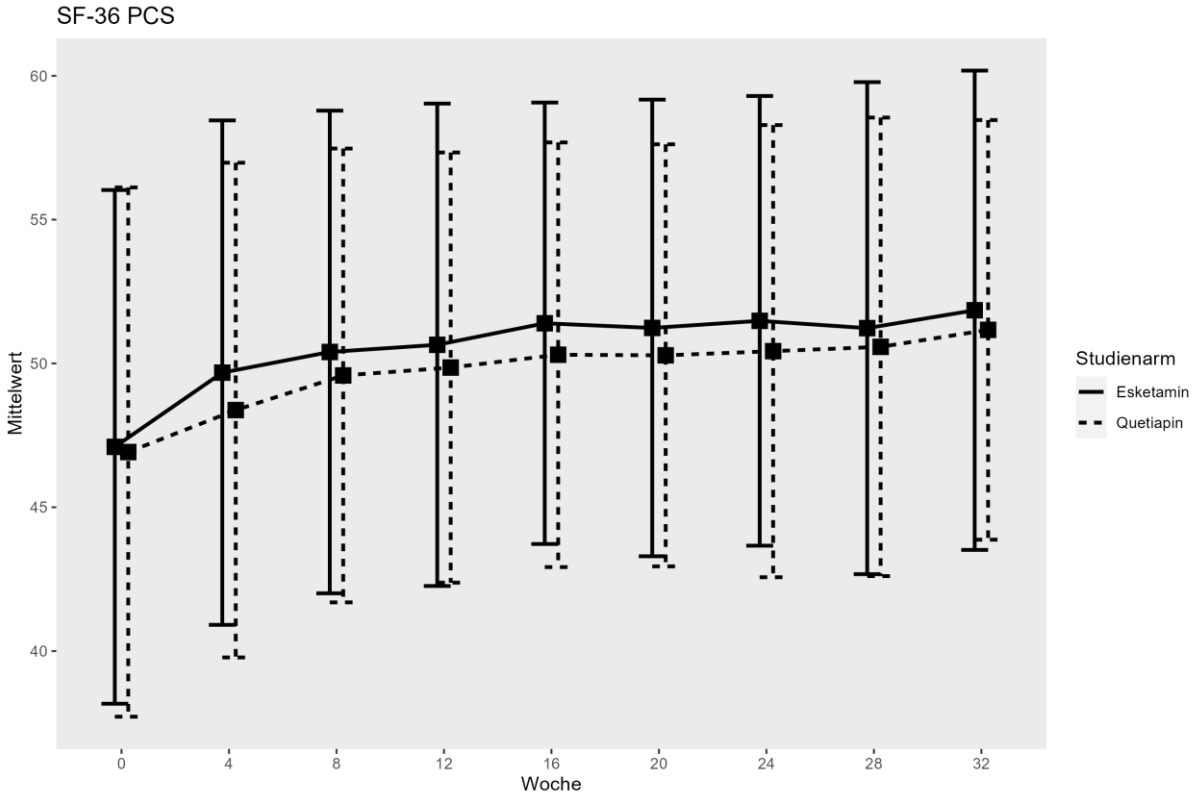
ESCAPE-TRD	ESK + SSRI/SNRI			QTP + SSRI/SNRI		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD

Abkürzungen: ESK: Esketamin; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; QTP: Quetiapin; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression.

Quelle: (89)

Zur Baseline liegt der Mittelwert des Endpunktes *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 PCS* im Behandlungsarm bei 47,10 und im Kontrollarm bei 46,92. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu Woche 32 liegt im Behandlungsarm bei 51,85 und im Kontrollarm bei 51,17.

Die folgende Grafik stellt eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar.



Quelle: (89)

Abbildung 4-37: Verlaufswerte für den Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 PCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36 um ≥ 9,6 Punkte in der MCS und ≥ 9,4 Punkte in der PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung in der MCS zu Woche 8				
180/336 (53,6 %)	138/340 (40,6 %)	1,69 [1,25; 2,30] p=0,0007	1,32 [1,12; 1,55] p=0,0008	13,00 % [5,60 %; 20,50 %] p=0,0006
Verbesserung in der MCS zu Woche 32				
195/336 (58,0 %)	150/340 (44,1 %)	1,77 [1,31; 2,41] p=0,0002	1,32 [1,14; 1,53] p=0,0003	14,10 % [6,70 %; 21,50 %] p=0,0002
Verbesserung in der PCS zu Woche 8				
47/336 (14,0 %)	40/340 (11,8 %)	1,23 [0,78; 1,92] p=0,3764	1,20 [0,80; 1,78] p=0,3785	2,30 % [-2,80 %; 7,30 %] p=0,3768
Verbesserung in der PCS zu Woche 32				
72/336 (21,4 %)	52/340 (15,3 %)	1,52 [1,03; 2,26] p=0,0351	1,41 [1,02; 1,95] p=0,0365	6,30 % [0,40 %; 12,10 %] p=0,0348

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

Verbesserung in der MCS zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung in der MCS zu Woche 8 im Behandlungsarm 180 Ereignisse (53,6%) und im Kontrollarm 138 Ereignisse (40,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,69 [1,25; 2,30]; p=0,0007), das Relative Risiko (RR=1,32 [1,12; 1,55]; p=0,0008) und die Risikodifferenz (RD=13,00% [5,60%; 20,50%]; p=0,0006) signifikante Unterschiede.

Verbesserung in der MCS zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung in der MCS zu Woche 32 im Behandlungsarm 195 Ereignisse (58,0%) und im Kontrollarm 150 Ereignisse (44,1%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,77 [1,31; 2,41];

p=0,0002), das Relative Risiko (RR=1,32 [1,14; 1,53]; p=0,0003) und die Risikodifferenz (RD=14,10% [6,70%; 21,50%]; p=0,0002) signifikante Unterschiede.

Verbesserung in der PCS zu Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung in der PCS zu Woche 8 im Behandlungsarm 47 Ereignisse (14,0%) und im Kontrollarm 40 Ereignisse (11,8%). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Verbesserung in der PCS zu Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Verbesserung in der PCS zu Woche 32 im Behandlungsarm 72 Ereignisse (21,4%) und im Kontrollarm 52 Ereignisse (15,3%). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=1,52 [1,03; 2,26]; p=0,0351), das Relative Risiko (RR=1,41 [1,02; 1,95]; p=0,0365) und die Risikodifferenz (RD=6,30% [0,40%; 12,10%]; p=0,0348) signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36 um ≥ 9,6 Punkte in der MCS und ≥ 9,4 Punkte in der PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95%-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95%-KI] (Monate)**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS				
265/336 (78,9 %)	1,87 [1,02; 1,87]	218/340 (64,1 %)	2,00 [1,87; 2,76]	1,36 [1,14; 1,63] p=0,0008
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS				
173/336 (51,5 %)	6,28 [4,86; 6,41]	143/340 (42,1 %)	6,44 [5,45; NA]	1,20 [0,96; 1,50] p=0,1063
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS				
116/336 (34,5 %)	NA [7,52; NA]	90/340 (26,5 %)	NA [NA; NA]	1,21 [0,92; 1,59] p=0,1805
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS				
53/336 (15,8 %)	NA [NA; NA]	46/340 (13,5 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,69; 1,53] p=0,8836

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS im Behandlungsarm 265 Ereignisse (78,9 %) und im Kontrollarm 218 Ereignisse (64,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,87 Monate im Behandlungsarm und 2,00 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=1,36 [1,14; 1,63]; p=0,0008).

Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS im Behandlungsarm 173 Ereignisse (51,5 %) und im Kontrollarm 143 Ereignisse (42,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 6,28 Monate im Behandlungsarm und 6,44

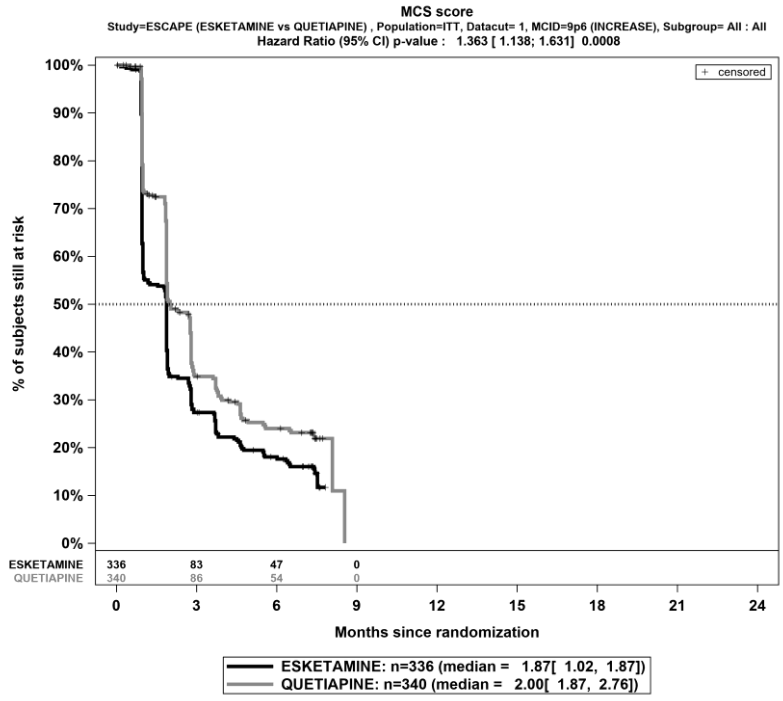
Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,20 [0,96; 1,50]; p=0,1063).

Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS im Behandlungsarm 116 Ereignisse (34,5 %) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (26,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,92; 1,59]; p=0,1805).

Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS - ESCAPE-TRD:

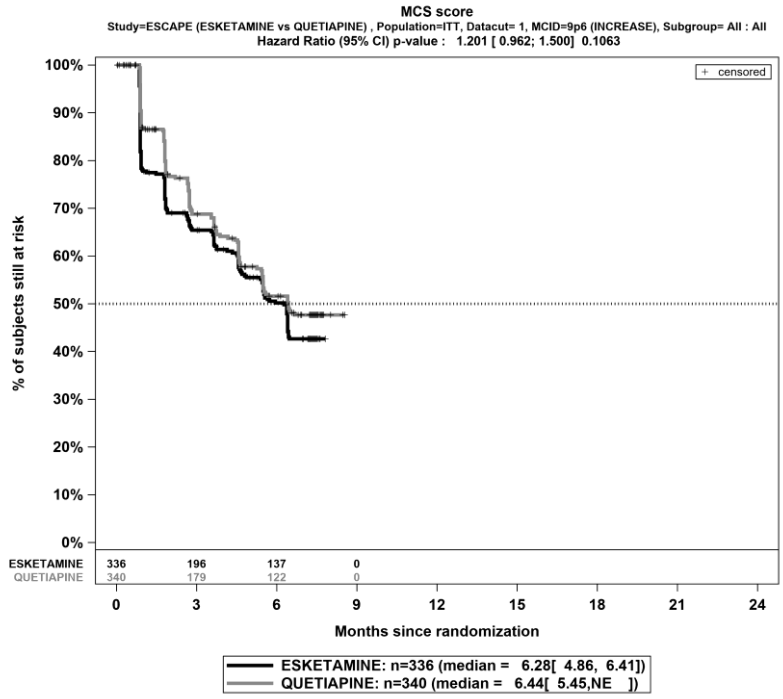
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS im Behandlungsarm 53 Ereignisse (15,8 %) und im Kontrollarm 46 Ereignisse (13,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,69; 1,53]; p=0,8836).



Quelle: (89)

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

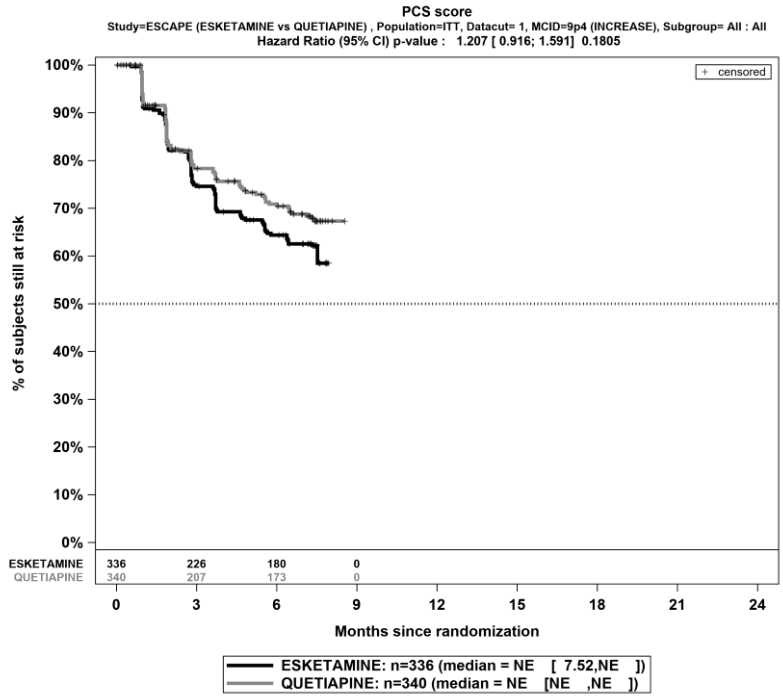
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

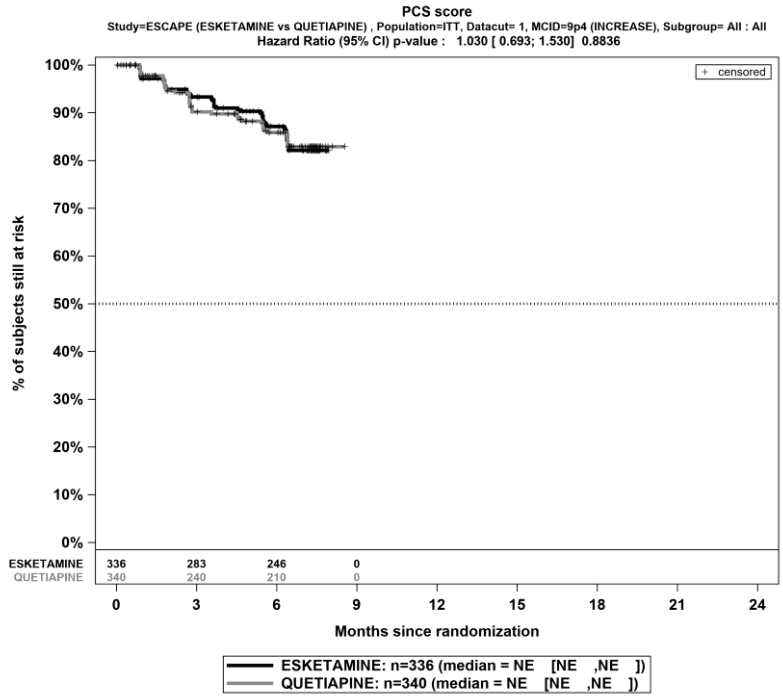
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.14 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-82: Operationalisierung der Unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ESCAPE-TRD	Unerwünschte Ereignisse (UE) werden in der Studie ESCAPE-TRD gemäß ICH definiert als jegliches unvorhergesehene medizinische Ereignis, das einem Studienteilnehmer widerfährt, dem ein medizinisches (Prüf- oder Nicht-Prüf-) Präparat verabreicht wurde. Ein UE kann daher jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines anormalen Befunds), Symptom oder Krankheit sein, das/die in zeitlicher Verbindung mit der Verwendung eines Arzneimittels (Prüfpräparat oder Nicht-Prüfpräparat) steht. Ein unerwünschtes Ereignis muss nicht zwingend einen Kausalzusammenhang mit der Behandlung haben. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß MedDRA nach Systemorganklassen (System Organ Class, [SOC]) und bevorzugten Begriffen (Preferred Term, [PT]). Im Laufe der Studie wurden verschiedene MedDRA-Versionen verwendet: Die ursprünglich verwendete Version war MedDRA 23.0, gefolgt von MedDRA 23.1, MedDRA 24.0, MedDRA 24.1 und MedDRA 25.0. Die Änderung der MedDRA-Version hat keine Auswirkungen auf die Erfassung oder Auswertung der unerwünschten Ereignisse, da die Änderung lediglich einige MedDRA-Pfade betraf. Für eine einheitliche Darstellung der Ergebnisse wurden unerwünschte Ereignisse, die mit MedDRA 23.0, 24.0 oder 24.1 kodiert wurden, in MedDRA 25.0 umkodiert. Alle UE werden ab dem Zeitpunkt erfasst, ab dem eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt, bis zur Beendigung der letzten Studien-bezogenen Prozedur des Studienteilnehmers (inkl. dem zwei-wöchigen Sicherheits-Follow-up). Die UE in einer SOC oder PT eines Studienteilnehmers werden als ein Ereignis dokumentiert, unabhängig davon, ob ein oder mehrere Ereignisse in einer SOC oder PT aufgezeichnet werden. Die Darstellung der UE erfolgt für die Akutphase (Woche 1 bis Woche 8) und den Gesamtstudienzeitraum (Woche 1 bis Woche 32), als Übersicht für: • Jegliche UE - Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad) (nur ergänzend dargestellt) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären Systemorganklasse und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet: • Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Studienteilnehmer UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind. • Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Studienteilnehmer UND bei mindestens 1 % der Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind. • UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Schwellenwert Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend des MedDRA in der Version 25.0 von englischer Sprache in deutsche Sprache übersetzt. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Relative Risiko signifikant ist (p-Wert <0,05). Weiterhin erfolgt eine Darstellung der folgenden UE von besonderem Interesse: • Sedierung • Dissoziation • Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität • Vermutetes Missbrauchspotenzial • Zystitis • Beeinträchtigung der Leber Die UE von besonderem Interesse beruhen auf einer Zusammenstellung an PTs, welche das durch das UE von besonderem Interesse definierte Ereignis widerspiegeln und sind präspezifiziert im SAP der Studie aufzufinden (77). Die Zuordnung der jeweiligen PTs zu den UE von speziellem

Studie	Operationalisierung
	Interesse findet sich in 0. Die Darstellung erfolgt jeweils für: • Jegliche UE - Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad) • Schwerwiegende UE • UE, die zum Therapieabbruch führen Die Ergebnisse werden zu Woche 8 und Woche 32 berichtet. Nachfolgend werden in den Tabellen zu den Sicherheitsdaten die Effektschätzer RR/OR/RD dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Verträglichkeitsendpunkte auf Basis des Relativen Risikos. Ergebnisse mit einem signifikanten p-Wert des RR (<0,05) werden herangezogen. SOC und PT, bei denen in einem der Behandlungsarme kein Ereignis aufgetreten ist und deshalb kein RR berechnet werden kann, werden in der tabellarischen Darstellung mit NA angegeben.
Abkürzungen: ICH= International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Agencies; PT=bevorzugter Begriff (engl. Preferred Term); SOC=Systemorganklasse (engl. System Organ Class); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quellen: (11, 16, 86)	

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ESCAPE-TRD	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	niedrig/hoch
Anmerkung: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gilt für die Hauptanalysen der UE, die Analysen der UE nach der primären SOC und den jeweiligen PT sowie für die Analysen der UE von speziellem Interesse. Abkürzungen: RCT: Randomized Controlled Trial						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie ESCAPE-TRD als niedrig eingestuft.

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren bei der Erhebung der Verträglichkeit die Studienteilnehmer und die Studienärzte nicht verblindet.

Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch. Die Sicherheitsendpunkte werden anhand der Safety-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, umfasst. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienpublikationen ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für jegliche UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, als hoch verzerrt eingestuft. Für SUE und UE, die zum Tod führen, wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.14.1 Sicherheit – Gesamtrate UE der Studie ESCAPE-TRD – RCT

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Sicherheit – Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, Woche 8				
287/334 (85,9 %)	231/336 (68,8 %)	2,78 [1,89; 4,09] p<0,0001	1,25 [1,15; 1,36] p<0,0001	17,20 % [11,00 %; 23,30 %] p<0,0001
Schwerwiegende UE, Woche 8				
4/334 (1,2 %)	8/336 (2,4 %)	0,50 [0,15; 1,67] p=0,2500	0,51 [0,15; 1,65] p=0,2592	-1,20 % [-3,20 %; 0,80 %] p=0,2493
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8				
8/334 (2,4 %)	31/336 (9,2 %)	0,24 [0,11; 0,54] p=0,0002	0,26 [0,12; 0,56] p=0,0005	-6,90 % [-10,40 %; -3,30 %] p=0,0001
UE, die zum Tod führen, Woche 8				
0/334 (0,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
Jegliche UE, Woche 32				
307/334 (91,9 %)	262/336 (78,0 %)	3,23 [2,01; 5,17] p<0,0001	1,18 [1,10; 1,26] p<0,0001	13,90 % [8,60 %; 19,20 %] p<0,0001
Schwerwiegende UE, Woche 32				
19/334 (5,7 %)	17/336 (5,1 %)	1,12 [0,57; 2,19] p=0,7461	1,11 [0,59; 2,09] p=0,7462	0,60 % [-2,80 %; 4,00 %] p=0,7464

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32				
14/334 (4,2 %)	37/336 (11,0 %)	0,35 [0,19; 0,67] p=0,0008	0,38 [0,21; 0,69] p=0,0015	-6,80 % [-10,80 %; -2,90 %] p=0,0008
UE, die zum Tod führen, Woche 32				
1/334 (0,3 %)	1/336 (0,3 %)	0,97 [0,06; 14,94] p=0,9842	0,97 [0,07; 14,35] p=0,9842	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9844

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

Jegliche UE, Woche 8 – ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE, Woche 8 im Behandlungsarm 287 Ereignisse (85,9 %) und im Kontrollarm 231 Ereignisse (68,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=2,78 [1,89; 4,09]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,25 [1,15; 1,36]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=17,20 % [11,00 %; 23,30 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Schwerwiegende UE, Woche 8 – ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE, Woche 8 im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,2 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (2,4 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8 – ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8 im Behandlungsarm 8 Ereignisse (2,4 %) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (9,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,24 [0,11; 0,54]; p=0,0002), das Relative Risiko (RR=0,26 [0,12; 0,56]; p=0,0005) und die Risikodifferenz (RD=-6,90 % [-10,40 %; -3,30 %]; p=0,0001) signifikante Unterschiede.

UE, die zum Tod führen, Woche 8 – ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, Woche 8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Jegliche UE, Woche 32 – ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE, Woche 32 im Behandlungsarm 307 Ereignisse (91,9 %) und im Kontrollarm 262 Ereignisse (78,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=3,23 [2,01; 5,17]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=1,18 [1,10; 1,26]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=13,90 % [8,60 %; 19,20 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

Schwerwiegende UE, Woche 32 – ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Schwerwiegende UE, Woche 32 im Behandlungsarm 19 Ereignisse (5,7 %) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (5,1 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 – ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 im Behandlungsarm 14 Ereignisse (4,2 %) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (11,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,35 [0,19; 0,67]; p=0,0008), das Relative Risiko (RR=0,38 [0,21; 0,69]; p=0,0015) und die Risikodifferenz (RD=-6,80 % [-10,80 %; -2,90 %]; p=0,0008) signifikante Unterschiede.

UE, die zum Tod führen, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE, die zum Tod führen, Woche 32 im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4.3.1.3.1.14.2 Sicherheit – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT – RCT

Die Detaildarstellung der UE nach SOC und PT erfolgt entgegen der Darstellung der Morbiditätsendpunkte sowie der Gesamtraten UE in separaten Tabellen, um die Übersichtlichkeit zu gewährleisten.

4.3.1.3.1.14.2.1 Sicherheit – Jegliche UE - Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE - Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	205/334 (61,4 %)	140/336 (41,7 %)	2,24 [1,64; 3,05] p<0,0001	1,47 [1,27; 1,72] p<0,0001	19,70 % [12,30 %; 27,10 %] p<0,0001
Schwindelgefühl	144/334 (43,1 %)	22/336 (6,6 %)	10,60 [6,54; 17,16] p<0,0001	6,55 [4,30; 9,98] p<0,0001	36,50 % [30,60 %; 42,50 %] p<0,0001
Kopfschmerzen	46/334 (13,8 %)	22/336 (6,6 %)	2,28 [1,34; 3,88] p=0,0019	2,11 [1,30; 3,42] p=0,0026	7,20 % [2,70 %; 11,80 %] p=0,0018
Somnolenz	44/334 (13,2 %)	73/336 (21,7 %)	0,54 [0,36; 0,82] p=0,0035	0,61 [0,43; 0,85] p=0,0041	-8,50 % [-14,20 %; -2,90 %] p=0,0032
Dysgeusie	40/334 (12,0 %)	1/336 (0,3 %)	45,54 [6,22; 333,26] p<0,0001	40,64 [5,53; 298,48] p=0,0003	11,70 % [8,10 %; 15,20 %] p<0,0001
Parästhesie	29/334 (8,7 %)	1/336 (0,3 %)	31,26 [4,29; 227,87] p<0,0001	28,82 [4,02; 206,64] p=0,0008	8,40 % [5,30 %; 11,50 %] p<0,0001
Sedierung	21/334 (6,3 %)	28/336 (8,3 %)	0,74 [0,41; 1,33] p=0,3129	0,76 [0,44; 1,30] p=0,3141	-2,00 % [-6,00 %; 1,90 %] p=0,3122
Hypoästhesie	18/334 (5,4 %)	1/336 (0,3 %)	19,02 [2,52; 143,27] p<0,0001	18,26 [2,41; 138,48] p=0,0049	5,10 % [2,60 %; 7,60 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	134/334 (40,1 %)	32/336 (9,5 %)	6,43 [4,20; 9,85] p<0,0001	4,22 [2,96; 6,01] p<0,0001	30,60 % [24,50 %; 36,70 %] p<0,0001
Dissoziation	89/334 (26,7 %)	2/336 (0,6 %)	59,78 [14,72; 242,72] p<0,0001	45,32 [11,14; 184,29] p<0,0001	26,10 % [21,20 %; 30,90 %] p<0,0001
Verwirrtheitszustand	18/334 (5,4 %)	1/336 (0,3 %)	19,27 [2,54; 146,08] p<0,0001	18,31 [2,42; 138,32] p=0,0048	5,10 % [2,60 %; 7,60 %] p<0,0001
Derealisation	14/334 (4,2 %)	1/336 (0,3 %)	14,62 [1,91; 112,00] p=0,0007	13,85 [1,86; 103,07] p=0,0103	3,90 % [1,70 %; 6,10 %] p=0,0006
Angst	10/334 (3,0 %)	2/336 (0,6 %)	5,18 [1,13; 23,69] p=0,0183	5,06 [1,12; 22,77] p=0,0347	2,40 % [0,40 %; 4,40 %] p=0,0184
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	121/334 (36,2 %)	45/336 (13,4 %)	3,65 [2,48; 5,36] p<0,0001	2,70 [1,99; 3,68] p<0,0001	22,80 % [16,50 %; 29,10 %] p<0,0001
Übelkeit	89/334 (26,7 %)	7/336 (2,1 %)	16,86 [7,67; 37,10] p<0,0001	12,76 [6,00; 27,14] p<0,0001	24,60 % [19,60 %; 29,50 %] p<0,0001
Erbrechen	24/334 (7,2 %)	2/336 (0,6 %)	13,01 [3,05; 55,51] p<0,0001	12,00 [2,85; 50,41] p=0,0007	6,60 % [3,70 %; 9,40 %] p<0,0001
Hypoästhesie oral	13/334 (3,9 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	3,90 % [1,80 %; 6,00 %] p=0,0002
Mundtrockenheit	3/334 (0,9 %)	21/336 (6,3 %)	0,13 [0,04; 0,46] p=0,0002	0,14 [0,04; 0,47] p=0,0015	-5,40 % [-8,10 %; -2,60 %] p=0,0001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	62/334 (18,6 %)	5/336 (1,5 %)	15,68 [6,18; 39,78] p<0,0001	12,60 [5,13; 30,95] p<0,0001	17,20 % [12,80 %; 21,50 %] p<0,0001
Vertigo	58/334 (17,4 %)	3/336 (0,9 %)	25,06 [7,64; 82,21] p<0,0001	19,77 [6,24; 62,62] p<0,0001	16,60 % [12,40 %; 20,70 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	46/334 (13,8 %)	42/336 (12,5 %)	1,12 [0,72; 1,75] p=0,6188	1,10 [0,75; 1,63] p=0,6187	1,30 % [-3,80 %; 6,40 %] p=0,6185
Ermüdung	14/334 (4,2 %)	29/336 (8,6 %)	0,46 [0,24; 0,90] p=0,0196	0,49 [0,26; 0,91] p=0,0229	-4,40 % [-8,10 %; -0,70 %] p=0,0188
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	35/334 (10,5 %)	5/336 (1,5 %)	7,82 [3,00; 20,37] p<0,0001	7,06 [2,80; 17,83] p<0,0001	9,00 % [5,50 %; 12,50 %] p<0,0001
Rhinalgia	13/334 (3,9 %)	1/336 (0,3 %)	13,26 [1,76; 99,92] p=0,0011	12,96 [1,74; 96,60] p=0,0124	3,60 % [1,50 %; 5,80 %] p=0,0011
Niesen	11/334 (3,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	3,30 % [1,40 %; 5,20 %] p=0,0007
Untersuchungen					
Gesamte SOC	33/334 (9,9 %)	27/336 (8,0 %)	1,25 [0,73; 2,13] p=0,4185	1,22 [0,75; 1,98] p=0,4181	1,80 % [-2,50 %; 6,10 %] p=0,4169
Blutdruck erhöht	24/334 (7,2 %)	3/336 (0,9 %)	8,54 [2,56; 28,55] p<0,0001	8,04 [2,43; 26,58] p=0,0006	6,30 % [3,30 %; 9,20 %] p<0,0001
Gewicht erhöht	1/334 (0,3 %)	20/336 (6,0 %)	0,05 [0,01; 0,35] p<0,0001	0,05 [0,01; 0,37] p=0,0033	-5,70 % [-8,30 %; -3,10 %] p<0,0001
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	27/334 (8,1 %)	4/336 (1,2 %)	7,26 [2,52; 20,93] p<0,0001	6,78 [2,40; 19,16] p=0,0003	6,90 % [3,70 %; 10,00 %] p<0,0001
Sehen verschwommen	20/334 (6,0 %)	3/336 (0,9 %)	7,08 [2,09; 24,03] p=0,0003	6,73 [2,01; 22,47] p=0,0020	5,10 % [2,40 %; 7,80 %] p=0,0003
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	23/334 (6,9 %)	25/336 (7,4 %)	0,92 [0,51; 1,65] p=0,7794	0,93 [0,54; 1,59] p=0,7789	-0,60 % [-4,50 %; 3,40 %] p=0,7791
Nasopharyngitis	10/334 (3,0 %)	2/336 (0,6 %)	5,07 [1,11; 23,08] p=0,0196	4,97 [1,11; 22,23] p=0,0360	2,40 % [0,40 %; 4,40 %] p=0,0194

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
COVID-19	3/334 (0,9 %)	10/336 (3,0 %)	0,30 [0,08; 1,09] p=0,0522	0,30 [0,08; 1,09] p=0,0675	-2,10 % [-4,20 %; 0,00 %] p=0,0509
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	18/334 (5,4 %)	10/336 (3,0 %)	1,86 [0,84; 4,09] p=0,1200	1,81 [0,85; 3,86] p=0,1260	2,40 % [-0,60 %; 5,40 %] p=0,1191
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	15/334 (4,5 %)	5/336 (1,5 %)	3,15 [1,13; 8,78] p=0,0217	3,06 [1,11; 8,37] p=0,0299	3,00 % [0,50 %; 5,60 %] p=0,0212
Gefäßerkrankungen					
Gesamte SOC	10/334 (3,0 %)	8/336 (2,4 %)	1,24 [0,48; 3,19] p=0,6507	1,24 [0,49; 3,11] p=0,6517	0,60 % [-1,90 %; 3,00 %] p=0,6502
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	5/334 (1,5 %)	14/336 (4,2 %)	0,35 [0,13; 0,98] p=0,0375	0,36 [0,13; 0,98] p=0,0466	-2,70 % [-5,20 %; -0,20 %] p=0,0368

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

ESCAPE-TRD:

Für den Endpunkt Jegliche UE, Woche 8 wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,24 [1,64; 3,05]; p<0,0001, RR=1,47 [1,27; 1,72]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schwindelgefühl (OR=10,60 [6,54; 17,16];

p<0,0001, RR=6,55 [4,30; 9,98]; p<0,0001), Kopfschmerz (OR=2,22 [1,48; 3,33]; p<0,0001 , 1,92 [1,37; 2,69]; p=0,0001), Somnolenz (OR=0,54 [0,36; 0,82]; p=0,0035, RR=0,61 [0,43; 0,85]; p=0,0041), Geschmacksstörung (OR=45,54 [6,22; 333,26]; p<0,0001, RR=40,64 [5,53; 298,48]; p=0,0003), Parästhesie (OR=31,26 [4,29; 227,87]; p<0,0001, RR=28,82 [4,02; 206,64]; p=0,0008), Hypästhesie (OR=19,02 [2,52; 143,27]; p<0,0001, RR=18,26 [2,41; 138,48]; p=0,0049).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=6,43 [4,20; 9,85]; p<0,0001, RR=4,22 [2,96; 6,01]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Dissoziation (OR=59,78 [14,72; 242,72]; p<0,0001, RR=45,32 [11,14; 184,29]; p<0,0001), Verwirrtheitszustand (OR=19,27 [2,54; 146,08]; p<0,0001, RR=18,31 [2,42; 138,32]; p=0,0048), Derealisation (OR=14,62 [1,91; 112,00]; p=0,0007, RR=13,85 [1,86; 103,07]; p=0,0103), Angst (OR=5,18 [1,13; 23,69]; p=0,0183, RR=5,06 [1,12; 22,77]; p=0,0347).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,65 [2,48; 5,36]; p<0,0001, RR=2,70 [1,99; 3,68]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=16,86 [7,67; 37,10]; p<0,0001, RR=12,76 [6,00; 27,14]; p<0,0001), Erbrechen (OR=13,01 [3,05; 55,51]; p<0,0001, RR=12,00 [2,85; 50,41]; p=0,0007), Mundtrockenheit (OR=0,13 [0,04; 0,46]; p=0,0002, RR=0,14 [0,04; 0,47]; p=0,0015).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=15,68 [6,18; 39,78]; p<0,0001, RR=12,60 [5,13; 30,95]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Vertigo (OR=25,06 [7,64; 82,21]; p<0,0001, RR=19,77 [6,24; 62,62]; p<0,0001).

Es zeigen sich innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Ermüdung (OR=0,46 [0,24; 0,90]; p=0,0196, RR=0,49 [0,26; 0,91]; p=0,0229).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,82 [3,00; 20,37]; p<0,0001, RR=7,06 [2,80; 17,83]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Rhinalgia (OR=13,26 [1,76; 99,92]; p=0,0011, RR=12,96 [1,74; 96,60]; p=0,0124).

Es zeigen sich innerhalb der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Blutdruck erhöht (OR=8,54 [2,56; 28,55]; p<0,0001, RR=8,04 [2,43; 26,58]; p=0,0006), Gewicht erhöht (OR=0,05 [0,01; 0,35]; p<0,0001, RR=0,05 [0,01; 0,37]; p=0,0033).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Augenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,26 [2,52; 20,93]; p<0,0001, RR=6,78 [2,40; 19,16]; p=0,0003). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit

der Ereignisse folgender PT: Sehen verschwommen (OR=7,08 [2,09; 24,03]; p=0,0003, RR=6,73 [2,01; 22,47]; p=0,0020).

Es zeigen sich innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Nasopharyngitis (OR=5,07 [1,11; 23,08]; p=0,0196, RR=4,97 [1,11; 22,23]; p=0,0360).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=3,15 [1,13; 8,78]; p=0,0217, RR=3,06 [1,11; 8,37]; p=0,0299).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,35 [0,13; 0,98]; p=0,0375, RR=0,36 [0,13; 0,98]; p=0,0466).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sicherheit – Jegliche UE - Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	231/334 (69,2 %)	161/336 (47,9 %)	2,44 [1,78; 3,35] p<0,0001	1,44 [1,26; 1,65] p<0,0001	21,30 % [14,00 %; 28,60 %] p<0,0001
Schwindelgefühl	156/334 (46,7 %)	28/336 (8,3 %)	9,41 [6,05; 14,64] p<0,0001	5,58 [3,84; 8,09] p<0,0001	38,30 % [32,20 %; 44,50 %] p<0,0001
Kopfschmerzen	82/334 (24,6 %)	43/336 (12,8 %)	2,22 [1,48; 3,33] p<0,0001	1,92 [1,37; 2,69] p=0,0001	11,80 % [5,90 %; 17,60 %] p<0,0001
Somnolenz	50/334 (15,0 %)	78/336 (23,2 %)	0,58 [0,39; 0,86] p=0,0068	0,65 [0,47; 0,89] p=0,0075	-8,20 % [-14,10 %; -2,30 %] p=0,0063
Dysgeusie	40/334 (12,0 %)	1/336 (0,3 %)	45,54 [6,22; 333,26] p<0,0001	40,64 [5,53; 298,48] p=0,0003	11,70 % [8,10 %; 15,20 %] p<0,0001
Parästhesie	37/334 (11,1 %)	2/336 (0,6 %)	20,89 [5,02; 87,02] p<0,0001	18,66 [4,55; 76,49] p<0,0001	10,50 % [7,10 %; 14,00 %] p<0,0001
Sedierung	22/334 (6,6 %)	29/336 (8,6 %)	0,75 [0,42; 1,33] p=0,3221	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3229	-2,00 % [-6,10 %; 2,00 %] p=0,3210

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Hypoästhesie	19/334 (5,7 %)	1/336 (0,3 %)	20,20 [2,69; 151,97] p<0,0001	19,30 [2,56; 145,71] p=0,0041	5,40 % [2,80 %; 7,90 %] p<0,0001
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	156/334 (46,7 %)	44/336 (13,1 %)	5,85 [3,99; 8,59] p<0,0001	3,58 [2,65; 4,82] p<0,0001	33,60 % [27,20 %; 40,10 %] p<0,0001
Dissoziation	94/334 (28,1 %)	2/336 (0,6 %)	64,49 [15,89; 261,73] p<0,0001	47,87 [11,78; 194,48] p<0,0001	27,60 % [22,70 %; 32,40 %] p<0,0001
Verwirrtheitszustand	20/334 (6,0 %)	1/336 (0,3 %)	21,38 [2,84; 160,75] p<0,0001	20,32 [2,70; 152,95] p=0,0035	5,70 % [3,10 %; 8,30 %] p<0,0001
Derealisation	14/334 (4,2 %)	1/336 (0,3 %)	14,62 [1,91; 112,00] p=0,0007	13,85 [1,86; 103,07] p=0,0103	3,90 % [1,70 %; 6,10 %] p=0,0006
Schlaflosigkeit	14/334 (4,2 %)	6/336 (1,8 %)	2,43 [0,92; 6,41] p=0,0655	2,37 [0,92; 6,15] p=0,0753	2,40 % [-0,10 %; 5,00 %] p=0,0649
Angst	14/334 (4,2 %)	7/336 (2,1 %)	2,05 [0,82; 5,12] p=0,1169	2,01 [0,82; 4,89] p=0,1253	2,10 % [-0,50 %; 4,80 %] p=0,1179
Psychomotorische Verlangsamung	10/334 (3,0 %)	2/336 (0,6 %)	5,19 [1,14; 23,65] p=0,0177	5,07 [1,13; 22,79] p=0,0342	2,40 % [0,40 %; 4,40 %] p=0,0181
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	141/334 (42,2 %)	68/336 (20,2 %)	2,86 [2,03; 4,03] p<0,0001	2,08 [1,62; 2,66] p<0,0001	21,90 % [15,00 %; 28,70 %] p<0,0001
Übelkeit	98/334 (29,3 %)	12/336 (3,6 %)	10,97 [5,90; 20,42] p<0,0001	8,17 [4,58; 14,58] p<0,0001	25,70 % [20,50 %; 31,00 %] p<0,0001
Erbrechen	36/334 (10,8 %)	5/336 (1,5 %)	7,82 [3,04; 20,08] p<0,0001	7,14 [2,84; 17,93] p<0,0001	9,20 % [5,70 %; 12,80 %] p<0,0001
Hypoästhesie oral	15/334 (4,5 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50 % [2,30 %; 6,70 %] p<0,0001
Parästhesie oral	13/334 (3,9 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,90 % [1,80 %; 6,00 %] p=0,0002

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Obstipation	4/334 (1,2 %)	11/336 (3,3 %)	0,36 [0,11; 1,14] p=0,0715	0,37 [0,12; 1,15] p=0,0843	-2,10 % [-4,30 %; 0,20 %] p=0,0697
Mundtrockenheit	3/334 (0,9 %)	22/336 (6,5 %)	0,13 [0,04; 0,43] p=0,0001	0,14 [0,04; 0,45] p=0,0011	-5,70 % [-8,50 %; -2,80 %] p<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	70/334 (21,0 %)	69/336 (20,5 %)	1,03 [0,71; 1,49] p=0,8927	1,02 [0,76; 1,37] p=0,8924	0,40 % [-5,70 %; 6,60 %] p=0,8925
COVID-19	24/334 (7,2 %)	29/336 (8,6 %)	0,82 [0,47; 1,44] p=0,4904	0,83 [0,50; 1,40] p=0,4906	-1,40 % [-5,50 %; 2,60 %] p=0,4895
Nasopharyngitis	21/334 (6,3 %)	11/336 (3,3 %)	1,97 [0,94; 4,14] p=0,0677	1,92 [0,94; 3,91] p=0,0732	3,00 % [-0,20 %; 6,30 %] p=0,0678
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamte SOC	67/334 (20,1 %)	5/336 (1,5 %)	17,17 [6,79; 43,46] p<0,0001	13,61 [5,55; 33,36] p<0,0001	18,60 % [14,20 %; 23,10 %] p<0,0001
Vertigo	63/334 (18,9 %)	3/336 (0,9 %)	27,39 [8,38; 89,56] p<0,0001	21,45 [6,78; 67,88] p<0,0001	18,00 % [13,70 %; 22,30 %] p<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	66/334 (19,8 %)	53/336 (15,8 %)	1,32 [0,89; 1,97] p=0,1714	1,26 [0,91; 1,74] p=0,1725	4,00 % [-1,70 %; 9,80 %] p=0,1707
Ermüdung	19/334 (5,7 %)	34/336 (10,1 %)	0,54 [0,30; 0,96] p=0,0345	0,56 [0,33; 0,97] p=0,0379	-4,40 % [-8,50 %; -0,30 %] p=0,0337
Asthenie	13/334 (3,9 %)	1/336 (0,3 %)	13,88 [1,80; 107,22] p=0,0011	13,28 [1,73; 101,81] p=0,0128	3,60 % [1,50 %; 5,80 %] p=0,0010
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	54/334 (16,2 %)	10/336 (3,0 %)	6,28 [3,13; 12,57] p<0,0001	5,43 [2,81; 10,48] p<0,0001	13,20 % [8,80 %; 17,50 %] p<0,0001
Niesen	15/334 (4,5 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50 % [2,30 %; 6,70 %] p<0,0001
Rhinalgia	14/334 (4,2 %)	1/336 (0,3 %)	14,28 [1,91; 106,84] p=0,0006	13,96 [1,88; 103,52] p=0,0099	3,90 % [1,70 %; 6,20 %] p=0,0006

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Rachenreizung	10/334 (3,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00 % [1,20 %; 4,80 %] p=0,0014
Untersuchungen					
Gesamte SOC	51/334 (15,3 %)	54/336 (16,1 %)	0,93 [0,61; 1,42] p=0,7457	0,94 [0,67; 1,34] p=0,7454	-0,90 % [-6,40 %; 4,60 %] p=0,7455
Blutdruck erhöht	28/334 (8,4 %)	4/336 (1,2 %)	7,50 [2,61; 21,50] p<0,0001	7,02 [2,48; 19,82] p=0,0002	7,20 % [4,00 %; 10,40 %] p<0,0001
Gewicht erhöht	9/334 (2,7 %)	42/336 (12,5 %)	0,19 [0,09; 0,40] p<0,0001	0,21 [0,11; 0,43] p<0,0001	-9,90 % [-13,80 %; -5,90 %] p<0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	40/334 (12,0 %)	26/336 (7,7 %)	1,62 [0,96; 2,72] p=0,0668	1,54 [0,97; 2,47] p=0,0693	4,20 % [-0,30 %; 8,70 %] p=0,0660
Rückenschmerzen	17/334 (5,1 %)	9/336 (2,7 %)	1,94 [0,85; 4,43] p=0,1085	1,89 [0,86; 4,18] p=0,1142	2,40 % [-0,50 %; 5,30 %] p=0,1073
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	32/334 (9,6 %)	5/336 (1,5 %)	6,98 [2,69; 18,10] p<0,0001	6,42 [2,53; 16,33] p<0,0001	8,10 % [4,70 %; 11,50 %] p<0,0001
Sehen verschwommen	21/334 (6,3 %)	3/336 (0,9 %)	7,45 [2,20; 25,20] p=0,0002	7,06 [2,12; 23,50] p=0,0015	5,40 % [2,60 %; 8,20 %] p=0,0002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	18/334 (5,4 %)	8/336 (2,4 %)	2,34 [1,00; 5,46] p=0,0440	2,27 [1,00; 5,17] p=0,0509	3,00 % [0,10 %; 5,90 %] p=0,0433
Gefäßerkrankungen					
Gesamte SOC	12/334 (3,6 %)	13/336 (3,9 %)	0,92 [0,41; 2,04] p=0,8306	0,92 [0,42; 2,00] p=0,8308	-0,30 % [-3,20 %; 2,60 %] p=0,8303
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamte SOC	10/334 (3,0 %)	9/336 (2,7 %)	1,13 [0,45; 2,81] p=0,7981	1,12 [0,46; 2,75] p=0,7986	0,30 % [-2,20 %; 2,80 %] p=0,7979
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	9/334 (2,7 %)	21/336 (6,3 %)	0,41 [0,19; 0,91] p=0,0246	0,43 [0,20; 0,92] p=0,0296	-3,60 % [-6,70 %; -0,50 %] p=0,0241

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Appetitsteigerung	1/334 (0,3 %)	11/336 (3,3 %)	0,09 [0,01; 0,67] p=0,0034	0,09 [0,01; 0,69] p=0,0207	-3,00 % [-5,00 %; -1,00 %] p=0,0031

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

ESCAPE-TRD:

Für den Endpunkt Jegliche UE, Woche 32 wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,44 [1,78; 3,35]; p<0,0001, RR=1,44 [1,26; 1,65]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Schwindelgefühl (OR=9,41 [6,05; 14,64]; p<0,0001, RR=5,58 [3,84; 8,09]; p<0,0001), Kopfschmerz (OR=2,20 [1,48; 3,33]; p<0,0001, RR=1,92 [1,37; 2,69]; p=0,0001), Somnolenz (OR=0,58 [0,39; 0,86]; p=0,0068, RR=0,65 [0,47; 0,89]; p=0,0075), Geschmacksstörung (OR=45,54 [6,22; 333,26]; p<0,0001, RR=40,64 [5,53; 298,48]; p=0,0003), Parästhesie (OR=20,89 [5,02; 87,02]; p<0,0001, RR=18,66 [4,55; 76,49]; p<0,0001), Hypästhesie (OR=20,20 [2,69; 151,97]; p<0,0001, RR=19,30 [2,56; 145,71]; p=0,0041).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Psychiatrische Erkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=5,85 [3,99; 8,59]; p<0,0001, RR=3,58 [2,65; 4,82]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Dissoziation (OR=64,49 [15,89; 261,73]; p<0,0001, RR=47,87 [11,78; 194,48]; p<0,0001), Verwirrtheitszustand (OR=21,38 [2,84; 160,75]; p<0,0001, RR=20,32 [2,70; 152,95]; p=0,0035), Derealisation (OR=14,62 [1,91; 112,00]; p=0,0007, RR=13,85 [1,86; 103,07]; p=0,0103), psychomotorische Verlangsamung (OR=5,19 [1,14; 23,65]; p=0,0177, RR=5,07 [1,13; 22,79]; p=0,0342).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,86 [2,03; 4,03]; p<0,0001, RR=2,08 [1,62; 2,66]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Übelkeit (OR=10,97 [5,90; 20,42]; p<0,0001, RR=8,17 [4,58; 14,58]; p<0,0001), Erbrechen (OR=7,82 [3,04; 20,08]; p<0,0001, RR=7,14 [2,84; 17,93]; p<0,0001), Mundtrockenheit (OR=0,13 [0,04; 0,43]; p=0,0001; p<0,0001, RR=0,14 [0,04; 0,45]; p=0,0011).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=17,17 [6,79; 43,46]; p<0,0001, RR=13,61 [5,55; 33,36]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Vertigo (OR=27,39 [8,38; 89,56]; p<0,0001, RR=21,45 [6,78; 67,88]; p<0,0001).

Es zeigen sich innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Ermüdung (OR=00,54 [0,30; 0,96]; p=0,0345, RR=0,56 [0,33; 0,97]; p=0,0379), Asthenie (OR=13,88 [1,80; 107,22]; p=0,0011, RR=13,28 [1,73; 101,81]; p=0,0128).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=6,28 [3,13; 12,57]; p<0,0001, RR=5,43 [2,81; 10,48]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Rhinalgia (OR=14,28 [1,91; 106,84]; p=0,0006, RR=13,96 [1,88; 103,52]; p=0,0099).

Es zeigen sich innerhalb der SOC Untersuchungen signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Blutdruck erhöht (OR=7,50 [2,61; 21,50]; p<0,0001, RR=7,02 [2,48; 19,82]; p=0,0002), Gewicht erhöht (OR=0,19 [0,09; 0,40]; p<0,0001, RR=0,21 [0,11; 0,43]; p<0,0001).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Augenerkrankungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=6,98 [2,69; 18,10]; p<0,0001, RR=6,42 [2,53; 16,33]; p<0,0001). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Sehen verschwommen (OR=7,45 [2,20; 25,20]; p=0,0002, RR=7,06 [2,12; 23,50]; p=0,0015).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=2,34 [1,00; 5,46]; p=0,0440).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,41 [0,19; 0,91]; p=0,0246, RR=0,43 [0,20; 0,92]; p=0,0296). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Ereignisse folgender PT: Appetitsteigerung (OR=0,09 [0,01; 0,67]; p=0,0034, RR=0,09 [0,01; 0,69]; p=0,0207).

4.3.1.3.1.14.2.2 Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT

Zu Woche 8 zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE keine SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm oder SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Sicherheit – Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	Esketamin	Quetiapin	Esketamin vs. Quetiapin		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	9/334 (2,7 %)	11/336 (3,3 %)	0,80 [0,33; 1,98] p=0,6350	0,81 [0,34; 1,92] p=0,6351	-0,60 % [-3,20 %; 1,90 %] p=0,6340

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

ESCAPE-TRD:

Für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Woche 32 wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Es zeigen sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE, Woche 32 keine signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.14.2.3 Sicherheit – UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	3/334 (0,9 %)	15/336 (4,5 %)	0,20 [0,06; 0,66] p=0,0037	0,20 [0,06; 0,69] p=0,0103	-3,60 % [-6,00 %; -1,10 %] p=0,0039
Schwindelgefühl	2/334 (0,6 %)	4/336 (1,2 %)	0,49 [0,09; 2,71] p=0,4078	0,50 [0,09; 2,68] p=0,4171	-0,60 % [-2,00 %; 0,80 %] p=0,4079
Hypokinesie	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Sedierung	0/334 (0,0 %)	6/336 (1,8 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-1,80 % [-3,20 %; -0,40 %] p=0,0130
Somnolenz	0/334 (0,0 %)	5/336 (1,5 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-1,50 % [-2,80 %; -0,20 %] p=0,0243
Kopfschmerzen	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Migräne	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	2/334 (0,6 %)	4/336 (1,2 %)	0,51 [0,09; 2,76] p=0,4214	0,51 [0,10; 2,73] p=0,4301	-0,60 % [-2,00 %; 0,80 %] p=0,4217
Dissoziation	2/334 (0,6 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p=0,1535
Angst	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Apathie	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Unruhe	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Suizidgedanken	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Suizidversuch	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	2/334 (0,6 %)	2/336 (0,6 %)	1,00 [0,14; 7,17] p=0,9974	1,00 [0,14; 7,07] p=0,9974	0,00 % [-1,20 %; 1,20 %] p=0,9974
Erbrechen	2/334 (0,6 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p=0,1563
Abdominalschmerz	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Diarrhö	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	2/334 (0,6 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p=0,1535
Schmerzen im Oropharynx	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Rhinalgia	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	6/336 (1,8 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-1,80 % [-3,20 %; -0,40 %] p=0,0132
Ermüdung	0/334 (0,0 %)	4/336 (1,2 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-1,20 % [-2,40 %; 0,00 %] p=0,0433
Kater	0/334 (0,0 %)	2/336 (0,6 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,60 % [-1,40 %; 0,20 %] p=0,1558

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Untersuchungen					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	6/336 (1,8 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-1,80 % [-3,20 %; -0,40 %] p=0,0131
Gewicht erhöht	0/334 (0,0 %)	6/336 (1,8 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-1,80 % [-3,20 %; -0,40 %] p=0,0131
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	2/336 (0,6 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,60 % [-1,40 %; 0,20 %] p=0,1558
Heisshunger	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Appetitsteigerung	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Infektiöse Mononukleose	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Ausschlag	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,20 [0,06; 0,66]; p=0,0037, RR=0,20 [0,06; 0,69]; p=0,0103).

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	3/334 (0,9 %)	18/336 (5,4 %)	0,16 [0,05; 0,54] p=0,0008	0,17 [0,05; 0,56] p=0,0039	-4,50 % [-7,10 %; -1,90 %] p=0,0008
Schwindelgefühl	2/334 (0,6 %)	4/336 (1,2 %)	0,49 [0,09; 2,71] p=0,4078	0,50 [0,09; 2,68] p=0,4171	-0,60 % [-2,00 %; 0,80 %] p=0,4079
Hypokinesie	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Kopfschmerz	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Migräne	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Syndrom der ruhelosen Beine	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Sedierung	0/334 (0,0 %)	7/336 (2,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10 % [-3,60 %; -0,60 %] p=0,0073
Somnolenz	0/334 (0,0 %)	5/336 (1,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-2,80 %; -0,20 %] p=0,0243
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamte SOC	4/334 (1,2 %)	4/336 (1,2 %)	1,00 [0,25; 4,05] p=0,9963	1,00 [0,25; 3,97] p=0,9963	0,00 % [-1,60 %; 1,60 %] p=0,9963

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Dissoziation	2/334 (0,6 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p=0,1535
Alkoholismus	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3203
Angst	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Suizidversuch	1/334 (0,3 %)	1/336 (0,3 %)	0,98 [0,06; 15,78] p=0,9862	0,98 [0,06; 15,43] p=0,9861	0,00 % [-0,80 %; 0,80 %] p=0,9861
Apathie	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Unruhe	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Suizidgedanken	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	2/334 (0,6 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p=0,1535
Schmerzen im Oropharynx	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Rhinalgia	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Herzerkrankungen					
Gesamte SOC	2/334 (0,6 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p=0,1563
Akutes Koronarsyndrom	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3203
Vorhofflimmern	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Gesamte SOC	2/334 (0,6 %)	2/336 (0,6 %)	1,00 [0,14; 7,17] p=0,9974	1,00 [0,14; 7,07] p=0,9974	0,00 % [-1,20 %; 1,20 %] p=0,9974
Erbrechen	2/334 (0,6 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p=0,1563
Abdominalschmerz	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Diarrhö	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamte SOC	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3203
Arthralgie	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3203
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen					
Gesamte SOC	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Brugada-Syndrom	1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
Untersuchungen					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	7/336 (2,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,10 % [-3,60 %; -0,60 %] p=0,0074
Gewicht erhöht	0/334 (0,0 %)	6/336 (1,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80 % [-3,20 %; -0,40 %] p=0,0131
Leberenzym erhöht	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	6/336 (1,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80 % [-3,20 %; -0,40 %] p=0,0132
Ermüdung	0/334 (0,0 %)	4/336 (1,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,20 % [-2,40 %; 0,00 %] p=0,0433

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Kater	0/334 (0,0 %)	2/336 (0,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,40 %; 0,20 %] p=0,1558
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	2/336 (0,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,40 %; 0,20 %] p=0,1558
Heisshunger	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Appetitsteigerung	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3055
Mediastinale Lymphadenopathie	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3055
Augenerkrankungen					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Katarakt	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Infektiöse Mononukleose	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamte SOC	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196
Ausschlag	0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3196

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC Erkrankungen des Nervensystems signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=0,16 [0,05; 0,54]; p=0,0008, RR=0,17 [0,05; 0,56]; p=0,0039).

4.3.1.3.1.14.2.4 Sicherheit – UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8				
65/334 (19,5 %)	106/336 (31,6 %)	0,52 [0,37; 0,75] p=0,0003	0,62 [0,47; 0,81] p=0,0004	-12,10 % [-18,60 %; -5,60 %] p=0,0003
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE, Woche 8				
0/334 (0,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8				
0/334 (0,0 %)	11/336 (3,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-3,30 % [-5,20 %; -1,40 %] p=0,0007
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32				
71/334 (21,3 %)	112/336 (33,3 %)	0,54 [0,38; 0,76] p=0,0005	0,64 [0,49; 0,82] p=0,0006	-12,10 % [-18,70 %; -5,40 %] p=0,0004
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE, Woche 32				
0/334 (0,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32				
0/334 (0,0 %)	12/336 (3,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,60 % [-5,60 %; -1,60 %] p=0,0004

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Sedierung - Jegliche UE, Woche 8 im Behandlungsarm 65 Ereignisse (19,5 %) und im Kontrollarm 106 Ereignisse (31,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,52 [0,37; 0,75]; p=0,0003), das Relative Risiko (RR=0,62 [0,47; 0,81]; p=0,0004) und die Risikodifferenz (RD=-12,10 % [-18,60 %; -5,60 %]; p=0,0003) signifikante Unterschiede.

UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Sedierung - Schwerwiegende UE, Woche 8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Sedierung - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Woche 8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (3,3 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-3,30 % [-5,20 %; -1,40 %]; p=0,0007).

UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Sedierung - Jegliche UE, Woche 32 im Behandlungsarm 71 Ereignisse (21,3 %) und im Kontrollarm 112 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=0,54 [0,38; 0,76]; p=0,0005), das Relative Risiko (RR=0,64 [0,49; 0,82]; p=0,0006) und die Risikodifferenz (RD=-12,10 % [-18,70 %; -5,40 %]; p=0,0004) signifikante Unterschiede.

UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Sedierung - Schwerwiegende UE, Woche 32 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Sedierung - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Woche 32 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (3,6 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=-3,60 % [-5,60 %; -1,60 %]; p=0,0004).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Dissoziation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8				
61/334 (18,3 %)	6/336 (1,8 %)	12,36 [5,26; 29,08] p<0,0001	10,21 [4,48; 23,26] p<0,0001	16,50 % [12,10 %; 20,80 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Schwerwiegende UE, Woche 8				
0/334 (0,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8				
0/334 (0,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32				
71/334 (21,3 %)	7/336 (2,1 %)	12,79 [5,78; 28,30] p<0,0001	10,22 [4,77; 21,87] p<0,0001	19,20 % [14,60 %; 23,80 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Schwerwiegende UE, Woche 32				
0/334 (0,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32				
0/334 (0,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Dissoziation - Jegliche UE, Woche 8 im Behandlungsarm 61 Ereignisse (18,3 %) und im Kontrollarm 6

Ereignisse (1,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=12,36 [5,26; 29,08]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=10,21 [4,48; 23,26]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=16,50 % [12,10 %; 20,80 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Schwerwiegende UE, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Dissoziation - Schwerwiegende UE, Woche 8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Dissoziation – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Dissoziation - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Woche 8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Dissoziation - Jegliche UE, Woche 32 im Behandlungsarm 71 Ereignisse (21,3 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (2,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=12,79 [5,78; 28,30]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=10,22 [4,77; 21,87]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=19,20 % [14,60 %; 23,80 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Schwerwiegende UE, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Dissoziation - Schwerwiegende UE, Woche 32 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Dissoziation – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Dissoziation - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Woche 32 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 8				
3/334 (0,9 %)	6/336 (1,8 %)	0,50 [0,12; 2,00] p=0,3143	0,50 [0,13; 1,98] p=0,3240	-0,90 % [-2,60 %; 0,80 %] p=0,3145
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE, Woche 8				
0/334 (0,0 %)	2/336 (0,6 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,60 % [-1,40 %; 0,20 %] p=0,1529
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8				
0/334 (0,0 %)	2/336 (0,6 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,60 % [-1,40 %; 0,20 %] p=0,1529
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32				
7/334 (2,1 %)	9/336 (2,7 %)	0,77 [0,28; 2,10] p=0,6122	0,78 [0,29; 2,06] p=0,6126	-0,60 % [-2,90 %; 1,70 %] p=0,6114
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE, Woche 32				
3/334 (0,9 %)	4/336 (1,2 %)	0,73 [0,16; 3,31] p=0,6866	0,74 [0,17; 3,23] p=0,6876	-0,30 % [-1,90 %; 1,20 %] p=0,6872
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32				
1/334 (0,3 %)	2/336 (0,6 %)	0,48 [0,04; 5,41] p=0,5478	0,49 [0,04; 5,31] p=0,5557	-0,30 % [-1,30 %; 0,70 %] p=0,5477

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE, Woche 8 im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,9 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (1,8 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE, Woche 8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Woche 8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (0,6 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE, Woche 32 im Behandlungsarm 7 Ereignisse (2,1 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Schwerwiegende UE, Woche 32 im Behandlungsarm 3 Ereignisse (0,9 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (1,2 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Woche 32 im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm

2 Ereignisse (0,6 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Jegliche UE, Woche 8				
202/334 (60,5 %)	90/336 (26,8 %)	4,21 [3,03; 5,84] p<0,0001	2,26 [1,85; 2,75] p<0,0001	33,70 % [26,60 %; 40,70 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Schwerwiegende UE, Woche 8				
1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8				
4/334 (1,2 %)	9/336 (2,7 %)	0,44 [0,14; 1,44] p=0,1630	0,45 [0,14; 1,44] p=0,1770	-1,50 % [-3,60 %; 0,60 %] p=0,1648
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Jegliche UE, Woche 32				
213/334 (63,8 %)	101/336 (30,1 %)	4,10 [2,97; 5,66] p<0,0001	2,12 [1,77; 2,55] p<0,0001	33,70 % [26,60 %; 40,80 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Schwerwiegende UE, Woche 32				
1/334 (0,3 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,90 %] p=0,3136
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32				
4/334 (1,2 %)	9/336 (2,7 %)	0,44 [0,14; 1,44] p=0,1630	0,45 [0,14; 1,44] p=0,1770	-1,50 % [-3,60 %; 0,60 %] p=0,1648

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Jegliche UE, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Vermutetes Missbrauchspotenzial - Jegliche UE, Woche 8 im Behandlungsarm 202 Ereignisse (60,5 %) und im Kontrollarm 90 Ereignisse (26,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,21 [3,03; 5,84]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,26 [1,85; 2,75]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=33,70 % [26,60 %; 40,70 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Schwerwiegende UE, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Vermutetes Missbrauchspotenzial - Schwerwiegende UE, Woche 8 im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Vermutetes Missbrauchspotenzial - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Woche 8 im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,2 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Jegliche UE, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Vermutetes Missbrauchspotenzial - Jegliche UE, Woche 32 im Behandlungsarm 213 Ereignisse (63,8 %) und im Kontrollarm 101 Ereignisse (30,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR=4,10 [2,97; 5,66]; p<0,0001), das Relative Risiko (RR=2,12 [1,77; 2,55]; p<0,0001) und die Risikodifferenz (RD=33,70 % [26,60 %; 40,80 %]; p<0,0001) signifikante Unterschiede.

UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Schwerwiegende UE, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Vermutetes Missbrauchspotenzial - Schwerwiegende UE, Woche 32 im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,3 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Vermutetes Missbrauchspotenzial - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Woche 32 im Behandlungsarm 4 Ereignisse (1,2 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (2,7 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Zystitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE, Woche 8				
2/334 (0,6 %)	1/336 (0,3 %)	1,99 [0,18; 21,90] p=0,5667	1,98 [0,18; 21,32] p=0,5736	0,30 % [-0,70 %; 1,30 %] p=0,5672
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE, Woche 8				
0/334 (0,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8				
0/334 (0,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE, Woche 32				
2/334 (0,6 %)	3/336 (0,9 %)	0,66 [0,11; 3,99] p=0,6518	0,67 [0,11; 3,94] p=0,6536	-0,30 % [-1,60 %; 1,00 %] p=0,6516
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE, Woche 32				
0/334 (0,0 %)	1/336 (0,3 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	-0,30 % [-0,90 %; 0,30 %] p=0,3129
UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32				
0/334 (0,0 %)	0/336 (0,0 %)	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA	NA [NA; NA] p=NA

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
a: Analyse-Population: Safety-Population b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat. Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus Quelle: (90)				

UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE, Woche 8 im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis - Schwerwiegende UE, Woche 8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Woche 8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis - Jegliche UE, Woche 32 im Behandlungsarm 2 Ereignisse (0,6 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (0,9 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis - Schwerwiegende UE, Woche 32 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (0,3 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 - ESCAPE-TRD:

Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Zystitis - UE, die zum Therapieabbruch führen (≥ 1 Therapiekomponente), Woche 32 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für die Risikodifferenz ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Das Odds Ratio und das Relative Risiko können aufgrund fehlender Ereignisse nicht berechnet werden.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Beeinträchtigung der Leber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
UE von besonderem Interesse – Beeinträchtigung der Leber				
Es traten keine Ereignisse auf.				

a: Analyse-Population: Safety-Population
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

UE von besonderem Interesse – Beeinträchtigung der Leber - ESCAPE-TRD:
Es zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes UE von besonderem Interesse - Beeinträchtigung der Leber keine Ereignisse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.1.14.2.5 Sicherheit – Transienz der Unerwünschten Ereignisse

Die Nebenwirkungen von Esketamin sind bekannt und weitgehend gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin, sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die intranasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden) am Tag der Anwendung und nicht an den Tagen dazwischen auf (91, 92).

Um die Transienz der Unerwünschten Ereignisse auch in der Studie ESCAPE-TRD nachzuweisen, wurde eine Analyse der Unerwünschten Ereignisse nach MedDRA PT durchgeführt. Bei diesen Unerwünschten Ereignissen wurde geprüft, ob der Beginn und das Ende des Unerwünschten Ereignisses am selben Tag (transient) dokumentiert wurde oder ob das Ende später als der Beginn (nicht-transient) dokumentiert wurde. UE, die bei mindestens 5% Studienteilnehmer als transiente oder nicht-transiente UE aufgetreten sind, werden in der folgenden Tabelle 4-96 aufgeführt.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Sicherheit – Transienz der Unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI Patienten mit transienten UE (Beginn und Ende des UE am selben Tag) n (%)	**QTP + SSRI/SNRI Patienten mit transienten UE (Beginn und Ende des UE am selben Tag) n (%)**	**ESK + SSRI/SNRI Patienten mit nicht-transienten UE (Beginn und Ende des UE nicht am selben Tag) n (%)**	**QTP + SSRI/SNRI Patienten mit nicht-transienten UE (Beginn und Ende des UE nicht am selben Tag) n (%)**
Safety-Population N	334	336	334	336
Gesamtrate	276 (82,6 %)	55 (16,4 %)	176 (52,7 %)	251 (74,7 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
Gesamte SOC	65 (19,5 %)	0	4 (1,2 %)	5 (1,5 %)
Vertigo	63 (18,9 %)	0	1 (0,3 %)	3 (0,9 %)
Augenerkrankungen				
Gesamte SOC	28 (8,4 %)	0	4 (1,2 %)	5 (1,5 %)
Sehen verschwommen	19 (5,7 %)	0	2 (0,6 %)	3 (0,9 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gesamte SOC	124 (37,1 %)	14 (4,2 %)	36 (10,8 %)	55 (16,4 %)
Mundtrockenheit	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)	2 (0,6 %)	21 (6,3 %)
Übelkeit	88 (26,3 %)	1 (0,3 %)	18 (5,4 %)	11 (3,3 %)
Erbrechen	33 (9,9 %)	3 (0,9 %)	3 (0,9 %)	2 (0,6 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Gesamte SOC	46 (13,8 %)	5 (1,5 %)	29 (8,7 %)	50 (14,9 %)

	ESK + SSRI/SNRI Patienten mit transienten UE (Beginn und Ende des UE am selben Tag) n (%)	**QTP + SSRI/SNRI Patienten mit transienten UE (Beginn und Ende des UE am selben Tag) n (%)**	**ESK + SSRI/SNRI Patienten mit nicht-transienten UE (Beginn und Ende des UE nicht am selben Tag) n (%)**	**QTP + SSRI/SNRI Patienten mit nicht-transienten UE (Beginn und Ende des UE nicht am selben Tag) n (%)**
Safety-Population N	334	336	334	336
Ermüdung	14 (4,2 %)	2 (0,6 %)	5 (1,5 %)	33 (9,8 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Gesamte SOC	2 (0,6 %)	3 (0,9 %)	69 (20,7 %)	66 (19,6 %)
COVID-19	0	0	24 (7,2 %)	29 (8,6 %)
Nasopharyngitis	0	1 (0,3 %)	21 (6,3 %)	10 (3,0 %)
Untersuchungen				
Gesamte SOC	30 (9,0 %)	2 (0,6 %)	25 (7,5 %)	52 (15,5 %)
Blutdruck erhöht	28 (8,4 %)	1 (0,3 %)	2 (0,6 %)	3 (0,9 %)
Gewicht erhöht	0	1 (0,3 %)	9 (2,7 %)	41 (12,2 %)
Erkrankungen des Nervensystems				
Gesamte SOC	214 (64,1 %)	35 (10,4 %)	52 (15,6 %)	143 (42,6 %)
Schwindelgefühl	150 (44,9 %)	2 (0,6 %)	12 (3,6 %)	26 (7,7 %)
Dysgeusie	39 (11,7 %)	0	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Kopfschmerzen	59 (17,7 %)	25 (7,4 %)	30 (9,0 %)	24 (7,1 %)
Hypoästhesie	19 (5,7 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Parästhesie	36 (10,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Sedierung	20 (6,0 %)	4 (1,2 %)	4 (1,2 %)	26 (7,7 %)
Somnolenz	43 (12,9 %)	4 (1,2 %)	8 (2,4 %)	74 (22,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen				
Gesamte SOC	137 (41,0 %)	7 (2,1 %)	40 (12,0 %)	42 (12,5 %)
Verwirrtheits-zustand	20 (6,0 %)	0	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Dissoziation	93 (27,8 %)	0	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (93)

Unter ESK+SSRI/SNRI haben 276 (82,6 %) der Studienteilnehmer ein transientes Unerwünschtes Ereignis mit Beginn und Ende am selben Tag. 176 (52,7 %) haben nicht-transiente Unerwünschte Ereignisse, die entsprechend länger als einen Tag andauern. Unter QTP+SSRI/SNRI haben 55 (16,4 %) der Studienteilnehmer ein transientes Unerwünschtes Ereignis mit Beginn und Ende am selben Tag. 251 (74,7 %) der Studienteilnehmer haben nicht-transiente Unerwünschte Ereignisse, die entsprechend länger als einen Tag andauern. Entsprechend sind Unerwünschte Ereignisse unter Esketamin deutlich häufiger transient und lösen sich innerhalb eines Tages auf.

Die häufigsten UE unter ESK+SSRI/SNRI waren Dissoziationen, Schwindelgefühl und Übelkeit. Bei 93 (27,8 %) der Studienteilnehmer unter Esketamin wurde eine Dissoziation dokumentiert, die transient war. Lediglich zwei (0,6 %) der Studienteilnehmer unter Esketamin hatten eine Dissoziation, die länger als einen Tag andauert. Das gleiche Bild zeigt sich bei Schwindelgefühl und Übelkeit: 150 (44,9 %) der Studienteilnehmer unter Esketamin hatten Schwindelgefühl, dass sich innerhalb eines Tages zurückbildete, nur 12 (3,6 %) der Studienteilnehmer hatten ein Schwindelgefühl, dass länger als einen Tag andauerte. 88 (26,3 %) der Studienteilnehmer unter Esketamin hatten Übelkeit, die sich innerhalb eines Tages zurückbildete, nur 18 (5,4 %) der Studienteilnehmer hatten ein Schwindelgefühl, dass länger als einen Tag andauerte. Im Quetiapin-Arm hatten nur zwei (0,6 %) der Studienteilnehmer eine Dissoziation, diese dauerte länger als einen Tag. Zwei (0,6 %) der Studienteilnehmer hatten ein Schwindelgefühl, welches transient war, hingegen hatten 26 (7,7 %) ein Schwindelgefühl, das länger als einen Tag andauerte. Auch die Übelkeit war lediglich bei einem (0,3 %) Studienteilnehmer transient, bei 21 (6,3 %) Studienteilnehmer dauerte die Übelkeit länger als einen Tag an.

Das häufigste UE unter QTP+SSRI/SNRI war Somnolenz. 4 (1,2 %) der Studienteilnehmer unter Quetiapin hatten eine Somnolenz, die transient war, hingegen hatten 22 % eine Somnolenz, die länger als einen Tag andauerte. Unter Esketamin hatten 43 (12,9 %) Studienteilnehmer eine transiente Somnolenz; bei lediglich 8 (2,4 %) der Studienteilnehmer dauerte die Somnolenz länger als einen Tag an.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

[16] unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-97: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Veränderung der MADRS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Veränderung der MADRS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Veränderung des Schweregrads der Erkrankung (CGI-C-Score) zu Woche 8						

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Veränderung des Schweregrads der Erkrankung (CGI-C-Score) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	n.d.	n.d.	n.d.
Potenzielle suizidale Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	●	●	n.d.	n.d.	n.d.
Potenzielle suizidale Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	●	●	●	n.d.	n.d.
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	n.d.	n.d.	n.d.
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung in der MCS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Verbesserung in der MCS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung in der PCS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Verbesserung in der PCS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
UE, die zum Tod führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
UE, die zum Tod führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Vertigo						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Augenerkrankungen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Augenerkrankungen: Sehen verschwommen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Mundtrockenheit						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Nasopharyngitis						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Untersuchungen: Blutdruck erhöht						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Untersuchungen: Gewicht erhöht						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Dysgeusie						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Hypoästhesie						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Psychiatrische Erkrankungen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Psychiatrische Erkrankungen: Angst						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Psychiatrische Erkrankungen: Verwirrtheitszustand						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Psychiatrische Erkrankungen: Derealisation						
ESCAPE-TRD	n.d.	●	●	n.d.	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Psychiatrische Erkrankungen: Dissoziation						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Rhinalgia						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	n.d.	n.d.
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Vertigo						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Augenerkrankungen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Augenerkrankungen: Sehen verschwommen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Mundtrockenheit						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie						
ESCAPE-TRD	●	●	n.d.	●	n.d.	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Untersuchungen: Blutdruck erhöht						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Untersuchungen: Gewicht erhöht						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetitsteigerung						
ESCAPE-TRD	●	●	n.d.	n.d.	n.d.	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Dysgeusie						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Hypoästhesie						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Psychiatrische Erkrankungen						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Psychiatrische Erkrankungen: Verwirrtheitszustand						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Psychiatrische Erkrankungen: Derealisation						
ESCAPE-TRD	n.d.	●	●	n.d.	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Psychiatrische Erkrankungen: Dissoziation						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Psychiatrische Erkrankungen: Psychomotorische Verlangsamung						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	n.d.	n.d.
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Rhinalgia						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	n.d.	n.d.
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	n.d.	●
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	n.d.	n.d.	●	●

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	●
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	●	●	●	●	●	●
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	●
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; n.d.: nicht durchgeführt; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 item; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS: visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)

Quelle: (87, 89, 90)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-98 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität, ESCAPE-TRD

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,1164	p=0,2916	p=0,2143	p=0,2931	p=0,2802	p=0,9450
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,3683	p=0,8464	**p=0,0029**	p=0,8371	p=0,1282	p=0,5680
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	**p=0,0086**	p=0,2316	p=0,2484	p=0,0518	p=0,5081	p=0,6006
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,1145	p=0,2559	p=0,1353	p=0,8874	p=0,3750	p=0,1778
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	p=0,4675	p=0,7574	**p=0,0012**	p=0,9425	p=0,2410	p=0,3765
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	p=0,2991	p=0,7331	p=0,1419	p=0,8386	p=0,4621	p=0,6476
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	p=0,4200	p=0,9781	**p=0,0121**	p=0,1497	p=0,5422	p=0,1228
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	**p=0,0369**	p=0,7369	p=0,7560	p=0,6949	p=0,1966	p=0,4269
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	**p=0,0221**	p=0,6912	p=0,1803	p=0,6998	p=0,1139	p=0,6801
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	**p=0,0057**	p=0,3490	p=0,3417	p=0,3513	p=0,2010	p=0,6440

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	p=0,5857	p=0,9195	**p=0,0025**	p=0,1919	**p=0,0137**	p=0,6753
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	p=0,3945	p=0,7955	**p=0,0013**	p=0,8521	p=0,2599	p=0,1464
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,3445	p=0,9208	p=0,1578	p=0,7535	p=0,0641	p=0,5680
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,5611	p=0,7995	**p=0,0219**	p=0,8340	**p=0,0131**	p=0,5862
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,3189	p=0,9350	p=0,1819	p=0,8245	p=0,1051	p=0,5376
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,5728	p=0,8024	**p=0,0248**	p=0,8367	**p=0,0138**	p=0,5802
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	p=0,4076	p=0,9240	p=0,0772	p=0,5854	p=0,6012	p=0,8053
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12)						
ESCAPE-TRD	p=0,5414	p=0,9649	p=0,1690	p=0,3909	p=0,1412	p=0,1689
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	p=0,3764	p=0,8934	p=0,1175	p=0,4875	p=0,4211	p=0,7366
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10)						
ESCAPE-TRD	p=0,4803	p=0,9293	p=0,2917	p=0,4059	p=0,0917	p=0,2079

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Veränderung der MADRS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,1102	p=0,9682	**p=0,0300**	p=0,7293	p=0,5222	p=0,5865
Veränderung der MADRS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,1102	p=0,9682	**p=0,0300**	p=0,7293	p=0,5222	p=0,5865
Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	**p=0,0287**	p=0,5393	p=0,1861	p=0,0557	p=0,5110	p=0,0625
Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,5643	p=0,2933	**p=0,0365**	p=0,6885	p=0,3199	p=0,1028
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)						
ESCAPE-TRD	p=0,7764	p=0,5504	**p=0,0345**	p=0,6400	p=0,6334	p=0,1674
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score)						
ESCAPE-TRD	p=0,9014	p=0,3092	p=0,6631	p=0,9130	p=0,6047	p=0,1102
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,8321	p=0,2902	p=0,1230	p=0,9879	p=0,1991	p=0,8177
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,6467	p=0,6333	**p=0,0159**	p=0,5482	p=0,1253	p=0,8473
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score)						
ESCAPE-TRD	p=0,8916	p=0,7447	p=0,1070	p=0,8425	p=0,0851	p=0,8402
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)						
ESCAPE-TRD	p=0,3571	p=0,8142	**p=0,0041**	p=0,1692	p=0,0802	p=0,9517
Veränderung des Schweregrads der Erkrankung (CGI-C-Score) zu Woche 8						

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
ESCAPE-TRD	p=0,3620	p=0,4773	p=0,1052	p=0,1613	p=0,1054	p=0,8329
Veränderung des Schweregrads der Erkrankung (CGI-C-Score) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,3620	p=0,4773	p=0,1052	p=0,1613	p=0,1054	p=0,8329
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,2019	p=0,9894	p=0,2266	p=0,2521	p=0,0513	p=0,8195
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,1638	p=0,3631	**p=0,0409**	p=0,3114	**p=0,0302**	p=0,2508
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)						
ESCAPE-TRD	p=0,3017	**p=0,0298**	p=0,1519	p=0,7428	**p=0,0337**	p=0,6170
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)						
ESCAPE-TRD	p=0,5029	p=0,5320	p=0,2243	p=0,1876	**p=0,0111**	p=0,0999
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,5449	p=0,6316	p=0,1744	p=0,8431	p=0,3525	p=0,8361
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,5152	p=0,2989	p=0,1376	p=0,1410	p=0,3601	p=0,6393
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	p=0,2419	p=0,3182	p=0,6464	p=0,7445	p=0,5383	p=0,8988
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	p=0,5263	p=0,2492	p=0,4666	**p=0,0200**	p=0,4617	p=0,6416
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,9117	p=0,6926	p=0,3178	p=0,8507	p=0,2055	p=0,7811

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,6664	p=0,9365	p=0,2383	p=0,3500	p=0,1049	p=0,2531
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)						
ESCAPE-TRD	p=0,7096	p=0,7268	p=0,3430	p=0,8490	p=0,4743	p=0,7356
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)						
ESCAPE-TRD	p=0,5196	p=0,8654	p=0,3039	**p=0,0372**	p=0,3116	p=0,9732
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,8830	p=0,6467	p=0,2512	p=0,9345	p=0,3248	p=0,9708
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,7223	p=0,5250	p=0,9666	p=0,0861	p=0,6081	p=0,2800
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	p=0,9881	p=0,4057	p=0,2351	p=0,6997	p=0,1965	p=0,9775
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	p=0,1992	p=0,6299	p=0,9375	p=0,3480	p=0,1302	p=0,9931
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,2483	p=0,7211	p=0,3557	p=0,9692	p=0,2777	p=0,8294
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,8752	p=0,3769	p=0,6020	p=0,3523	p=0,2281	p=0,1408
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,2926	p=0,6970	p=0,2174	p=0,9315	p=0,3345	p=0,9513

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,8716	p=0,3780	p=0,6049	p=0,4455	p=0,2247	p=0,1399
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,1972	p=0,9178	p=0,2351	p=0,5997	p=0,6288	p=0,9103
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,3923	p=0,3718	p=0,4650	p=0,1611	p=0,0791	p=0,1799
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte						
ESCAPE-TRD	p=0,6626	p=0,6063	p=0,8167	p=0,5904	p=0,6392	p=0,3070
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte						
ESCAPE-TRD	p=0,6115	p=0,2883	p=0,9675	p=0,4967	p=0,7382	p=0,2318
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte						
ESCAPE-TRD	p=0,7159	p=0,7329	p=0,6621	p=0,5829	p=0,6881	p=0,3517
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte						
ESCAPE-TRD	p=0,6158	p=0,3028	p=0,9961	p=0,5846	p=0,7265	p=0,3286
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte						
ESCAPE-TRD	p=0,7227	p=0,8393	p=0,8327	p=0,3163	p=0,6392	p=0,9330
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte						
ESCAPE-TRD	p=0,8749	p=0,5697	p=0,9348	p=0,4829	p=0,1570	p=0,6623
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	**p=0,0408**	p=0,3170	p=0,5584	p=0,0600	p=0,2906	p=0,3000

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,6195	p=0,1486	NA	k.A.	k.A.	k.A.
Potenzielle suizidale Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A	k.A	k.A	k.A.	k.A.	k.A.
Potenzielle suizidale Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A	k.A	k.A	k.A	k.A.	k.A.
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,0578	p=0,3067	p=0,5012	p=0,1021	p=0,3643	p=0,3987
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,7231	p=0,1218	p=0,6131	k.A.	k.A.	k.A.
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,3097	p=0,8606	p=0,2095	p=0,4238	**p=0,0481**	p=0,5322
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,4752	p=0,5570	p=0,1377	**p=0,0435**	p=0,0921	p=0,7323
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	p=0,8827	p=0,1515	p=0,8555	p=0,2145	p=0,3209	p=0,9998
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)						
ESCAPE-TRD	p=0,6868	p=0,5545	p=0,7722	**p=0,0494**	p=0,2181	p=0,7965
Verbesserung in der MCS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,2168	p=0,9594	p=0,4404	p=0,7759	p=0,1936	p=0,1965

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Verbesserung in der MCS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,0587	p=0,7475	p=0,0510	p=0,2845	**p=0,0334**	p=0,9280
Verbesserung in der PCS zu Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,3999	**p=0,0223**	p=0,2312	p=0,1008	p=0,1812	p=0,2722
Verbesserung in der PCS zu Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,8560	p=0,8236	p=0,7625	p=0,5794	p=0,8439	p=0,6640
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS						
ESCAPE-TRD	p=0,2262	p=0,4930	p=0,5824	p=0,8495	p=0,6209	p=0,4463
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS						
ESCAPE-TRD	**p=0,0425**	p=0,6223	p=0,3605	p=0,1835	p=0,1977	p=0,9349
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS						
ESCAPE-TRD	p=0,4049	p=0,2064	p=0,9524	p=0,5589	p=0,5827	p=0,6793
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS						
ESCAPE-TRD	p=0,8437	p=0,5068	p=0,9715	p=0,6017	p=0,9368	p=0,9084
Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,7075	p=0,5915	**p=0,0161**	p=0,6115	p=0,5510	**p=0,0310**
Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,0813	p=1,0000	k.A.	p=0,3737	p=0,2551	p=0,3802
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,3971	p=0,1303	k.A.	p=0,0952	p=0,6404	p=0,8070

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
UE, die zum Tod führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=6809	p=0,7462	p=0,0626	p=0,7008	p=0,3380	p=0,0493
Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	**p=0,0167**	p=0,0647	p=0,3255	p=0,8093	p=0,7855	p=0,1690
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,8099	**p=0,0435**	**p=0,0123**	p=0,7508	p=0,2006	p=0,7702
UE, die zum Tod führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
ESCAPE-TRD	p=0,9391	p=0,6021	p=NA	p=0,8842	p=0,3237	p=0,1395
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Vertigo						
ESCAPE-TRD	p=0,7976	p=0,6725	k.A.	p=0,2389	p=0,7971	p=0,1670
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Augenerkrankungen						
ESCAPE-TRD	p=0,7788	p=0,4568	k.A.	p=0,3892	p=0,1465	p=0,5880
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Augenerkrankungen: Sehen verschwommen						
ESCAPE-TRD	p=0,6365	p=0,4471	NA	p=0,7206	p=0,3187	p=0,2992
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
ESCAPE-TRD	p=0,2594	p=0,2313	p=0,2559	p=0,1458	**p=0,0231**	p=0,5689

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Mundtrockenheit						
ESCAPE-TRD	p=0,1813	p=0,5915	NA	**p=0,0246**	p=0,4059	p=0,8833
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit						
ESCAPE-TRD	p=0,2499	p=0,2103	p=0,6191	p=0,4623	p=0,4354	p=0,3229
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen						
ESCAPE-TRD	p=0,3961	p=1,0000	NA	p=0,7190	p=0,6455	p=0,2546
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung						
ESCAPE-TRD	p=0,4658	p=0,1294	NA	p=0,1720	p=0,7288	p=0,4282
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Nasopharyngitis						
ESCAPE-TRD	p=0,4163	p=0,5437	NA	p=0,0704	p=0,8600	p=1,0000
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Untersuchungen: Blutdruck erhöht						
ESCAPE-TRD	p=0,6524	p=0,3800	NA	p=0,9607	p=0,1032	p=0,2676
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Untersuchungen: Gewicht erhöht						
ESCAPE-TRD	p=0,3304	p=0,6320	NA	p=0,3530	p=0,1597	p=0,5094
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ESCAPE-TRD	p=0,7158	p=0,4120	p=0,3132	p=0,3218	p=0,4142	p=0,7707
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems						
ESCAPE-TRD	p=0,2947	p=0,6901	**p=0,0480**	p=0,9998	p=0,6476	**p=0,0069**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl						
ESCAPE-TRD	p=0,0593	p=0,4864	NA	p=0,5503	**p=0,0343**	p=0,5314
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Dysgeusie						

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
ESCAPE-TRD	p=0,4184	p=0,6409	NA	p=0,3242	p=0,2660	p=0,4588
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen						
ESCAPE-TRD	p=0,7865	p=0,5419	p=0,7048	p=0,3769	p=0,3130	p=0,1170
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Hypoästhesie						
ESCAPE-TRD	p=1,0000	NA	NA	p=1,0000	p=1,0000	NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie						
ESCAPE-TRD	p=1,0000	NA	NA	p=1,0000	p=1,0000	p=1,0000
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz						
ESCAPE-TRD	p=0,1468	p=0,5359	p=0,8881	p=0,5692	p=0,2234	p=0,2268
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Psychiatrische Erkrankungen						
ESCAPE-TRD	p=0,3402	p=0,1330	p=0,2976	p=0,6209	p=0,5173	**p=0,0348**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Psychiatrische Erkrankungen: Angst						
ESCAPE-TRD	p=0,4163	p=1,0000	NA	p=0,3754	p=0,5250	p=0,9973
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Psychiatrische Erkrankungen: Verwirrtheitszustand						
ESCAPE-TRD	p=0,3620	p=0,7464	NA	p=0,3384	p=0,2647	p=0,2038
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Psychiatrische Erkrankungen: Derealisation						
ESCAPE-TRD	k.A.	p=1,0000	NA	k.A.	p=0,4550	p=0,4255
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Psychiatrische Erkrankungen: Dissoziation						
ESCAPE-TRD	p=0,5168	p=0,6437	NA	p=0,1117	p=0,8863	p=0,4527
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
ESCAPE-TRD	p=0,0919	p=0,3031	NA	p=0,9298	p=0,9331	p=0,8134

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Rhinalgia						
ESCAPE-TRD	p=0,4679	p=1,0000	NA	p=0,0936	k.A.	k.A.
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Rachenreizung						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
ESCAPE-TRD	p=0,8392	p=1,0000	NA	**p=0,0244**	p=0,8843	p=0,5631
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
ESCAPE-TRD	p=0,9964	p=0,6190	p=NA	p=0,7232	p=0,3159	p=0,1547
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths: Vertigo						
ESCAPE-TRD	p=0,8420	p=0,6877	p=NA	p=0,1876	p=0,8104	p=0,1815
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Augenerkrankungen						
ESCAPE-TRD	p=0,8105	p=0,3392	p=0,5621	p=0,8716	p=0,0868	p=0,7641
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Augenerkrankungen: Sehen verschwommen						
ESCAPE-TRD	p=0,6043	p=0,4585	p=NA	p=0,8240	p=0,2856	p=0,4215
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
ESCAPE-TRD	p=0,2736	p=0,0979	p=0,2784	p=0,1305	p=0,1131	p=0,1131
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Mundtrockenheit						
ESCAPE-TRD	p=0,2236	p=0,6002	p=NA	**p=0,0304**	p=0,3701	p=0,8432
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit						
ESCAPE-TRD	p=0,1544	p=0,0529	p=0,5138	p=0,6492	p=0,2178	p=0,1829

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen						
ESCAPE-TRD	p=0,6740	**p=0,0300**	p=NA	p=0,3457	p=0,4948	p=0,8274
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie						
ESCAPE-TRD	p=0,0684	p=0,5700	k.A.	p=0,4918	k.A.	p=0,1741
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung						
ESCAPE-TRD	p=0,2917	p=0,1477	p=NA	p=0,0745	p=0,7237	p=0,3231
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Untersuchungen: Blutdruck erhöht						
ESCAPE-TRD	p=0,3261	p=0,2691	p=NA	p=0,4514	p=0,4857	p=0,3927
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Untersuchungen: Gewicht erhöht						
ESCAPE-TRD	p=0,5644	p=0,3615	p=0,5446	p=0,7634	p=0,9024	p=0,6847
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
ESCAPE-TRD	p=0,4529	p=0,2025	p=0,3956	p=0,8099	p=0,8725	p=0,8178
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetitsteigerung						
ESCAPE-TRD	p=0,6844	p=0,6571	k.A.	k.A.	k.A.	**p=0,0424**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems						
ESCAPE-TRD	p=0,0837	p=0,3808	**p=0,0057**	p=0,6505	p=0,287	**p=0,0242**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl						
ESCAPE-TRD	**p=0,0062**	p=0,2209	p=NA	p=0,8503	p=0,0780	p=0,4945
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Dysgeusie						
ESCAPE-TRD	p=0,4184	p=0,6409	p=NA	p=0,3242	p=0,2660	p=0,4588

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen						
ESCAPE-TRD	p=0,2142	p=0,4128	p=NA	p=0,2276	p=0,2841	p=0,3766
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Hypoästhesie						
ESCAPE-TRD	p=0,3780	p=0,6434	p=NA	p=0,2706	p=0,2432	p=0,1368
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie						
ESCAPE-TRD	p=0,5205	p=NA	p=NA	p=0,5194	p=0,8285	**p=0,0148**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems: Somnolenz						
ESCAPE-TRD	p=0,1465	p=0,5855	p=NA	p=0,3219	p=0,4668	p=0,2720
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Psychiatrische Erkrankungen						
ESCAPE-TRD	p=0,0804	p=0,0830	p=0,0613	p=0,1101	p=0,8659	**p=0,0410**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Psychiatrische Erkrankungen: Verwirrtheitszustand						
ESCAPE-TRD	p=0,3930	p=0,7598	p=NA	p=0,288	p=0,2988	p=0,2394
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Psychiatrische Erkrankungen: Derealisation						
ESCAPE-TRD	k.A.	p=1,000	p=NA	k.A.	p=0,4550	p=0,4255
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Psychiatrische Erkrankungen: Dissoziation						
ESCAPE-TRD	p=0,5019	p=0,6562	p=NA	p=0,1129	p=0,8730	p=0,4431
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Psychiatrische Erkrankungen: Psychomotorische Verlangsamung						
ESCAPE-TRD	**p=0,0440**	p=1,000	p=NA	p=0,1994	k.A.	k.A.
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
ESCAPE-TRD	p=0,8121	p=0,5796	p=0,0538	p=0,5500	p=0,9804	p=0,9143

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Rhinalgia						
ESCAPE-TRD	p=0,4865	p=1,000	p=NA	p=0,0851	k.A.	k.A.
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
ESCAPE-TRD	p=0,6715	p=1,000	p=NA	p=0,1467	p=0,9122	p=0,2620
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8 - Erkrankungen des Nervensystems						
ESCAPE-TRD	p=0,6967	p=0,2364	p=NA	p=0,1662	k.A.	p=0,6301
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32 - Erkrankungen des Nervensystems						
ESCAPE-TRD	p=0,7453	p=0,2801	p=NA	p=0,3303	p=0,5458	p=0,6914
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,2164	p=0,7104	p=0,5292	p=0,9756	p=0,5856	p=0,2627
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,1397	p=0,7401	p=0,3065	p=0,5204	p=0,9574	p=0,3243
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	p=NA	k.A.	k.A.	p=1,000

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,3954	p=0,5651	p=0,9353	p=0,6437	p=0,1252	p=0,1509
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,3865	p=0,5719	p=0,9018	p=0,6790	p=0,2747	p=0,0815
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,082	p=1,0000	p=NA	p=0,3188	p=0,9256	p=0,9776
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	**p=0,0195**	p=1,0000	p=NA	p=0,9901	p=0,1417	p=0,0816

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	p=0,2662	p=0,8186	p=NA	p=0,9389	p=0,5723	p=0,3197
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	p=0,1801	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,9239
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	p=0,0914	p=0,5515	p=NA	p=0,3330	p=0,6974	p=0,4530
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	p=0,9910	k.A.	k.A.	k.A.	p=0,9188
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Geografische Region 2**	**Anzahl der Vortherapien, auf die der Studien-teilnehmer nicht angesprochen hat**	**Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD**	**Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore**
UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Jegliche UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Zystitis – Schwerwiegende UE, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UE von besonderem Interesse – Zystitis – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32						
ESCAPE-TRD	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; CGI-S: Clinical Global Impression of Severity; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; n.d.: nicht durchgeführt; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 item; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS: visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)

Quelle: (87, 89, 90)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ESCAPE-TRD) zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Remission gemäß MADRS Gesamtscore

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32; Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	131/214 (61,2 %)	77/209 (36,8 %)	2,71 [1,83; 4,01] p<0,0001	1,66 [1,35; 2,04] p<0,0001	24,40 % [15,10 %; 33,60 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	18/49 (36,7 %)	23/45 (51,1 %)	0,56 [0,24; 1,27] p=0,1625	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1643	-14,40 % [-34,30 %; 5,50 %] p=0,1565
Amerika	49/67 (73,1 %)	47/77 (61,0 %)	1,74 [0,86; 3,53] p=0,1259	1,20 [0,95; 1,51] p=0,1234	12,10 % [-3,10 %; 27,30 %] p=0,1190
Afrika	6/6 (100,0 %)	6/9 (66,7 %)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0854	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0029. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,71 [1,83; 4,01]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,56 [0,24; 1,27]; p=0,1625). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,74 [0,86; 3,53]; p=0,1259). In der Kategorie Afrika kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	35/111 (31,5 %)	13/118 (11,0 %)	3,72 [1,84; 7,50] p=0,0001	2,86 [1,60; 5,12] p=0,0004	20,50 % [10,20 %; 30,80 %] p<0,0001
Weiblich	58/225 (25,8 %)	48/222 (21,6 %)	1,26 [0,81; 1,95] p=0,3022	1,19 [0,85; 1,67] p=0,3029	4,20 % [-3,70 %; 12,00 %] p=0,3008

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8 in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0086. In der Kategorie männlich zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,72 [1,84; 7,50]; p=0,0001). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,26 [0,81; 1,95]; p=0,3022). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12), ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	178/214 (83,2 %)	2,30 [1,87; 2,33]	111/209 (53,1 %)	4,21 [3,71; 5,09]	2,14 [1,69 ; 2,71] p<0,0001
Asien-Pazifik	31/49 (63,3 %)	3,71 [1,91; 5,52]	31/45 (68,9 %)	2,79 [1,87; 4,17]	0,80 [0,49 ; 1,32] p=0,3877
Amerika	61/67 (91,0 %)	1,51 [1,41; 1,87]	66/77 (85,7 %)	2,33 [1,87; 2,79]	1,38 [0,97 ; 1,97] p=0,0690
Afrika	6/6 (100,0 %)	1,41 [0,26; 3,22]	9/9 (100,0 %)	0,99 [0,26; 2,30]	0,75 [0,25 ; 2,26] p=0,6070

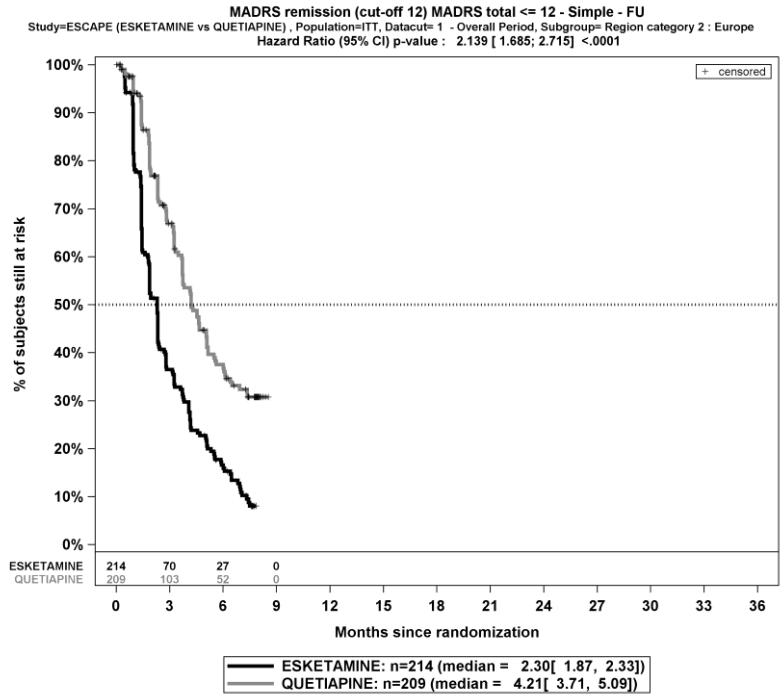
A: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

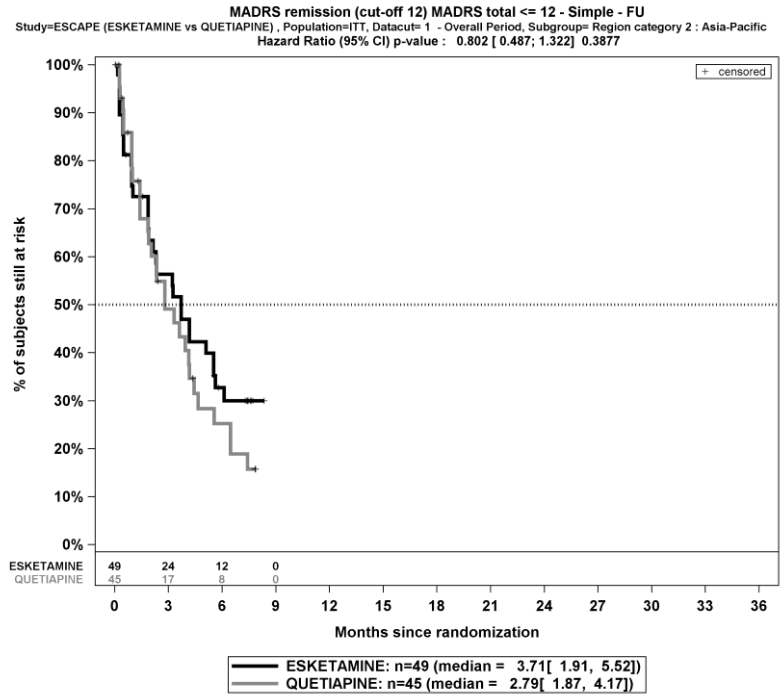
Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0012. In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,14 [1,69; 2,71]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,80 [0,49; 1,32]; p=0,3877). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,38 [0,97; 1,97]; p=0,0690). In der Kategorie Afrika zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,25; 2,26]; p=0,6070). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (87)

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Europa)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

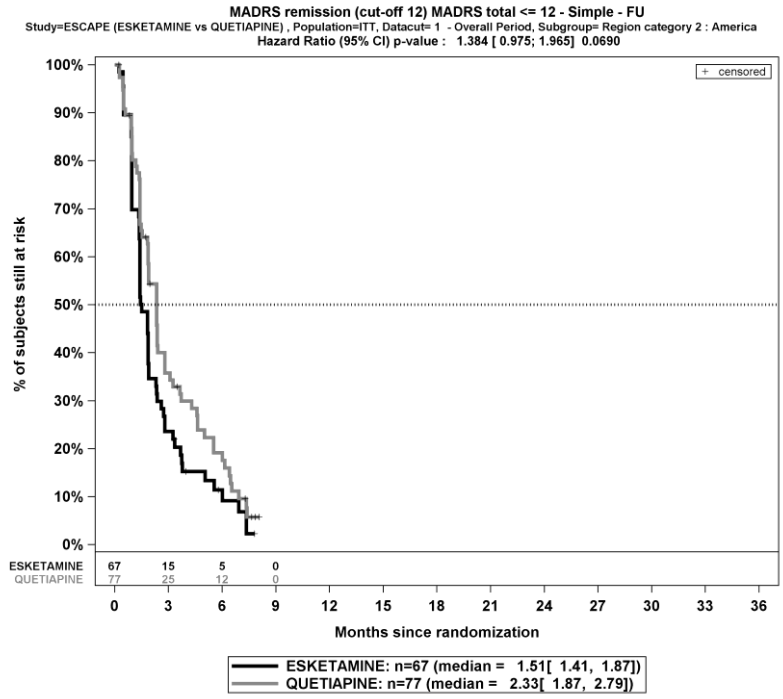
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Asien-Pazifik)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

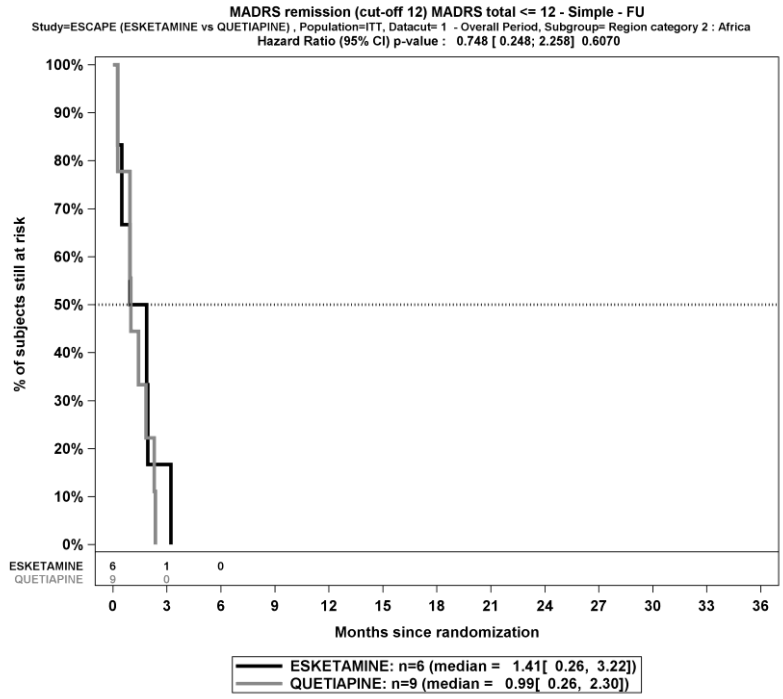
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Amerika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Afrika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10), ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	156/214 (72,9 %)	2,83 [2,73; 3,75]	91/209 (43,5 %)	5,55 [5,06; 7,49]	2,00 [1,55; 2,60] p<0,0001
Asien-Pazifik	28/49 (57,1 %)	5,06 [2,14; NA]	29/45 (64,4 %)	4,40 [2,33; 5,55]	0,78 [0,47; 1,32] p=0,3602
Amerika	53/67 (79,1 %)	1,87 [1,84; 2,83]	57/77 (74,0 %)	3,71 [2,33; 5,16]	1,32 [0,91; 1,93] p=0,1451
Afrika	6/6 (100,0 %)	1,68 [0,26; 3,22]	8/9 (88,9 %)	0,99 [0,26; 2,37]	1,04 [0,36; 3,03] p=0,9398

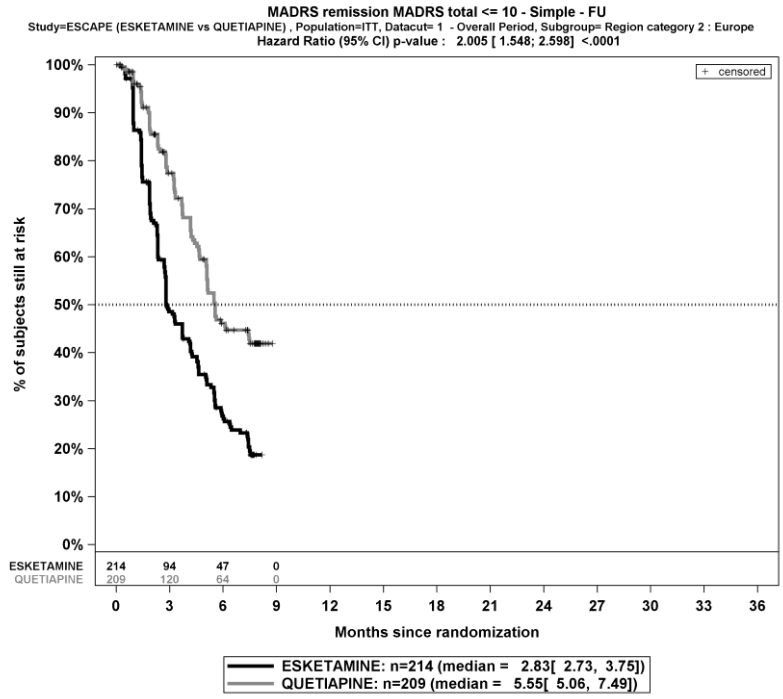
a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

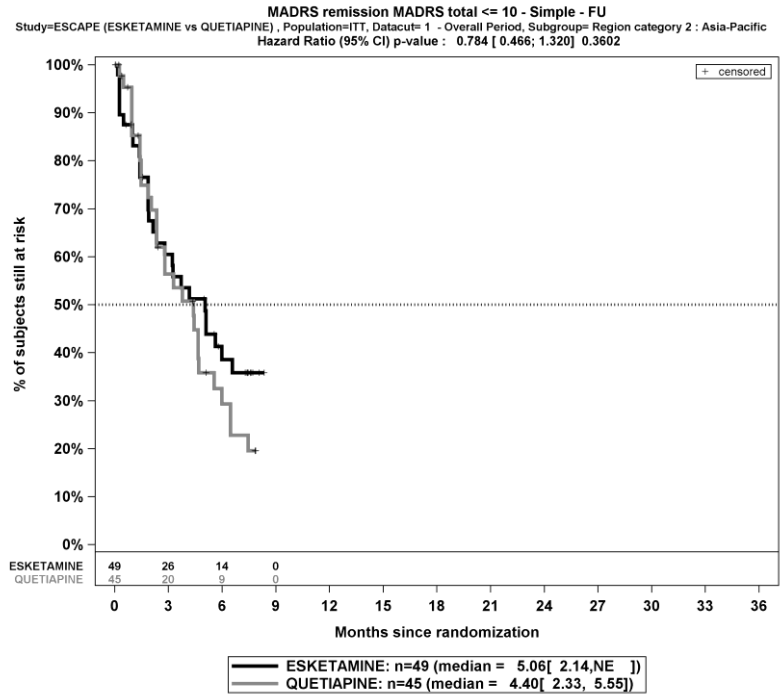
Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0121. In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,00 [1,55; 2,60]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,47; 1,32]; p=0,3602). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,32 [0,91; 1,93]; p=0,1451). In der Kategorie Afrika zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,04 [0,36; 3,03]; p=0,9398). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (87)

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Europa)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

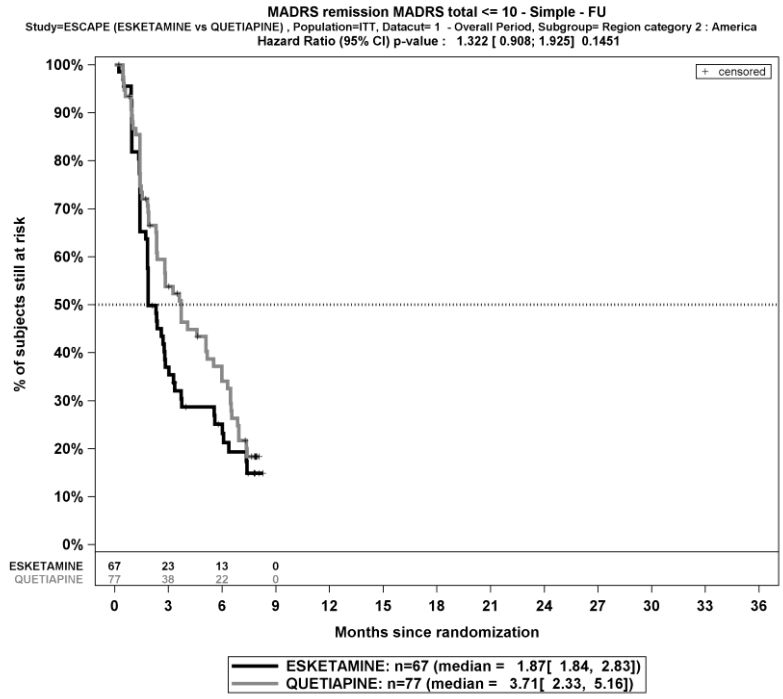
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Asien-Pazifik)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

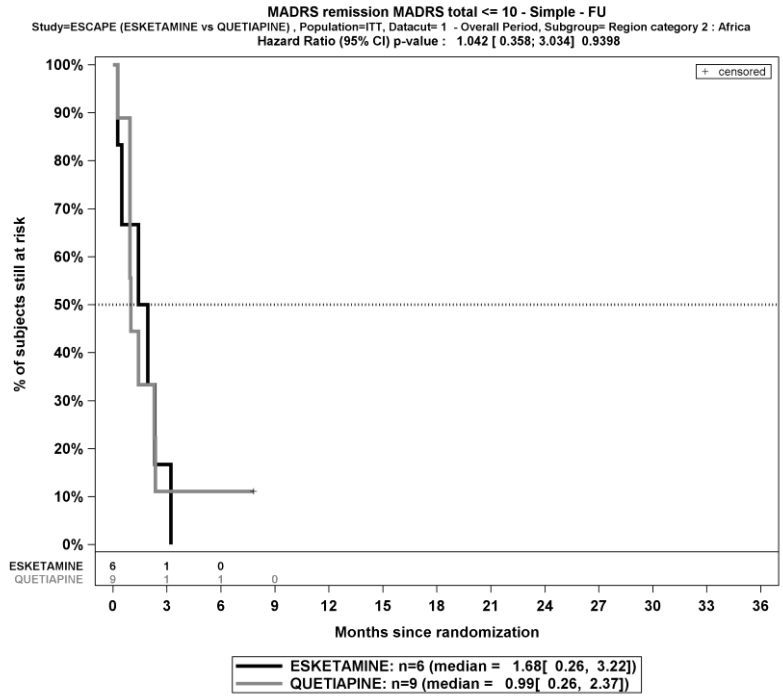
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Amerika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Afrika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10), ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	55/111 (49,6 %)	6,47 [5,55; NA]	28/118 (23,7 %)	NA [NA; NA]	2,25 [1,43; 3,55] p=0,0005
Weiblich	96/225 (42,7 %)	7,88 [7,29; NA]	73/222 (32,9 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,94; 1,72] p=0,1269

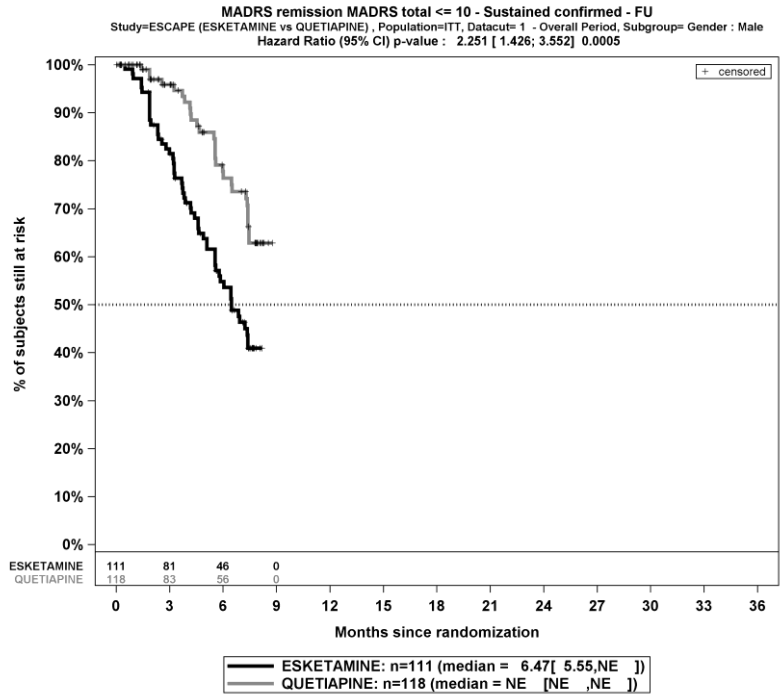
a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

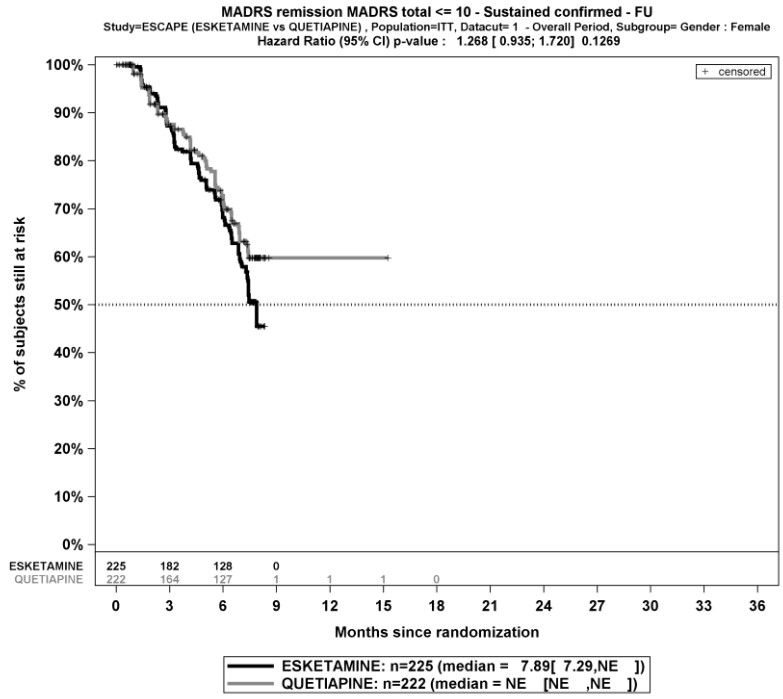
Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0369. In der Kategorie männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,25 [1,43; 3,55]; p=0,0005). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,27 [0,94; 1,72]; p=0,1269). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Quelle: (87)

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *(Männlich)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10)*, Subgruppe *Geschlecht*, Kategorie *(Weiblich)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Rückfallfrei nach Remission gemäß MADRS Gesamtscore

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12), ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	41/111 (36,9 %)	15/118 (12,7 %)	4,02 [2,07 ; 7,82] p<0,0001	2,91 [1,71 ; 4,95] p<0,0001	24,20 % [13,40 % ; 35,00 %] p<0,0001
Weiblich	71/225 (31,6 %)	49/222 (22,1 %)	1,63 [1,06 ; 2,49] p=0,0238	1,43 [1,04 ; 1,96] p=0,0253	9,50 % [1,30 % ; 17,60 %] p=0,0228

A: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0221. In der Kategorie männlich zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,02 [2,07; 7,82]; p<0,0001). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,63 [1,06; 2,49]; p=0,0238). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10), ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	30/111 (27,0 %)	10/118 (8,5 %)	4,00 [1,85; 8,65] p=0,0002	3,19 [1,64; 6,21] p=0,0007	18,60 % [8,90 %; 28,20 %] p=0,0002
Weiblich	47/225 (20,9 %)	41/222 (18,5 %)	1,17 [0,73; 1,86] p=0,5204	1,13 [0,78; 1,65] p=0,5204	2,40 % [-4,90 %; 9,80 %] p=0,5196

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0057. In der Kategorie männlich zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,00 [1,85; 8,65]; p=0,0002). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,17 [0,73; 1,86]; p=0,5204). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 12), ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	154/214 (72,0 %)	87/209 (41,6 %)	3,60 [2,40; 5,40] p<0,0001	1,73 [1,44; 2,07] p<0,0001	30,30 % [21,30 %; 39,30 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	26/45 (57,8 %)	0,65 [0,29; 1,46] p=0,2959	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2947	-10,80 % [-30,90 %; 9,20 %] p=0,2902
Amerika	56/67 (83,6 %)	56/77 (72,7 %)	1,91 [0,84; 4,33] p=0,1194	1,15 [0,97; 1,37] p=0,1153	10,90 % [-2,50 %; 24,20 %] p=0,1104
Afrika	4/6 (66,7 %)	5/9 (55,6 %)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6604	11,10 % [-38,70 %; 60,90 %] p=0,6617
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	121/161 (75,2 %)	70/152 (46,1 %)	3,54 [2,19; 5,72] p<0,0001	1,63 [1,34; 1,98] p<0,0001	29,10 % [18,70 %; 39,50 %] p<0,0001
SSRI	116/175 (66,3 %)	104/188 (55,3 %)	1,59 [1,04; 2,43] p=0,0329	1,20 [1,01; 1,42] p=0,0331	11,00 % [1,00 %; 20,90 %] p=0,0312

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 12) in der Analyse der Subgruppe Geographische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0025. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,60 [2,40; 5,40];

p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,65 [0,29; 1,46]; p=0,2959). In der Kategorie USA zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,91 [0,84; 4,33];

Es ergibt sich für den Endpunkt Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 12) in der Analyse der Subgruppe Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0137. In der Kategorie SNRI zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,54 [2,19; 5,72]; p<0,0001). In der Kategorie SSRI zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,59 [1,04; 2,43]; p=0,0329). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 10), ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	136/214 (63,6 %)	73/209 (34,9 %)	3,25 [2,18; 4,84] p<0,0001	1,82 [1,47; 2,25] p<0,0001	28,60 % [19,50 %; 37,80 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	21/49 (42,9 %)	26/45 (57,8 %)	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1506	0,74 [0,49; 1,12] p=0,1518	-14,90 % [-34,90 %; 5,10 %] p=0,1438
Amerika	49/67 (73,1 %)	48/77 (62,3 %)	1,65 [0,81; 3,35] p=0,1696	1,17 [0,94; 1,47] p=0,1665	10,80 % [-4,40 %; 26,00 %] p=0,1627
Afrika	4/6 (66,7 %)	5/9 (55,6 %)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6604	11,10 % [-38,70 %; 60,90 %] p=0,6617

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤ 10) in der Analyse der Subgruppe Geographische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0013. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,25 [2,18; 4,84]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,55 [0,24; 1,24]; p=0,1506). In der Kategorie USA zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,65 [0,81; 3,35]; p=0,1696). In der Kategorie Africa zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,60 [0,19; 13,70]; p=0,6776). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS Gesamtscore

Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	123/161 (76,4 %)	77/152 (50,7 %)	3,15 [1,95; 5,11] p<0,0001	1,51 [1,26; 1,80] p<0,0001	25,70 % [15,40 %; 36,00 %] p<0,0001
SSRI	112/175 (64,0 %)	105/188 (55,9 %)	1,41 [0,92; 2,14] p=0,1141	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1138	8,10 % [-1,90 %; 18,20 %] p=0,1119
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32; Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	149/214 (69,6 %)	95/209 (45,5 %)	2,75 [1,85; 4,10] p<0,0001	1,53 [1,29; 1,82] p<0,0001	24,20 % [15,00 %; 33,30 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	24/45 (53,3 %)	0,77 [0,34; 1,74] p=0,5378	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5356	-6,40 % [-26,60 %; 13,80 %] p=0,5348
Amerika	57/67 (85,1 %)	57/77 (74,0 %)	2,00 [0,86; 4,65] p=0,1046	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1005	11,00 % [-1,90 %; 24,00 %] p=0,0955
Afrika	6/6 (100,0 %)	6/9 (66,7 %)	NA [NA; NA] p=NA	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0854	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0131. In der Kategorie SNRI zeigt sich im Odds Ratio ein

signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,15 [1,95; 5,11]; p<0,0001). In der Kategorie SSRI zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,41 [0,92; 2,14]; p=0,1141). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0219. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,75 [1,85; 4,10]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,77 [0,34; 1,74]; p=0,5378). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,00 [0,86; 4,65]; p=0,1046). In der Kategorie Afrika kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	122/161 (75,8 %)	76/152 (50,0 %)	3,13 [1,93; 5,06] p<0,0001	1,52 [1,26; 1,82] p<0,0001	25,80 % [15,40 %; 36,10 %] p<0,0001
SSRI	112/175 (64,0 %)	105/188 (55,9 %)	1,41 [0,92; 2,14] p=0,1141	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1138	8,10 % [-1,90 %; 18,20 %] p=0,1119
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32; Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	148/214 (69,2 %)	95/209 (45,5 %)	2,69 [1,81; 4,01] p<0,0001	1,52 [1,28; 1,81] p<0,0001	23,70 % [14,50 %; 32,90 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	24/45 (53,3 %)	0,77 [0,34; 1,74] p=0,5378	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5356	-6,40 % [-26,60 %; 13,80 %] p=0,5348
Amerika	57/67 (85,1 %)	56/77 (72,7 %)	2,14 [0,92; 4,94] p=0,0732	1,17 [0,99; 1,39] p=0,0700	12,30 % [-0,80 %; 25,50 %] p=0,0648
Afrika	6/6 (100,0 %)	6/9 (66,7 %)	NA [NA; NA] p=NA	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0854	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0138. In der Kategorie SNRI zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,13 [1,93; 5,06]; p<0,0001). In der Kategorie SSRI zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den

Studienarmen (OR=1,41 [0,92; 2,14]; p=0,1141). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 % oder MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0248. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,69 [1,81; 4,01]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,77 [0,34; 1,74]; p=0,5378). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,14 [0,92; 4,94]; p=0,0732). In der Kategorie Afrika kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert[b]	SMD [95%-KI][c]
Veränderung der MADRS zu Woche 8; Subgruppe: Geografische Region 2										
Europa	199	31,55 (5,55)	15,45 (0,50)	-16,35 (0,52)	171	31,31 (5,17)	18,79 (0,52)	-12,84 (0,55)	-3,51 [-4,99; -2,03] p<0,0001	-0,48 [-0,69; -0,28]
Asien-Pazifik	43	32,45 (8,99)	19,62 (1,30)	-12,91 (1,34)	37	31,98 (8,55)	20,25 (1,40)	-12,28 (1,44)	-0,63 [-4,49; 3,23] p=0,7496	-0,07 [-0,51; 0,37]
Amerika	64	30,06 (5,03)	12,15 (0,78)	-17,61 (0,80)	71	29,38 (5,41)	14,14 (0,73)	-15,55 (0,76)	-2,07 [-4,23; 0,10] p=0,0616	-0,32 [-0,66; 0,02]
Afrika	6	32,17 (2,48)	10,04 (3,13)	-22,72 (3,22)	9	33,00 (5,48)	9,72 (2,56)	-23,01 (2,63)	0,30 [-7,94; 8,54] p=0,9434	0,04 [-1,00; 1,07]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert[b]	SMD [95%-KI][c]
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate. c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g. Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: standardisierte mittlere Differenz; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus Quelle: (87)										

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Woche 8 in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0300. In der Kategorie Europa zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,51 [-4,99; -2,03]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -0,63 [-4,49; 3,23]; p=0,7496). In der Kategorie Amerika zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,07 [-4,23; 0,10]; p=0,0616). In der Kategorie Afrika zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 0,30 [-7,94; 8,54]; p=0,9434). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert[b]	SMD [95%-KI][c]
Veränderung der MADRS zu Woche 32; Subgruppe: Geografische Region 2										
Europa	173	31,55 (5,55)	10,08 (0,52)	-21,66 (0,54)	130	31,31 (5,17)	12,63 (0,57)	-18,93 (0,58)	-2,74 [-4,30; -1,18] p=0,0006	-0,40 [-0,63; -0,17]
Asien-Pazifik	36	32,45 (8,99)	14,58 (1,38)	-17,96 (1,42)	32	31,98 (8,55)	13,44 (1,47)	-19,02 (1,50)	1,06 [-3,00; 5,12] p=0,6069	0,12 [-0,35; 0,60]
Amerika	57	30,06 (5,03)	7,76 (0,80)	-21,96 (0,82)	64	29,38 (5,41)	9,87 (0,75)	-19,77 (0,77)	-2,19 [-4,41; 0,03] p=0,0534	-0,35 [-0,71; 0,01]
Afrika	6	32,17 (2,48)	5,04 (3,13)	-27,72 (3,22)	8	33,00 (5,48)	8,36 (2,68)	-24,34 (2,75)	-3,38 [-11,80; 5,02] p=0,4271	-0,40 [-1,48; 0,67]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: standardisierte mittlere Differenz; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Veränderung der MADRS zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0300. In der Kategorie Europa zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,74 [-4,30; -1,18]; p=0,0006). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: 1,06 [-3,00; 5,12]; p=0,6069). In der Kategorie Amerika zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -2,19 [-4,41; 0,03]; p=0,0534). In der Kategorie Afrika zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Differenz: -3,38 [-11,80; 5,02]; p=0,4271). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – CGI-S-Score

Remission gemäß CGI-S-Score

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	22/111 (19,8 %)	8/118 (6,8 %)	3,40 [1,44; 8,00] p=0,0035	2,92 [1,36; 6,29] p=0,0061	13,00 % [4,30 %; 21,70 %] p=0,0033
Weiblich	34/225 (15,1 %)	30/222 (13,5 %)	1,14 [0,67; 1,94] p=0,6301	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6300	1,60 % [-4,90 %; 8,10 %] p=0,6295

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 8 in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0287. In der Kategorie männlich zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,40 [1,44; 8,00]; p=0,0035). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,14 [0,67; 1,94]; p=0,6301). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 32; Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	97/214 (45,3 %)	48/209 (23,0 %)	2,78 [1,83; 4,23] p<0,0001	1,97 [1,48; 2,63] p<0,0001	22,40 % [13,60 %; 31,10 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	14/49 (28,6 %)	14/45 (31,1 %)	0,89 [0,37; 2,15] p=0,7891	0,92 [0,49; 1,71] p=0,7879	-2,50 % [-21,10 %; 16,00 %] p=0,7881
Amerika	31/67 (46,3 %)	25/77 (32,5 %)	1,79 [0,91; 3,52] p=0,0913	1,43 [0,94; 2,15] p=0,0925	13,80 % [-2,10 %; 29,70 %] p=0,0883
Afrika	6/6 (100,0 %)	5/9 (55,6 %)	NA [NA; NA] p=NA	1,80 [1,00; 3,23] p=0,0487	44,40 % [12,00 %; 76,90 %] p=0,0073

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Remission (CGI-S-Score ≤ 2) zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0365. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,78 [1,83; 4,23]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,89 [0,37; 2,15]; p=0,7891). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,79 [0,91; 3,52]; p=0,0913). In der Kategorie Afrika kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score), ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	127/214 (59,4 %)	5,55 [3,78; 6,47]	63/209 (30,1 %)	NA [NA; NA]	2,17 [1,60; 2,94] p<0,0001
Asien-Pazifik	19/49 (38,8 %)	NA [4,57; NA]	19/45 (42,2 %)	7,36 [4,67; NA]	0,86 [0,45; 1,62] p=0,6344
Amerika	39/67 (58,2 %)	4,63 [3,71; 7,39]	32/77 (41,6 %)	NA [5,55; NA]	1,50 [0,94; 2,40] p=0,0901
Afrika	6/6 (100,0 %)	0,95 [0,49; 2,79]	7/9 (77,8 %)	2,73 [0,72; NA]	3,02 [0,90; 10,10] p=0,0726

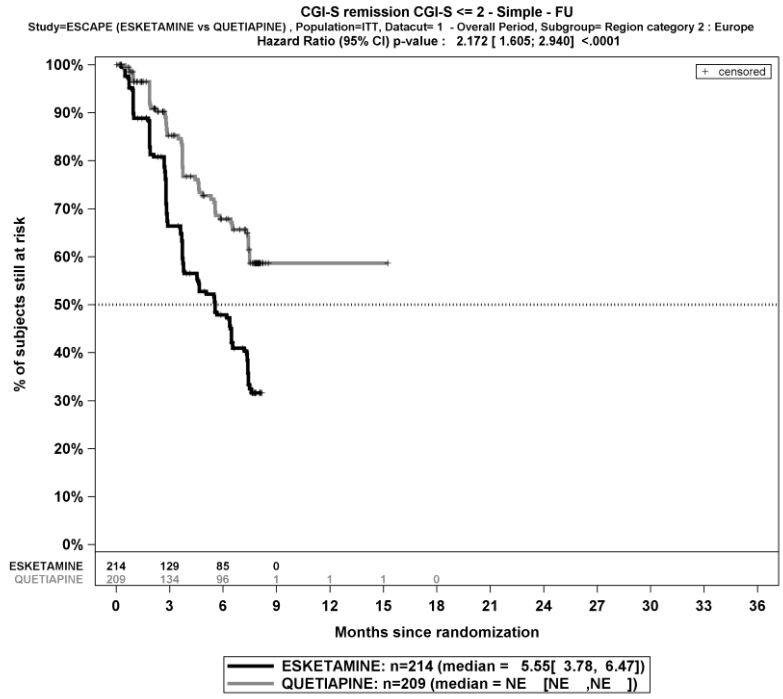
a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

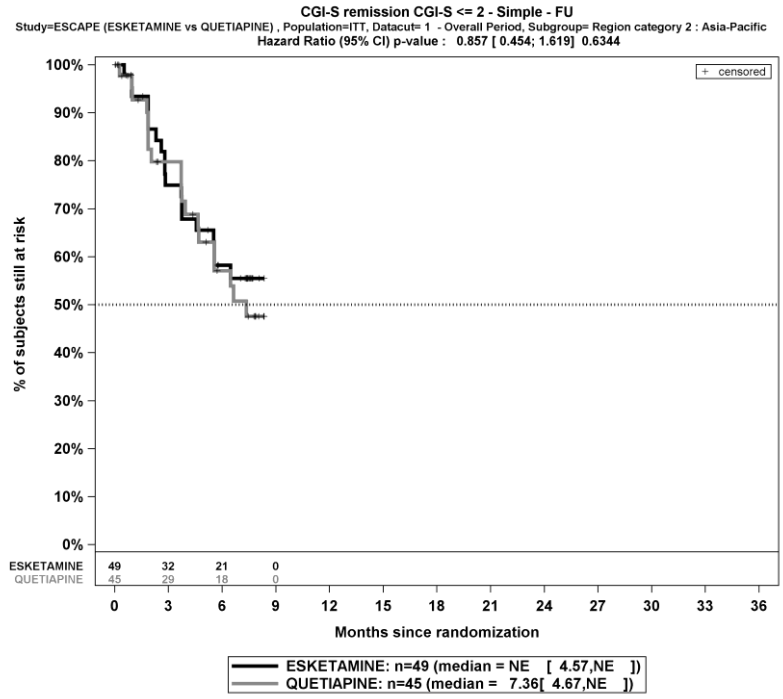
Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score) in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0345. In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,17 [1,60; 2,94]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,86 [0,45; 1,62]; p=0,6344). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,50 [0,94; 2,40]; p=0,0901). In der Kategorie Afrika zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,02 [0,90; 10,10]; p=0,0726). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (87)

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Europa)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

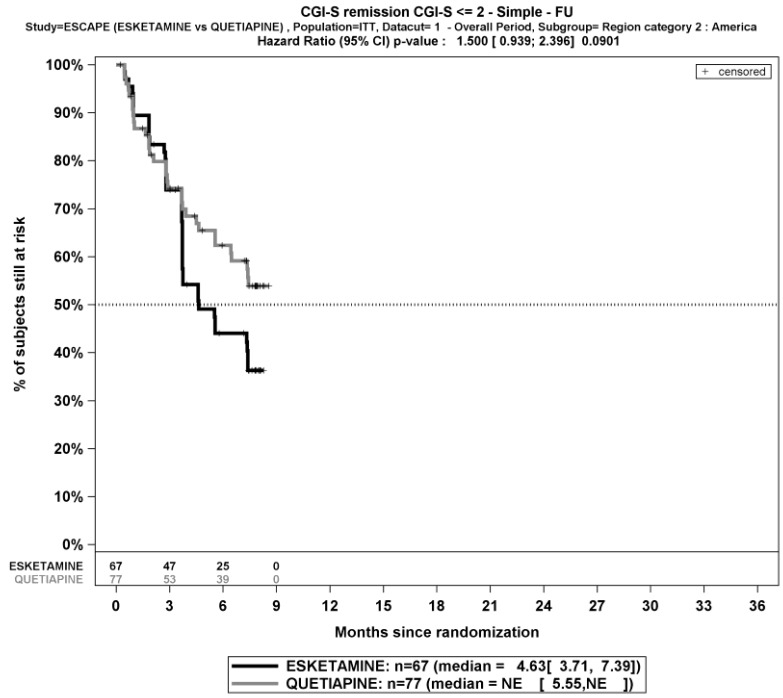
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Asien-Pazifik)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

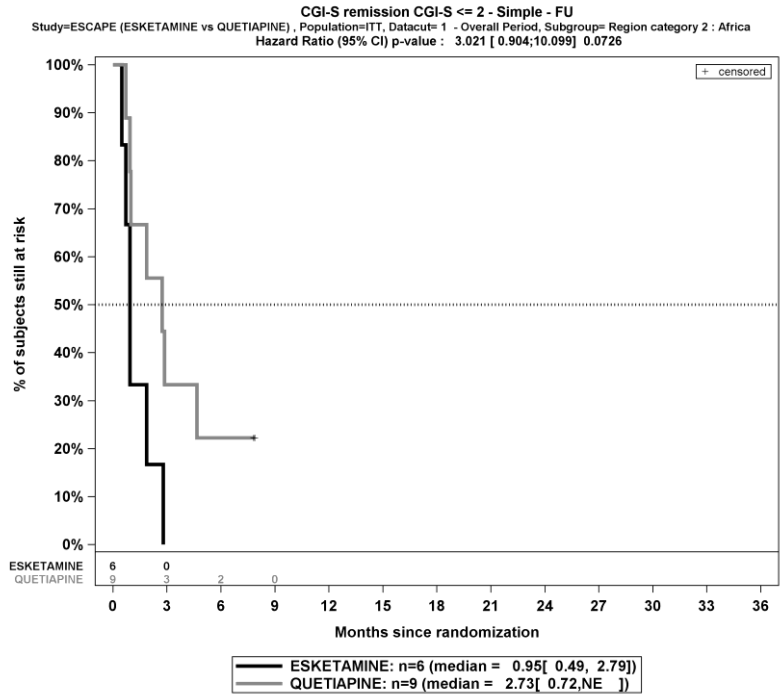
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Amerika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Afrika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Ansprechen gemäß CGI-S Score

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 32; Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	158/214 (73,8 %)	102/209 (48,8 %)	2,96 [1,97; 4,45] p<0,0001	1,51 [1,29; 1,78] p<0,0001	25,00 % [16,00 %; 34,00 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	29/49 (59,2 %)	30/45 (66,7 %)	0,72 [0,31; 1,68] p=0,4559	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4531	-7,50 % [-27,00 %; 12,00 %] p=0,4513
Amerika	57/67 (85,1 %)	50/77 (64,9 %)	3,08 [1,36; 6,98] p=0,0060	1,31 [1,08; 1,59] p=0,0059	20,10 % [6,50 %; 33,80 %] p=0,0038
Afrika	6/6 (100,0 %)	7/9 (77,8 %)	NA [NA; NA] p=NA	1,29 [0,91; 1,82] p=0,1584	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3) zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0159. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,96 [1,97; 4,45]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,72 [0,31; 1,68]; p=0,4559). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,08 [1,36; 6,98]; p=0,0060). In der Kategorie Afrika kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score), ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	151/214 (70,6 %)	2,79 [2,69; 3,65]	93/209 (44,5 %)	5,52 [3,75; 7,46]	1,90 [1,47; 2,46] p<0,0001
Asien-Pazifik	26/49 (53,1 %)	3,71 [2,79; NA]	30/45 (66,7 %)	3,71 [2,79; 4,63]	0,65 [0,38; 1,10] p=0,1068
Amerika	56/67 (83,6 %)	2,79 [1,91; 3,68]	50/77 (64,9 %)	3,71 [2,79; 4,60]	1,52 [1,03; 2,23] p=0,0328
Afrika	5/6 (83,3 %)	4,62 [0,95; 7,46]	7/9 (77,8 %)	6,47 [0,46; 7,39]	1,08 [0,34; 3,42] p=0,9012

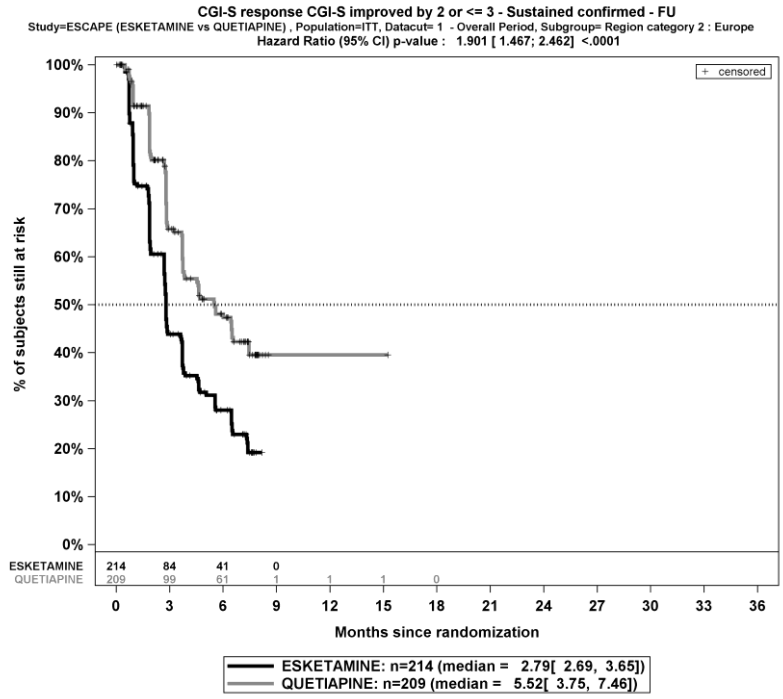
a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

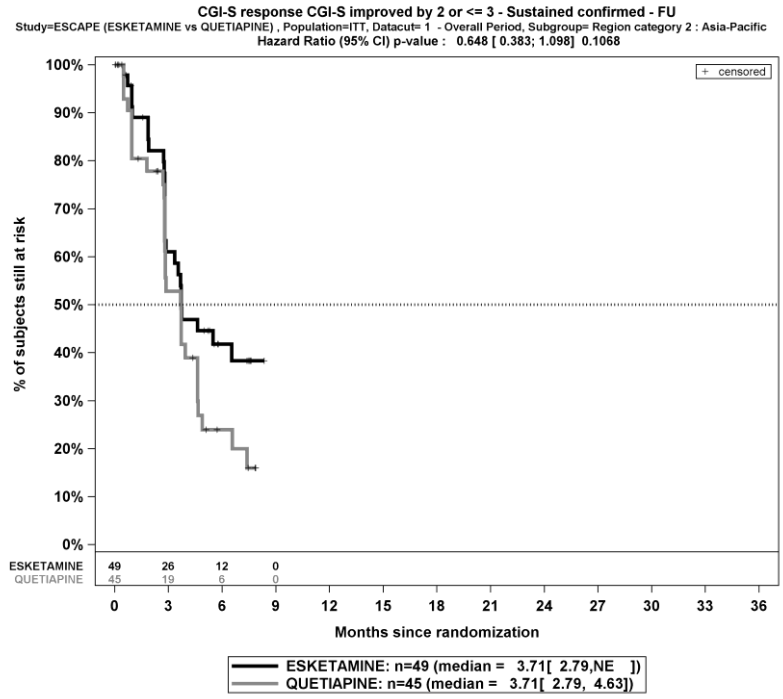
Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score) in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0041. In der Kategorie Europa zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,90 [1,47; 2,46]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,65 [0,38; 1,10]; p=0,1068). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,52 [1,03; 2,23]; p=0,0328). In der Kategorie Afrika zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,08 [0,34; 3,42]; p=0,9012). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (87)

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Europa)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

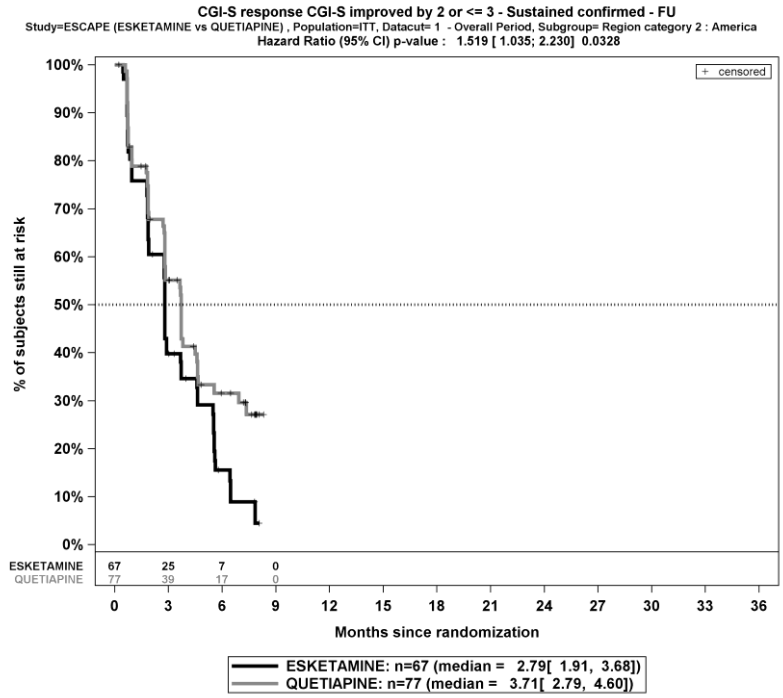
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Asien-Pazifik)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

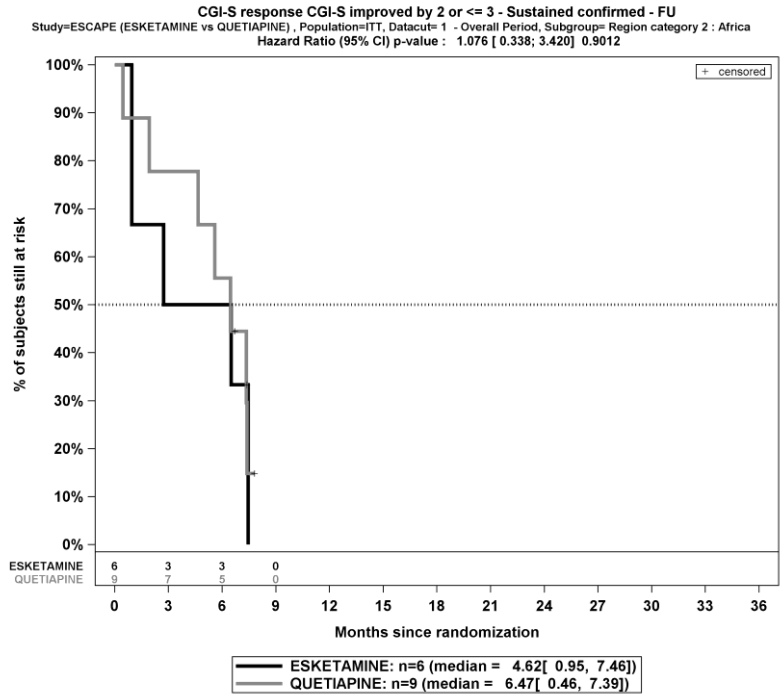
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Amerika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (87)

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score)*, Subgruppe *Geografische Region 2*, Kategorie *(Afrika)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9

Remission gemäß PHQ-9 Gesamtscore

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	108/161 (67,1 %)	71/152 (46,7 %)	2,33 [1,47; 3,67] p=0,0003	1,44 [1,17; 1,76] p=0,0004	20,40 % [9,60 %; 31,10 %] p=0,0002
SSRI	101/175 (57,7 %)	101/188 (53,7 %)	1,18 [0,78; 1,78] p=0,4450	1,07 [0,89; 1,29] p=0,4441	4,00 % [-6,20 %; 14,20 %] p=0,4439
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32; Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	134/214 (62,6 %)	91/209 (43,5 %)	2,17 [1,47; 3,21] p<0,0001	1,44 [1,19; 1,73] p=0,0001	19,10 % [9,70 %; 28,40 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	21/45 (46,7 %)	1,01 [0,45; 2,27] p=0,9790	1,01 [0,65; 1,55] p=0,9789	0,30 % [-19,90 %; 20,50 %] p=0,9789
Amerika	46/67 (68,7 %)	54/77 (70,1 %)	0,93 [0,46; 1,90] p=0,8487	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8485	-1,50 % [-16,60 %; 13,60 %] p=0,8483
Afrika	6/6 (100,0 %)	6/9 (66,7 %)	NA [NA; NA] p=NA	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0854	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0302. In der Kategorie SNRI zeigt sich im

Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,33 [1,47; 3,67]; p=0,0003). In der Kategorie SSRI zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,18 [0,78; 1,78]; p=0,4450). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0409. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,17 [1,47; 3,21]; p<0,0001). In der Kategorie Asien/Pazifik zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,01 [0,45; 2,27]; p=0,9790). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,93 [0,46; 1,90]; p=0,8487). In der Kategorie Afrika kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9), ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	267/317 (84,2 %)	1,41 [0,99; 1,41]	239/322 (74,2 %)	1,87 [1,48; 2,23]	1,31 [1,10; 1,56] p=0,0024
65-74 Jahre	18/19 (94,7 %)	0,95 [0,49; 1,41]	11/18 (61,1 %)	2,33 [0,95; NA]	3,12 [1,42; 6,85] p=0,0046
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	140/161 (87,0 %)	0,99 [0,95; 1,38]	109/152 (71,7 %)	1,87 [1,48; 2,37]	1,68 [1,30; 2,16] p<0,0001
SSRI	145/175 (82,9 %)	1,41 [1,22; 1,87]	141/188 (75,0 %)	1,87 [1,45; 2,23]	1,15 [0,91; 1,45] p=0,2297

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

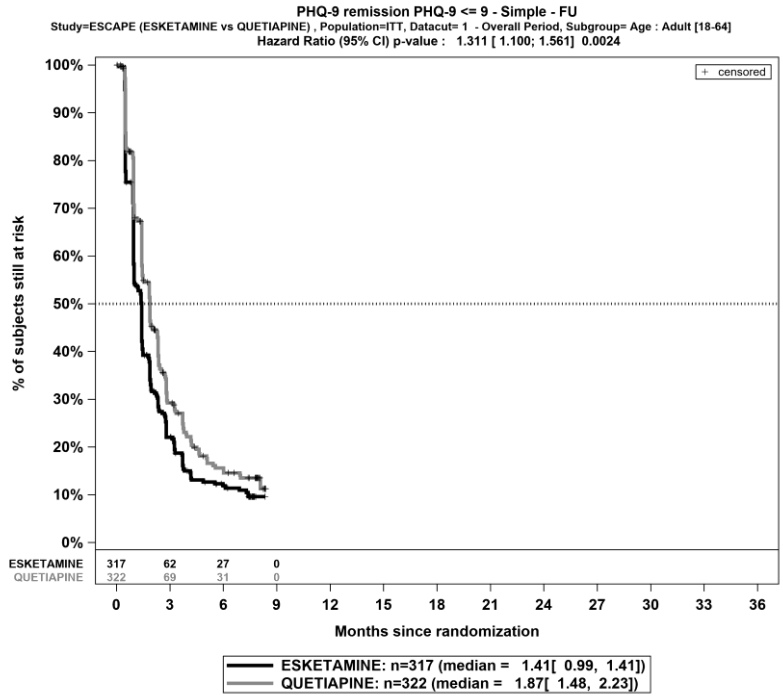
Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0298. In der Kategorie 18-64 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,31 [1,10; 1,56]; p=0,0024). In der Kategorie 65-74 Jahre zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,12 [1,42; 6,85]; p=0,0046). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) in der Analyse der Subgruppe Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0337. In der Kategorie SNRI zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,68 [1,30; 2,16]; p<0,0001). In der Kategorie SSRI zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter

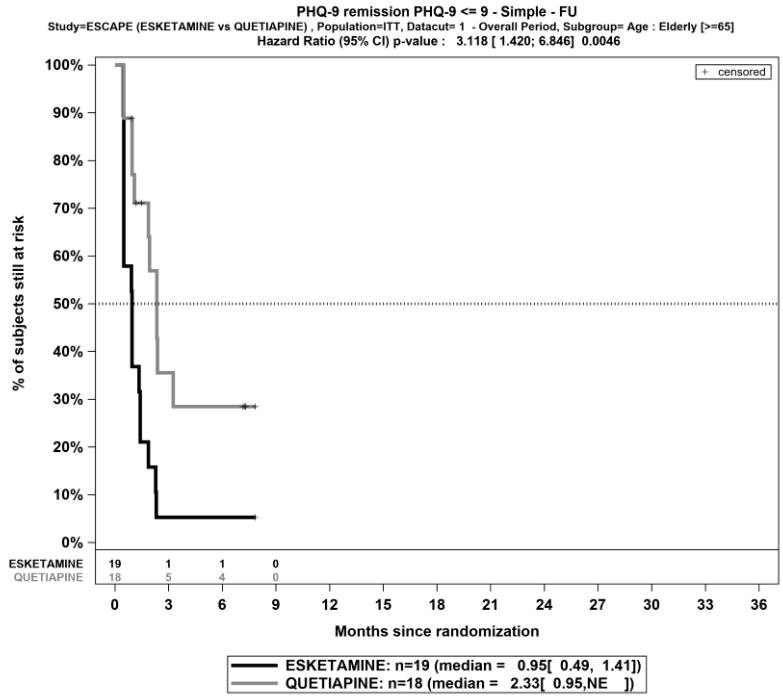
Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,15 [0,91; 1,45]; p=0,2297). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Quelle: (89)

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *(18-64 Jahre)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

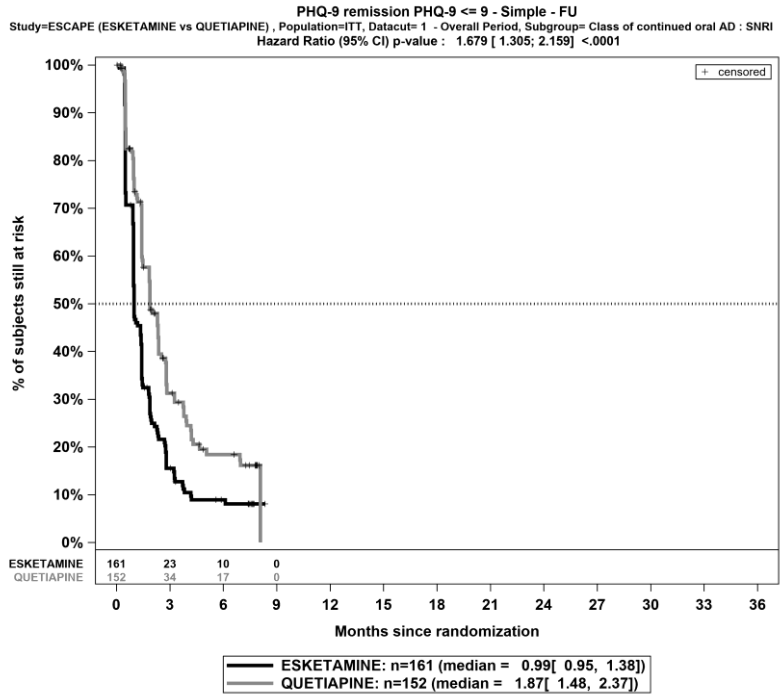
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Alter*, Kategorie *(65-74 Jahre)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

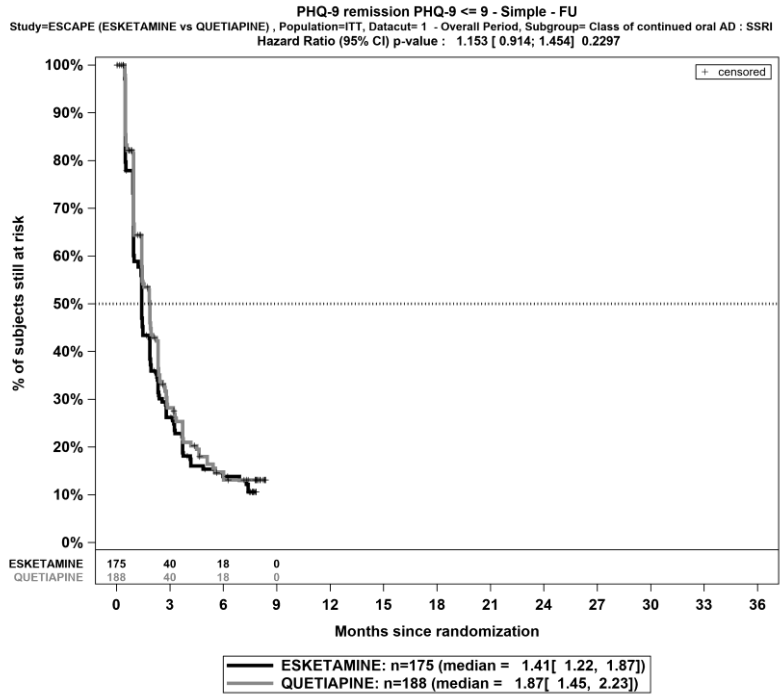
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD*, Kategorie *(SNRI)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD*, Kategorie *(SSRI)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9), ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	101/161 (62,7 %)	5,09 [3,71; 6,08]	59/152 (38,8 %)	7,46 [6,50; NA]	1,81 [1,31; 2,49] p=0,0003
SSRI	93/175 (53,1 %)	6,47 [4,43; 7,39]	92/188 (48,9 %)	6,47 [4,40; 7,39]	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8229

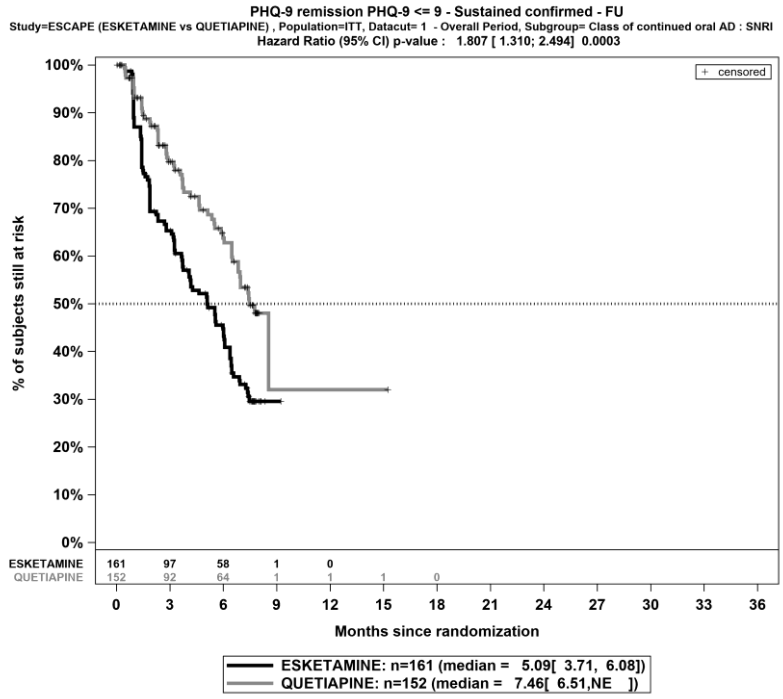
a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

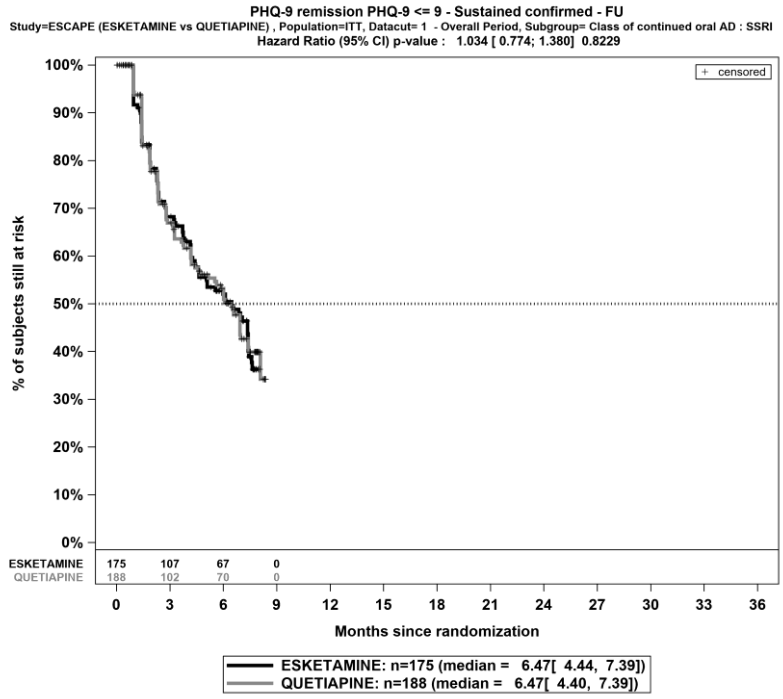
Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9) in der Analyse der Subgruppe Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0111. In der Kategorie SNRI zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,81 [1,31; 2,49]; p=0,0003). In der Kategorie SSRI zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,03 [0,77; 1,38]; p=0,8229). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Quelle: (89)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD*, Kategorie *(SNRI)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)*, Subgruppe *Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD*, Kategorie *(SSRI)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Veränderung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite), ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	154/204 (75,5 %)	1,35 [0,89; 2,07]	126/211 (59,7 %)	3,22 [1,81; 4,60]	1,51 [1,19; 1,91] p=0,0006
≥ 3	84/132 (63,6 %)	1,84 [0,95; 5,45]	79/129 (61,2 %)	3,55 [1,77; 4,96]	0,95 [0,70; 1,29] p=0,7425

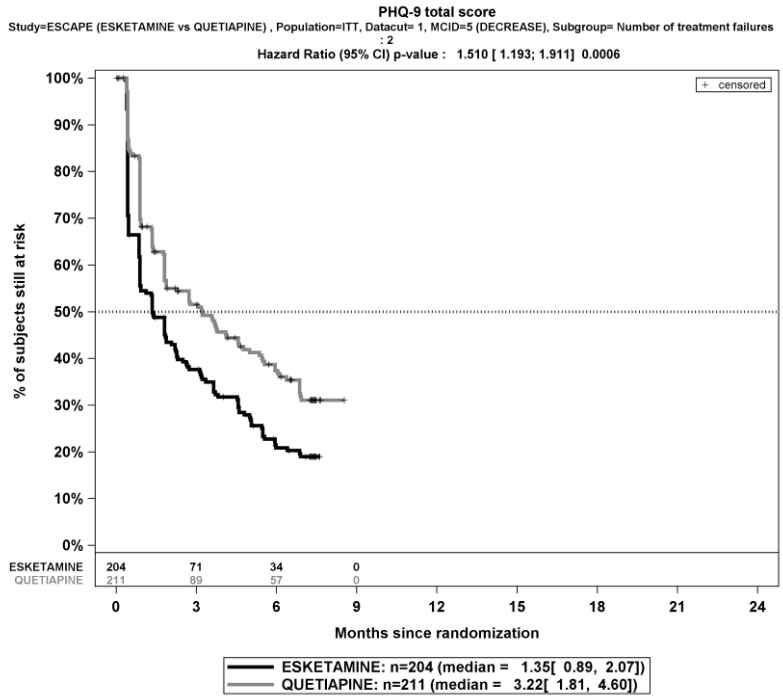
a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

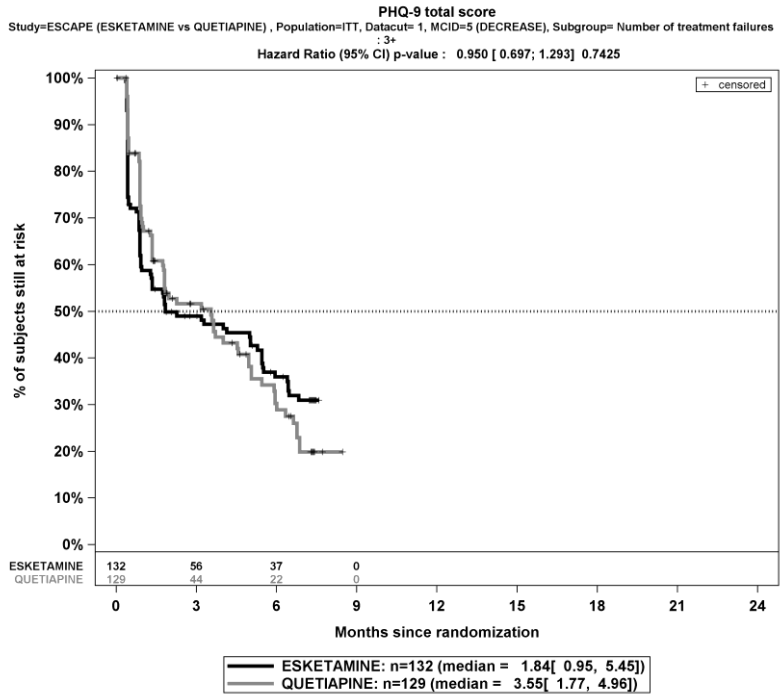
Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0200. In der Kategorie 2 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,51 [1,19; 1,91]; p=0,0006). In der Kategorie 3+ zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,95 [0,70; 1,29]; p=0,7425). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (89)

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite),* Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(2),* ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(≥ 3)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – SDS Gesamtscore

Funktionale Remission gemäß SDS Gesamtscore

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)[a], ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[b]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[b]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	52/204 (25,5 %)	NA [NA; NA]	28/211 (13,3 %)	NA [NA; NA]	1,96 [1,24 ; 3,11] p=0,0040
≥ 3	19/132 (14,4 %)	NA [NA; NA]	18/129 (14,0 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,45 ; 1,62] p=0,6159

a: Bei Fehlen einer Antwort in einem der drei vorgegebenen Lebensbereichen kann kein Gesamtscore ermittelt werden und der Fragebogen wird insgesamt als „nicht erhalten" gewertet. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die arbeitslos sind,der Fall. Das führt zu einer höheren Anzahl fehlender Werte und entsprechend einer geringeren Power der Analyse. Entsprechend wird für die SDS eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores). Diese Analyse bestätigt die Ergebnisse der hier gezeigten Hauptanalyse und findet sich in Anhang 4-I.

b: Analyse-Population: ITT-Population.
c: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

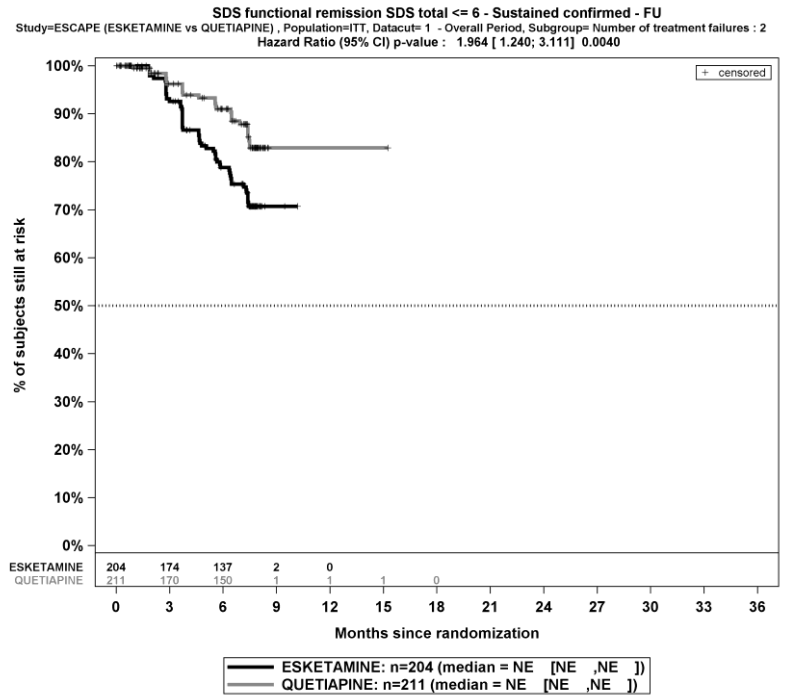
Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0372. In der Kategorie 2 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,96 [1,24; 3,11]; p=0,0040). In der Kategorie 3+ zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,85 [0,45;

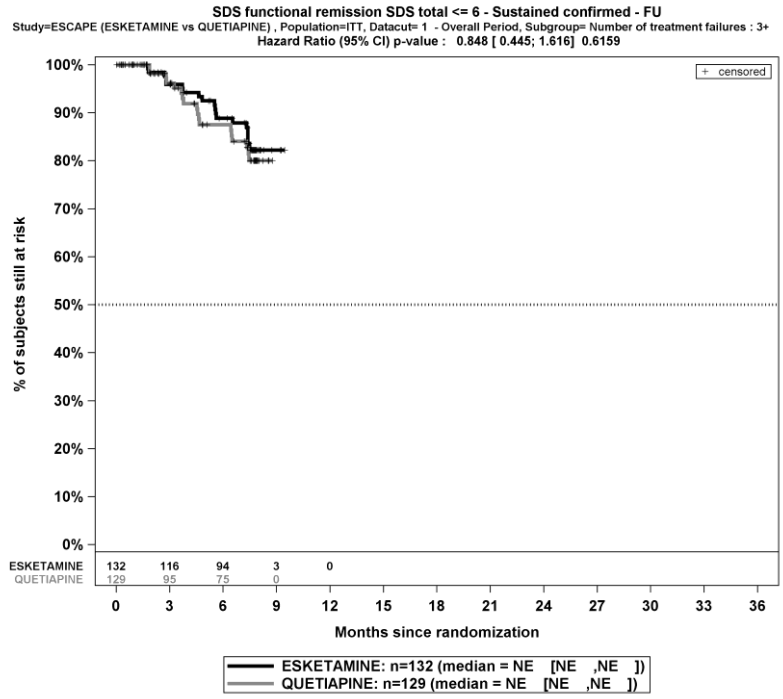
1,62]; p=0,6159). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.



Quelle: (89)

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(2)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(≥ 3)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS

Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/102 (5,9 %)	10/95 (10,5 %)	0,53 [0,18; 1,52] p=0,2343	0,56 [0,21; 1,48] p=0,2410	-4,60 % [-12,30 %; 3,00 %] p=0,2358
Weiblich	19/209 (9,1 %)	9/196 (4,6 %)	2,08 [0,92; 4,71] p=0,0748	1,98 [0,92; 4,27] p=0,0816	4,50 % [-0,40 %; 9,40 %] p=0,0705

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (87)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8 in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0408. In der Kategorie männlich zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,53 [0,18; 1,52]; p=0,2343). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,08 [0,92; 4,71]; p=0,0748). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	115/161 (71,4 %)	73/152 (48,0 %)	2,71 [1,70; 4,32] p<0,0001	1,49 [1,23; 1,80] p<0,0001	23,40 % [12,80 %; 34,00 %] p<0,0001
SSRI	106/175 (60,6 %)	97/188 (51,6 %)	1,44 [0,95; 2,19] p=0,0857	1,17 [0,98; 1,41] p=0,0857	9,00 % [-1,20 %; 19,10 %] p=0,0837

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 in der Analyse der Subgruppe Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0481. In der Kategorie SNRI zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,71 [1,70; 4,32]; p<0,0001). In der Kategorie SSRI zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,44 [0,95; 2,19]; p=0,0857). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	151/204 (74,0 %)	109/211 (51,7 %)	2,67 [1,76; 4,03] p<0,0001	1,43 [1,23; 1,67] p<0,0001	22,40 % [13,30 %; 31,40 %] p<0,0001
≥ 3	78/132 (59,1 %)	66/129 (51,2 %)	1,38 [0,84; 2,25] p=0,1987	1,16 [0,93; 1,44] p=0,2001	7,90 % [-4,10 %; 20,00 %] p=0,1965

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat, ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0435. In der Kategorie 2 zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,67 [1,76; 4,03]; p<0,0001). In der Kategorie 3+ zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,38 [0,84; 2,25]; p=0,1987). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite), ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	146/204 (71,6 %)	0,95 [0,92; 1,81]	114/211 (54,0 %)	3,58 [1,84; 4,60]	1,58 [1,24 ; 2,02] p=0,0003
≥ 3	80/132 (60,6 %)	3,65 [1,81; 5,45]	69/129 (53,5 %)	4,17 [2,73; 5,49]	1,05 [0,76 ; 1,44] p=0,7835

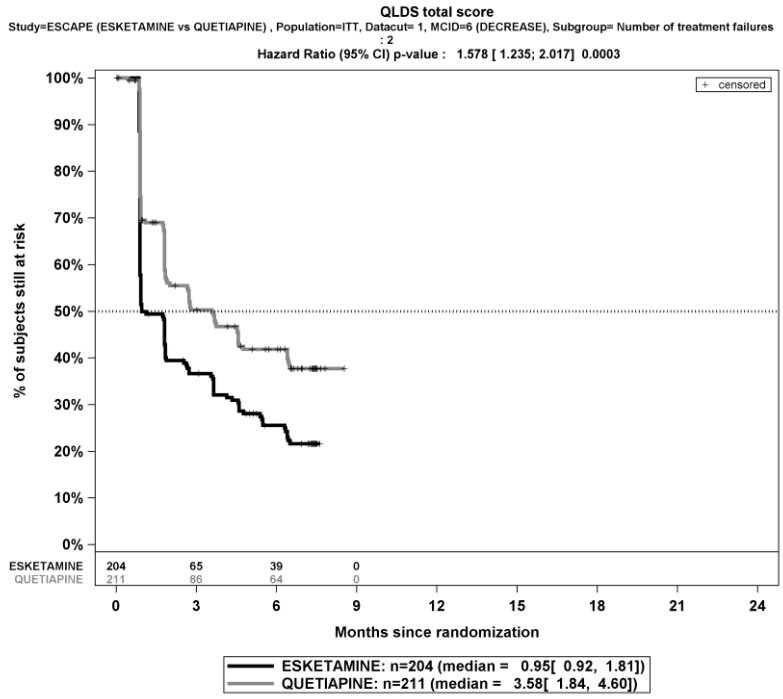
A: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

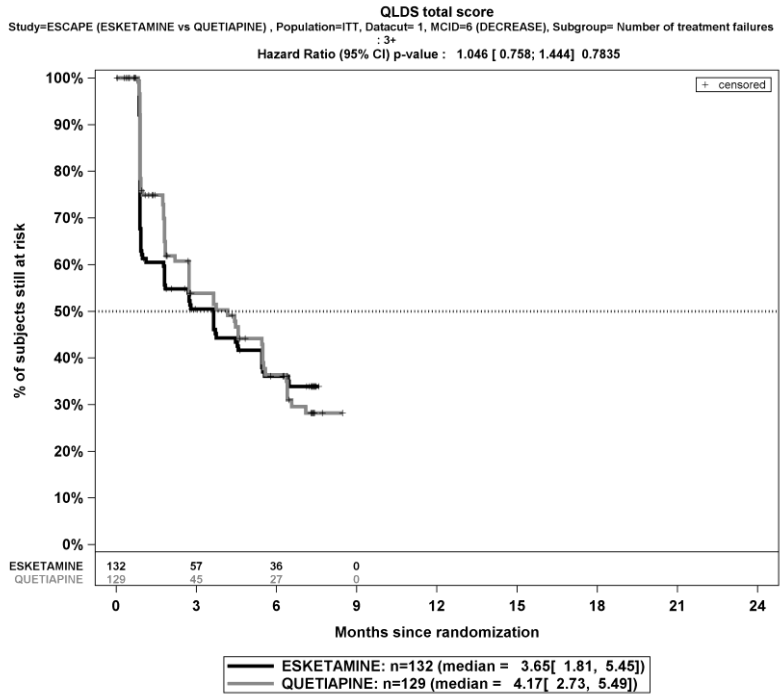
Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat, ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0494. In der Kategorie 2 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [1,24; 2,02]; p=0,0003). In der Kategorie 3+ zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,05 [0,76; 1,44]; p=0,7835). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.



Quelle: (89)

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(2)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: (89)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(≥ 3)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Verbesserung in der MCS zu Woche 32, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Verbesserung in der MCS zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	101/161 (62,7 %)	61/152 (40,1 %)	2,51 [1,59; 3,96] p<0,0001	1,56 [1,25; 1,96] p=0,0001	22,60 % [11,80 %; 33,40 %] p<0,0001
SSRI	94/175 (53,7 %)	89/188 (47,3 %)	1,29 [0,85; 1,95] p=0,2255	1,14 [0,93; 1,39] p=0,2251	6,40 % [-3,90 %; 16,60 %] p=0,2239

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Scale; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Verbesserung in der MCS zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0334. In der Kategorie SNRI zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,56 [1,25; 1,96]; p=0,0001). In der Kategorie SSRI zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,14 [0,93; 1,39]; p=0,2251). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Verbesserung in der PCS zu Woche 8, ESCAPE-TRD, ITT-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung in der PCS zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	43/317 (13,6 %)	40/322 (12,4 %)	1,11 [0,70; 1,75] p=0,6678	1,09 [0,73; 1,63] p=0,6677	1,10 % [-4,10 %; 6,40 %] p=0,6676
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,10 % [2,70 %; 39,40 %] p=0,0244

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); PCS: Physical Component Scale; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Verbesserung in der PCS zu Woche 8 in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0223. In der Kategorie 18-64 Jahre zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,09 [0,73; 1,63]; p=0,6677). In der Kategorie 65-74 Jahre kann das Relative Risiko nicht berechnet werden.

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	62/111 (55,9 %)	5,55 [4,57; 6,41]	37/118 (31,4 %)	NA [5,52; NA]	1,68 [1,12; 2,53] p=0,0125
Weiblich	111/225 (49,3 %)	6,37 [4,70; NA]	106/222 (47,7 %)	5,49 [4,57; NA]	1,01 [0,77; 1,31] p=0,9579

A: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; PCS: Physical Component Scale; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0425. In der Kategorie männlich zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,68 [1,12; 2,53]; p=0,0125). In der Kategorie weiblich zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,77; 1,31]; p=0,9579). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit

4.3.1.3.2.11.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE der Studie ESCAPE-TRD

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Jegliche UE, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	184/213 (86,4 %)	133/208 (63,9 %)	3,58 [2,21; 5,80] p<0,0001	1,35 [1,20; 1,52] p<0,0001	22,40 % [14,50 %; 30,40 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	46/48 (95,8 %)	32/43 (74,4 %)	7,91 [1,64; 38,11] p=0,0037	1,29 [1,07; 1,55] p=0,0073	21,40 % [7,20 %; 35,60 %] p=0,0031
Amerika	54/67 (80,6 %)	60/76 (79,0 %)	1,11 [0,49; 2,51] p=0,8073	1,02 [0,86; 1,20] p=0,8061	1,60 % [-11,50 %; 14,80 %] p=0,8062
Afrika	3/6 (50,0 %)	6/9 (66,7 %)	0,50 [0,06; 4,15] p=0,5329	0,75 [0,30; 1,89] p=0,5417	-16,70 % [-67,20 %; 33,80 %] p=0,5176
Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	213/243 (87,7 %)	163/246 (66,3 %)	3,62 [2,27; 5,75] p<0,0001	1,32 [1,20; 1,46] p<0,0001	21,40 % [14,20 %; 28,60 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	74/91 (81,3 %)	68/90 (75,6 %)	1,41 [0,69; 2,87] p=0,3471	1,08 [0,92; 1,25] p=0,3474	5,80 % [-6,20 %; 17,70 %] p=0,3448

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Jegliche UE zu Woche 8 in der Analyse der Subgruppe Geografische Region ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0161. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,58 [2,21; 5,80]; p<0,0001). In der Kategorie Asien-Pazifik zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=7,91 [1,64; 38,11]; p=0,0037). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,11 [0,49; 2,51]; p=0,8073). In der Kategorie Afrika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,50 [0,06; 4,15]; p=0,5329). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Jegliche UE zu Woche 8 in der Analyse der Subgruppe Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0310. In der Kategorie Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,62 [2,27; 5,75]; p<0,0001). In der Kategorie Schwer [MADRS >34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,41 [0,69; 2,87]; p=0,3471). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Schwerwiegende UE, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Schwerwiegende UE, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	10/110 (9,1 %)	3/116 (2,6 %)	3,77 [1,01; 14,07] p=0,0362	3,52 [0,99; 12,44] p=0,0512	6,50 % [0,40 %; 12,60 %] p=0,0366
Weiblich	9/224 (4,0 %)	14/220 (6,4 %)	0,62 [0,26; 1,45] p=0,2654	0,63 [0,28; 1,43] p=0,2696	-2,30 % [-6,50 %; 1,80 %] p=0,2651

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Schwerwiegende UE zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0167. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,77 [1,01; 14,07]; p=0,0362). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,62 [0,26; 1,45]; p=0,2654). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	14/315 (4,4 %)	32/318 (10,1 %)	0,42 [0,22; 0,80] p=0,0065	0,44 [0,24; 0,81] p=0,0085	-5,60 % [-9,60 %; -1,60 %] p=0,0061
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	5/18 (27,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-27,80 % [-48,50 %; -7,10 %] p=0,0085
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	8/213 (3,8 %)	34/208 (16,4 %)	0,20 [0,09; 0,44] p<0,0001	0,23 [0,11; 0,48] p=0,0001	-12,60 % [-18,20 %; -7,00 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	5/48 (10,4 %)	2/43 (4,7 %)	2,38 [0,44; 12,98] p=0,3055	2,24 [0,46; 10,95] p=0,3195	5,80 % [-4,90 %; 16,50 %] p=0,2905
Amerika	1/67 (1,5 %)	1/76 (1,3 %)	1,14 [0,07; 18,53] p=0,9287	1,13 [0,07; 17,78] p=0,9285	0,20 % [-3,70 %; 4,00 %] p=0,9287
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (89)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von

0,0435. In der Kategorie 18-64 Jahre zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,42 [0,22; 0,80]; p=0,0065). In der Kategorie 65-74 Jahre ist das Odds Ratio nicht berechenbar.

Es ergibt sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen zu Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0123. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,20 [0,09; 0,44]; p<0,0001). In der Kategorie Asien-Pazifik zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,38 [0,44; 12,98]; p=0,3055). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,14 [0,07; 18,53]; p=0,9287). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.11.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Jegliche UE-Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, Woche 8, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Nervensystems - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	154/243 (63,4 %)	92/246 (37,4 %)	2,90 [2,01; 4,18] p<0,0001	1,70 [1,40; 2,04] p<0,0001	26,00 % [17,40 %; 34,50 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	51/91 (56,0 %)	48/90 (53,3 %)	1,12 [0,62; 2,00] p=0,7149	1,05 [0,81; 1,37] p=0,7143	2,70 % [-11,80 %; 17,20 %] p=0,7140
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	125/213 (58,7 %)	74/208 (35,6 %)	2,57 [1,74; 3,81] p<0,0001	1,65 [1,33; 2,04] p<0,0001	23,10 % [13,80 %; 32,40 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	35/48 (72,9 %)	20/43 (46,5 %)	3,10 [1,29; 7,42] p=0,0105	1,57 [1,09; 2,26] p=0,0155	26,40 % [6,90 %; 45,90 %] p=0,0080
Amerika	45/67 (67,2 %)	43/76 (56,6 %)	1,57 [0,79; 3,11] p=0,1957	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1935	10,60 % [-5,20 %; 26,40 %] p=0,1900
Afrika	0/6 (0,0 %)	3/9 (33,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30 % [-64,10 %; -2,50 %] p=0,0339

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Nervensystems - Schwindelgefühl					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	75/160 (46,9 %)	6/149 (4,0 %)	21,03 [8,78; 50,39] p<0,0001	11,64 [5,22; 25,93] p<0,0001	42,80 % [34,50 %; 51,20 %] p<0,0001
SSRI	69/174 (39,7 %)	16/187 (8,6 %)	7,02 [3,87; 12,74] p<0,0001	4,63 [2,80; 7,67] p<0,0001	31,10 % [22,80 %; 39,40 %] p<0,0001
Psychiatrische Erkrankungen - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	90/243 (37,0 %)	14/246 (5,7 %)	9,75 [5,36; 17,74] p<0,0001	6,51 [3,81; 11,11] p<0,0001	31,30 % [24,60 %; 38,10 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	44/91 (48,4 %)	18/90 (20,0 %)	3,75 [1,94; 7,25] p<0,0001	2,42 [1,52; 3,85] p=0,0002	28,40 % [15,20 %; 41,50 %] p<0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	61/160 (38,1 %)	13/149 (8,7 %)	6,45 [3,36; 12,38] p<0,0001	4,37 [2,51; 7,62] p<0,0001	29,40 % [20,60 %; 38,20 %] p<0,0001
SSRI	60/174 (34,5 %)	32/187 (17,1 %)	2,55 [1,56; 4,17] p=0,0002	2,02 [1,38; 2,94] p=0,0003	17,40 % [8,50 %; 26,30 %] p=0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Mundtrockenheit					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	0/203 (0,0 %)	13/208 (6,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,30 % [-9,50 %; -3,0 %] p=0,0002
≥ 3	3/131 (2,3 %)	8/128 (6,3 %)	0,35 [0,09; 1,36] p=0,1148	0,37 [0,10; 1,35] p=0,1314	-4,00 % [-8,90 %; 1,00 %] p=0,1142
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl an Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	8/203 (3,9 %)	5/208 (2,4 %)	1,67 [0,54; 5,18] p=0,3740	1,64 [0,55; 4,93] p=0,3786	1,50 % [-1,90 %; 4,90 %] p=0,3743
≥ 3	7/131 (5,3 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30 % [1,50 %; 9,20 %] p=0,0065

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems - Gesamte SOC (Jegliche UE, Woche 8) in der Analyse der Subgruppe Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0069. In der Kategorie Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,90 [2,01; 4,18]; p<0,0001). In der Kategorie Schwer [MADRS >34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen

den Studienarmen (OR=1,12 [0,62; 2,00]; p=0,7149). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems - Gesamte SOC (Jegliche UE, Woche 8) in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0480. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,57 [1,74; 3,81]; p<0,0001). In der Kategorie Asien-Pazifik zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,10 [1,29; 7,42]; p=0,0105). In der Kategorie Amerika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,57 [0,79; 3,11]; p=0,1957). Das Odds Ratio für die Kategorie Afrika kann nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems - Schwindelgefühl (Jegliche UE, Woche 8) in der Analyse der Subgruppe Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0343. In der Kategorie SNRI zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=21,03 [8,78; 50,39]; p<0,0001). In der Kategorie SSRI zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=7,02 [3,87; 12,74]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen - Gesamte SOC (Jegliche UE, Woche 8) in der Analyse der Subgruppe Krankheitsschwere gemäß MADRS Gesamtscore ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0348. In der Kategorie Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=9,75 [5,36; 17,74]; p<0,0001). In der Kategorie Schwer [MADRS >34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,75 [1,94; 7,25]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Gesamte SOC (Jegliche UE, Woche 8) in der Analyse der Subgruppe Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0231. In der Kategorie SNRI zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=6,45 [3,36; 12,38]; p<0,0001). In der Kategorie SSRI zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,55 [1,56; 4,17]; p=0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Mundtrockenheit (Jegliche UE, Woche 8) in der Analyse der Subgruppe Anzahl an Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0246. In der Kategorie 2 ist das Odds Ratio nicht berechenbar. In der Kategorie

≥ 3 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,35 [0,09; 1,36]; p=0,1148).

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche UE, Woche 8) in der Analyse der Subgruppe Anzahl an Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0244. In der Kategorie 2 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,67 [0,54; 5,18]; p=0,3740). In der Kategorie ≥ 3 ist das Odds Ratio nicht berechenbar.

Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p<0,05; Endpunkt Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT, Woche 32, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**RD [95%-KI] p-Wert[b]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Mundtrockenheit					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	0/203 (0,0 %)	13/208 (6,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,30 % [-9,50 %; -3,00 %] p=0,0002
≥ 3	3/131 (2,3 %)	9/128 (7,0 %)	0,31 [0,08; 1,17] p=0,0701	0,33 [0,09; 1,18] p=0,0868	-4,70 % [-9,90 %; 0,40 %] p=0,0693
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erbrechen					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	36/315 (11,4 %)	4/318 (1,3 %)	10,13 [3,56; 28,82] p<0,0001	9,09 [3,27; 25,23] p<0,0001	10,20 % [6,40 %; 13,90 %] p<0,0001
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,60 % [-16,10 %; 5,00 %] p=0,3035
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetitsteigerung					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	0/243 (0,0 %)	10/246 (4,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,10 % [-6,50 %; -1,60 %] p=0,0012
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	1/91 (1,1 %)	1/90 (1,1 %)	0,99 [0,06; 16,06] p=0,9937	0,99 [0,06; 15,57] p=0,9937	0,00 % [-3,10 %; 3,00 %] p=0,9937

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Nervensystems - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geografische Region 2					
Europa	145/213 (68,1 %)	88/208 (42,3 %)	2,91 [1,95; 4,33] p<0,0001	1,61 [1,34; 1,93] p<0,0001	25,80 % [16,60 %; 34,90 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	39/48 (81,3 %)	22/43 (51,2 %)	4,14 [1,62; 10,59] p=0,0024	1,59 [1,15; 2,19] p=0,0049	30,10 % [11,50 %; 48,70 %] p=0,0015
Amerika	47/67 (70,2 %)	47/76 (61,8 %)	1,45 [0,72; 2,92] p=0,2980	1,13 [0,90; 1,44] p=0,2947	8,30 % [-7,20 %; 23,80 %] p=0,2926
Afrika	0/6 (0,0 %)	4/9 (44,4 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-44,40 % [-76,90 %; -12,00 %] p=0,0073
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	172/243 (70,8 %)	109/246 (44,3 %)	3,04 [2,10; 4,42] p<0,0001	1,60 [1,36; 1,88] p<0,0001	26,50 % [18,00 %; 34,90 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	59/91 (64,8 %)	52/90 (57,8 %)	1,35 [0,74; 2,46] p=0,3310	1,12 [0,89; 1,42] p=0,3314	7,10 % [-7,10 %; 21,20 %] p=0,3285
Erkrankungen des Nervensystems - Schwindelgefühl					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	41/110 (37,3 %)	14/116 (12,1 %)	4,33 [2,19; 8,54] p<0,0001	3,09 [1,79; 5,34] p<0,0001	25,20 % [14,40 %; 36,00 %] p<0,0001
Weiblich	115/224 (51,3 %)	14/220 (6,4 %)	15,52 [8,51; 28,33] p<0,0001	8,07 [4,78; 13,61] p<0,0001	45,00 % [37,70 %; 52,30 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	29/243 (11,9 %)	0/246 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,90 % [7,90 %; 16,00 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	8/91 (8,8 %)	2/90 (2,2 %)	4,24 [0,88; 20,55] p=0,0538	3,96 [0,86; 18,12] p=0,0765	6,60 % [0,00 %; 13,10 %] p=0,0499
Psychiatrische Erkrankungen - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	106/243 (43,6 %)	21/246 (8,5 %)	8,29 [4,96; 13,86] p<0,0001	5,11 [3,31; 7,88] p<0,0001	35,10 % [27,90 %; 42,20 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	50/91 (54,9 %)	23/90 (25,6 %)	3,55 [1,90; 6,66] p<0,0001	2,15 [1,44; 3,20] p=0,0002	29,40 % [15,80 %; 43,00 %] p<0,0001
Psychiatrische Erkrankungen - Psychomotorische Verlangsamung					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	0/110 (0,0 %)	1/116 (0,9 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90 % [-2,50 %; 0,80 %] p=0,3152
Weiblich	10/224 (4,5 %)	1/220 (0,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [1,20 %; 6,90 %] p=0,0058

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wieder-aufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wieder-aufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: (90)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Mundtrockenheit (Jegliche UE, Woche 32) in der Analyse der Subgruppe Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat, ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0304. In der Kategorie 2 ist das Odds Ratio nicht berechenbar. In der Kategorie ≥ 3 zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,31 [0,08; 1,17]; p=0,0701).

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erbrechen (Jegliche UE, Woche 32) in der Analyse der Subgruppe Alter ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0300. In der Kategorie 18-64 Jahre zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=10,13 [3,56; 28,82]; p<0,0001). In der Kategorie 65-74 Jahre ist das Odds Ratio nicht berechenbar.

Es ergibt sich für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetitsteigerung (Jegliche UE, Woche 32) in der Analyse der Subgruppe Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0424. In der Kategorie Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline] ist das Odds Ratio nicht berechenbar. In der Kategorie Schwer [MADRS >34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=0,99 [0,06; 16,06]; p=0,9937).

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems - Gesamte SOC (Jegliche UE, Woche 32) in der Analyse der Subgruppe Geografische Region 2 ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0057. In der Kategorie Europa zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=2,91 [1,95; 4,33]; p<0,0001). In der Kategorie Asien-Pazifik zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,14 [1,62; 10,59]; p=0,0024). In der Kategorie

Amerika zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,45 [0,72; 2,92]; p=0,2980). In der Kategorie Afrika kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems - Gesamte SOC (Jegliche UE, Woche 32) in der Analyse der Subgruppe Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0242. In der Kategorie Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,04 [2,10; 4,42]; p<0,0001). In der Kategorie Schwer [MADRS >34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,35 [0,74; 2,46]; p=0,3310). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems - Schwindelgefühl (Jegliche UE, Woche 32) in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0062. In der Kategorie Männlich zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,33 [2,19; 8,54]; p<0,0001). In der Kategorie Weiblich zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=15,52 [8,51; 28,33]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie (Jegliche UE, Woche 32) in der Analyse der Subgruppe Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0148. In der Kategorie Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline] ist das Odds Ratio nicht berechenbar. In der Kategorie Schwer [MADRS >34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=4,24 [0,88; 20,55]; p=0,0538).

Es ergibt sich für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen - Gesamte SOC (Jegliche UE, Woche 32) in der Analyse der Subgruppe Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0410. In der Kategorie Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=8,29 [4,96; 13,86]; p<0,0001). In der Kategorie Schwer [MADRS >34 zu Baseline] zeigt sich im Odds Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=3,55 [1,90; 6,66]; p<0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Es ergibt sich für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen - Psychomotorische Verlangsamung (Jegliche UE, Woche 32) in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0440. In der Kategorie Männlich ist das Odds Ratio nicht berechenbar. In der Kategorie Weiblich ist das Odds Ratio nicht berechenbar.

4.3.1.3.2.11.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	0/110 (0,0 %)	4/116 (3,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40 % [-6,80 %; -0,10 %] p=0,0418
Weiblich	7/224 (3,1 %)	5/220 (2,3 %)	1,39 [0,43; 4,44] p=0,5802	1,38 [0,44; 4,27] p=0,5815	0,90 % [-2,20 %; 3,90 %] p=0,5791

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023. (90)

ESCAPE-TRD:

Es ergibt sich für den Endpunkt UE von besonderem Interesse - Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität - Jegliche UE, Woche 32 in der Analyse der Subgruppe Geschlecht ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0195. In der Kategorie männlich kann das Odds Ratio nicht berechnet werden. In der Kategorie weiblich zeigt sich im Odds Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR=1,39 [0,43; 4,44]; p=0,5802).

4.3.1.3.2.12 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

In der Subgruppe geographische Region 2 zeigt sich eine signifikante Interaktion bei mehreren Endpunkten. Die Fachinformation von Esketamin enthält in Abschnitt 4.2 bereits eine Information zu „Besonderen Patientengruppen“/„Japanische und chinesische Patienten mit therapieresistenter Major Depression“ (12).

Ansonsten liegen über alle Endpunkte betrachtet nur vereinzelt Belege für eine Interaktion vor. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-135: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

ESCAPE-TRD NCT04338321
Studiendokumente
Studienbericht (86)
Studienprotokoll (11, 94)
Statistischer Analyseplan (77) HTA-SAP (16)
Janssen Zusatzanalysen der Studie ESCAPE-TRD (87, 89, 90)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT04338321 (79)
EU-CTR EudraCT 2019-002992-33 (80)
WHO ICTRP NCT04338321 (81)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-138: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-139: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch/ niedrig>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>	<hoch/ niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-140: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-141: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-142: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-143: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-144: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie-<Mortalität>-<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>-<Endpunkt>-<Endpunkt>-<Endpunkt>					
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von intranasalem Esketamin in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der randomisierten, offenen, aktivkontrollierten, internationalen, multizentrischen Langzeitstudie ESCAPE-TRD, die auf der Grundlage der Beratungsgespräche mit dem G-BA (3-5) konzipiert wurde.

Die Studie ESCAPE-TRD hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können, aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext, auf diesen übertragen werden. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von intranasalem Esketamin in Kombination mit einem bestehenden SSRI/SNRI gegenüber einer Augmentation eines bestehenden SSRI/SNRI mit Quetiapin XR. Der Zusatznutzen in der TRD wird im Rahmen des Vergleiches gegen Quetiapin XR in Form einer Single-Komparator-Studie, welcher einen adäquaten und aussagekräftigen Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt (s. Modul 3, Abschnitt 3.1.2), abgeleitet.

Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit herangezogen. Das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte wird für mittels MADRS erhobene Endpunkte als niedrig eingestuft, da die MADRS von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben wird, der über eine geeignete Qualifikation verfügt und in keine Therapieentscheidung involviert ist. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, der ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für arztberichtete Endpunkte (CGI-S, CGI-C und C-SSRS) ebenfalls als niedrig eingestuft, wobei eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte (PHQ-9, SDS, EQ-5D VAS, QLDS und SF-36) als hoch eingestuft, dennoch sind die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte relevant für die Ableitung des Zusatznutzens und zeigen durchweg konsistente Ergebnisse zu den nicht-patientenberichteten Endpunkten der jeweiligen Kategorie. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für jegliche UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, als hoch verzerrt eingestuft. Für SUE und UE, die zum Tod führen, wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Studie ESCAPE-TRD für die zu beantwortende Fragestellung mit einer hohen Ergebnissicherheit beurteilt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Esketamin ist gemäß Fachinformation zugelassen für erwachsene Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

Patienten mit einer TRD leiden zum einen über Wochen und Monate, unter Umständen bis zu Jahren, unter ihrer depressiven Symptomatik. Zum anderen verschlechtert sich mit zunehmender Anzahl medikamentöser Therapieversuche die Prognose für das Erreichen einer Remission, während das Risiko eines Rückfalls steigt. Sowohl nationale als auch internationale Leitlinien definieren das Erreichen einer Remission, die Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Rezidivprophylaxe als zentrale Ziele einer möglichst nachhaltigen Depressionsbehandlung.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem SSRI/SNRI ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie ESCAPE-TRD. Es werden Ergebnisse

aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berichtet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in den jeweiligen Kategorien diskutiert. Basierend auf den in der NVL dargestellten Therapiealgorithmen und -zielen werden für die Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse zu den Zeitpunkten 8 Wochen und 32 Wochen herangezogen.

Tabelle 4-147 zeigt in einer Übersicht die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse zu beiden Zeitpunkten. Auf Basis dieser Ergebnisse wird der Zusatznutzen für Esketamin abgeleitet.

Tabelle 4-147: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie ESCAPE-TRD
ESK + SSRI/SNRI (%) vs. QTP + SSRI/SNRI (%); [Median vs. Median (wenn zutreffend)]; RR bzw. HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität
Die Mortalität wird nicht gesondert als prädefinierter Studienendpunkt betrachtet. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen dokumentiert wurden. In der Studie ESCAPE-TRD verstarb ein Studienteilnehmer mit kardiovaskulären Risikofaktoren aus unbestimmter Ursache im Esketamin-Arm und ein Studienteilnehmer aufgrund eines Schlaganfalls im Quetiapin XR-Arm. Beide Ereignisse wurden vom Studienarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft.
Morbidität
Beträchtlicher Zusatznutzen
Remission (MADRS ≤ 12)
Woche 8: 39,3 % vs. 23,8 %; RR=1,66 [1,31; 2,09]; p<0,0001 *Woche 32:* 60,7 % vs. 45,0 %; RR=1,35 [1,17; 1,57]; p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS ≤ 12) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
82,1 % vs. 63,8 % [1,91 Monate vs. 3,61 Monate]; HR=1,60 [1,34; 1,91]; p<0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS ≤ 12) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
53,3 % vs. 39,4 % [6,47 Monate vs. 7,46 Monate]; HR=1,42 [1,14; 1,78]; p=0,0020
Rückfallfrei nach Remission (MADRS ≤ 12)
33,3 % vs. 18,8 %; RR=1,79 [1,37; 2,33]; p<0,0001
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS ≤ 12)
70,5 % vs. 51,2 %; RR=1,38 [1,22; 1,56]; p<0,0001
Ansprechen (Verbesserung der MADRS um ≥ 50 % oder MADRS ≤ 12)
Woche 8: 54,2 % vs. 38,8 %; RR=1,40 [1,19; 1,65]; p<0,0001 *Woche 32:* 69,9 % vs. 53,5 %; RR=1,31 [1,16; 1,48]; p<0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
87,2 % vs. 71,8 % [1,41 Monate vs. 2,30 Monate]; HR=1,62 [1,36; 1,92]; p<0,0001

Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
65,2 % vs. 49,4 % [4,21 Monate vs. 5,88 Monate]; HR=1,50 [1,22; 1,83]; p<0,0001
Remission (CGI-S-Score ≤ 2)
Woche 8: 16,7 % vs. 11,2 %; RR=1,50 [1,02; 2,21]; p=0,0383 *Woche 32:* 44,1 % vs. 27,1 %; RR=1,64 [1,33; 2,02]; p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score ≤ 2) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
56,9 % vs. 35,6 % [5,55 Monate vs. NA]; HR=1,73 [1,38; 2,18]; p<0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score ≤ 2) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
34,2 % vs. 22,1 % [NA vs. NA]; HR=1,49 [1,11; 1,99]; p=0,0074
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3)
Woche 8: 65,8 % vs. 46,8 %; RR=1,41 [1,23; 1,62]; p<0,0001 *Woche 32:* 74,4 % vs. 55,6 %; RR=1,34 [1,20; 1,50]; p<0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
88,1 % vs. 75,3 % [0,99 Monate vs. 1,91 Monate]; HR=1,53 [1,30; 1,82]; p<0,0001
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
70,8 % vs. 52,9 % [2,79 Monate vs. 4,53 Monate]; HR=1,55 [1,27; 1,88]; p<0,0001
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C-Score
Woche 8: LS-MW Differenz: -0,40 [-0,55; -0,26]; p<0,0001; SMD: -0,32 [-0,48; -0,16] *Woche 32:* LS-MW Differenz: -0,46 [-0,62; -0,31]; p<0,0001; SMD: -0,39 [-0,57; -0,21]
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9)
Woche 8: 53,6 % vs. 40,0 %; RR=1,34 [1,14; 1,58]; p=0,0004 *Woche 32:* 62,2 % vs. 50,6 %; RR=1,23 [1,08; 1,41]; p=0,0020
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 ≤ 9) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
84,8 % vs. 73,5 % [1,38 Monate vs. 1,87 Monate]; HR=1,38 [1,16; 1,63]; p=0,0003
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 ≤ 9) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
57,7 % vs. 44,4 % [5,55 Monate vs. 6,93 Monate]; HR=1,34 [1,09; 1,66]; p=0,0066
Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 5 Punkte
Woche 8: 68,8 % vs. 58,2 %; 1,18 [1,05; 1,32]; p=0,0047 *Woche 32:* 69,1 % vs. 56,5 %; 1,23 [1,09; 1,38]; p=0,0007
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 5 Punkte (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
89,9 % vs. 79,7 % [0,53 Monate vs. 0,95 Monate]; HR=1,38 [1,17; 1,62]; p=0,0002
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 5 Punkte (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
70,8 % vs. 60,3 % [1,81 Monate vs. 3,22 Monate]; HR=1,28 [1,06; 1,54]; p=0,0112
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)
Woche 8: 13,1 % vs. 9,1 %; RR=1,43 [0,93; 2,21]; p=0,1024 *Woche 32:* 32,4 % vs. 17,4 %; RR=1,88 [1,42; 2,48]; p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
43,2 % vs. 27,1 % [NA vs. NA]; HR=1,65 [1,27; 2,14]; p=0,0002

Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
21,1 % vs. 13,5 % [NA vs. NA]; HR=1,50 [1,03; 2,17]; p=0,0327
Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung (SDS um ≥ 5 Punkte)
Woche 8: 53,3 % vs. 40,9 %; RR=1,30 [1,11; 1,53]; p=0,0012 *Woche 32:* 59,2 % vs. 43,8 %; RR=1,35 [1,17; 1,57]; p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung (SDS um ≥ 5 Punkte) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
73,2 % vs. 62,9 % [0,99 Monate vs. 1,87 Monate]; HR=1,26 [1,05; 1,52]; p=0,0124
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung (SDS um ≥ 5 Punkte) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
55,1 % vs. 43,2 % [2,76 Monate vs. 4,63 Monate]; HR=1,33 [1,07; 1,66]; p=0,0094
Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte)
Woche 8: 54,5 % vs. 42,7 %; RR=1,28 [1,09; 1,50]; p=0,0021 *Woche 32:* 58,0 % vs. 46,5 %; RR=1,25 [1,08; 1,45]; p=0,0022
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte) (Anteil Patienten, Zeit in Monaten)
76,2 % vs. 65,9 % [1,84 Monate vs. 1,91 Monate]; HR=1,26 [1,05; 1,51]; p=0,0115
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Beträchtlicher Zusatznutzen
Verbesserung der QLDS um ≥ 6 Punkte
Woche 8: 65,8 % vs. 50,0 %; RR=1,32 [1,16; 1,50]; p<0,0001 *Woche 32:* 68,2 % vs. 51,5 %; RR=1,33 [1,17; 1,50]; p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der QLDS um ≥ 6 Punkte
86,3 % vs. 71,8 %; [0,95 Monate vs. 1,87 Monate]; HR=1,41 [1,19; 1,68]; p<0,0001
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der QLDS um ≥ 6 Punkte
67,3 % vs. 53,8 %; [1,81 Monate vs. 3,68 Monate]; HR=1,36 [1,12; 1,66]; p=0,0019
Verbesserung in der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte
Woche 8: 53,6 % vs. 40,6 %; RR=1,32 [1,12; 1,55]; p=0,0008 *Woche 32:* 58,0 % vs. 44,1 %; RR=1,32 [1,14; 1,53]; p=0,0003
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte
78,9 % vs. 64,1 % [1,87 Monate vs. 2,00 Monate]; HR=1,36 [1,14; 1,63]; p=0,0008
Sicherheit
Beträchtlicher Zusatznutzen
Gesamtrate – Schwerwiegende UE
Keine signifikanten Ergebnisse
Gesamtrate – UE, die zum Therapieabbruch führen
Woche 8: 2,4 % vs. 9,2 %; RR=0,26 [0,12; 0,56]; p=0,0005 *Woche 32:* 4,2 % vs. 11,0 %; RR=0,38 [0,21; 0,69]; p=0,0015

Gesamtrate – UE, die zum Tod führen
Keine signifikanten Ergebnisse
Spezifische UE nach SOC und PT – Jegliche UE – Gesamtrate (unabhängig vom Schweregrad)
PT Blutdruck erhöht
Woche 8: 7,2 % vs. 0,9 %; RR=8,04 [2,43; 26,58]; p=0,0006 *Woche 32:* 8,4 % vs. 1,2 %; RR=7,02 [2,48; 19,82]; p=0,0002
PT Gewicht erhöht
Woche 8: 0,3 % vs. 6,0 %; RR=0,05 [0,01; 0,37]; p=0,0033 *Woche 32:* 2,7 % vs. 12,5 %; RR=0,21 [0,11; 0,43]; p<0,0001
Spezifische nach SOC und PT - UE, die zum Therapieabbruch führen
Erkrankungen des Nervensystems
Woche 8: 0,9 % vs. 4,5 %; RR=0,20 [0,06; 0,69]; p=0,0103 *Woche 32:* 0,9 % vs. 5,4 %; RR=0,17 [0,05; 0,56]; p=0,0039
UE von besonderem Interesse – Sedierung
Jegliche UE: Woche 8: 19,5 % vs. 31,6 %; RR=0,62 [0,47; 0,81]; p=0,0004 *Jegliche UE: Woche 32:* 21,3 % vs. 33,3 %; RR=0,64 [0,49; 0,82]; p=0,0006
UE von besonderem Interesse – Dissoziation
Jegliche UE: Woche 8: 18,3 % vs. 1,8 %; RR=10,21 [4,48; 23,26]; p<0,0001 *Jegliche UE: Woche 32:* 21,3 % vs. 2,1 %; RR=10,22 [4,77; 21,87]; p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial
Jegliche UE: Woche 8: 60,5 % vs. 26,8 %; RR=2,26 [1,85; 2,75]; p<0,0001 *Jegliche UE: Woche 32:* 63,8 % vs. 30,1 %; RR=2,12 [1,77; 2,55]; p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität, Zystitis, Beeinträchtigung der Leber
Keine signifikanten Ergebnisse
Abkürzungen: CGI: Clinical Global Impression; CGI-C: Clinical Global Impression – Change; CGI-S: Clinical Global Impression – Severity; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimension; ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MCS: Mental Component Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; PT: Preferred Terms nach MedDRA; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; QTP: Quetiapin; RR: Relatives Risiko; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36: 36-Item Short Form Survey; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus; XR: Extended Release

4.4.2.1 Mortalität

Mortalität ist in der Studie ESCAPE-TRD kein prädefinierter Endpunkt. Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert werden. In der Studie ESCAPE-TRD verstarb ein Studienteilnehmer mit kardiovaskulären Risikofaktoren aus unbestimmter Ursache im Esketamin-Arm und ein Studienteilnehmer aufgrund eines Schlaganfalls im Quetiapin XR-Arm. Beide Ereignisse wurden vom Studienarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingestuft.

4.4.2.2 Morbidität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Remission (MADRS, CGI-S, PHQ-9), Zeit bis zur Remission (MADRS, CGI-S, PHQ-9), Rückfallfrei nach Remission (MADRS), patientenberichtete depressive Symptomatik (PHQ-9), funktionale Remission (SDS), funktionale Beeinträchtigung (SDS)* und *allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)* abgeleitet.

Für alle Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität zeigt sich konsistent ein signifikanter Vorteil zugunsten von Esketamin. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse hervorgehoben.

Remission/Zeit bis zur Remission (MADRS ≤ 12, CGI-S-Score ≤ 2, PHQ-9 ≤ 9)

Die Erhebung der Remission aus drei verschiedenen Perspektiven (MADRS (verblindeter Endpunkterheber), CGI-S (Studienarzt) und PHQ-9 (Patient)) zeigt konsistent signifikante Vorteile für Esketamin:

Für den Endpunkt *Remission gemäß MADRS*, operationalisiert als MADRS Gesamtscore von ≤ 12 Punkten, zeigt sich zu Woche 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,66 [1,31; 2,09]; p<0,0001); unter Esketamin erreichen bereits 39,3 % eine Remission, verglichen mit 23,8 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin. Zu Woche 32 erreichen 60,7 % der Studienteilnehmer unter Esketamin und 45 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin eine Remission, was einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,35 [1,17; 1,57]; p<0,0001) darstellt. Auch in den Ereigniszeitanalysen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Esketamin: Studienteilnehmer unter Esketamin erreichen die erste Remission 1,7 Monate schneller als Studienteilnehmer unter Quetiapin (1,91 Monate vs. 3,61 Monate; HR=1,60 [1,34; 1,91]; p<0,0001). Eine dauerhafte Remission erreichen Studienteilnehmer unter Esketamin ebenfalls 1 Monat schneller (6,47 Monate vs. 7,46 Monate; HR=1,42 [1,14; 1,78]; p=0,0020). Insgesamt erreichen 53,3 % der Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI vs. 39,4 % der Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI eine dauerhafte Remission im Laufe der Studie.

Diese Ergebnisse werden gestützt durch die *arztberichtete Remission* (gemessen gemäß einem *CGI-S-Score ≤ 2*) und die *patientenberichtete Remission* (gemessen gemäß einem *PHQ-9 Gesamtscore ≤ 9*): Zu Woche 8 zeigt sich bei der arztberichteten Remission bereits ein statistisch signifikanter Vorteil (RR=1,50 [1,02; 2,21]; p=0,0383), der sich bis zu Woche 32

deutlich vergrößert. Zu Woche 32 erreichen 44,1 % der Studienteilnehmer unter Esketamin eine arztberichtete Remission, wohingegen lediglich 27,1 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin eine arztberichtete Remission erreichen (RR=1,64 [1,33; 2,02]; p<0,0001). Die Ergebnisse der Remission gemäß PHQ-9 sind sehr konsistent zu den Ergebnissen der Remission gemäß MADRS. Entsprechend erreichen 53,6 % bzw. 62,2 % der Studienteilnehmer im ESK+SSRI/SNRI-Arm und 40 % bzw. 50,6 % der Studienteilnehmer im QTP+SSRI/SNRI-Arm eine Remission zu Woche 8 bzw. Woche 32. (RR=1,34 [1,14; 1,58]; p=0,0004 bzw. RR=1,23 [1,08; 1,41]; p=0,0020). Auch in der Zeit bis zur erstmaligen und der Zeit bis zur dauerhaften Remission gemessen anhand des PHQ-9 erreichen Studienteilnehmer im ESK+SSRI/SNRI-Arm deutlich schneller eine Remission (HR=1,38 [1,16; 1,63]; p=0,0003 bzw. HR=1,34 [1,09; 1,66]; p=0,0066). Eine dauerhafte Remission wird 1,4 Monate schneller erreicht als im QTP+SSRI/SNRI-Arm.

Rückfallfrei nach Remission

Der Endpunkt *Rückfallfrei nach Remission*, der key sekundäre Endpunkt der ESCAPE-TRD, ist operationalisiert als Vorliegen (I.) einer Remission zu Woche 8 und (II.) keinem Rückfall der Erkrankung in den folgenden 24 Wochen, d. h. bis zum Ende der prospektiven Beobachtungsphase zu Woche 32. Nach einer Remission einen direkten Rückfall oder eine spätere Wiedererkrankung zu verhindern, ist ein definiertes Behandlungsziel in der NVL. Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI erreichen den Endpunkt Rückfallfrei nach Remission signifikant häufiger als Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI (33,3 % vs. 18,8 %; RR=1,79 [1,37; 2,33]; p<0,0001). Um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass viele Studienteilnehmer eine Remission auch noch zwischen Woche 9 und Woche 32 erreicht haben, wurde eine zusätzliche post hoc Analyse durchgeführt. Diese analysiert, wie viele Studienteilnehmer, die zu jeglichem Zeitpunkt eine Remission erreichen, keinen Rückfall bis zum Ende der Studie zu Woche 32 erleiden. Auch hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin: Im ESK+SSRI/SNRI-Arm erreichen 70,5 % den Endpunkt Rückfallfrei nach Remission (zu jeglichem Zeitpunkt) vs. 51,2 % der Studienteilnehmer im QTP+SSRI/SNRI-Arm (RR=1,38 [1,22; 1,56]; p<0,0001). Die Ergebnisse dieser post hoc Analyse untermauern das Ergebnis des key sekundären Endpunktes**.**

Ansprechen/Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung der MADRS um ≥ 50 % oder MADRS ≤ 12; Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder CGI-S-Score ≤ 3)

Für den Endpunkt *Ansprechen gemäß MADRS*, operationalisiert als Verbesserung der MADRS um ≥ 50 % oder MADRS ≤ 12, zeigt sich zu Woche 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,40 [1,19; 1,65]; p<0,0001); unter Esketamin erreichen bereits 54,2 % ein Ansprechen, verglichen mit 38,8 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin. Zu Woche 32 erreichen 69,9 % der Studienteilnehmer unter Esketamin und 53,5 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin ein Ansprechen, was einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,31 [1,16; 1,48]; p<0,0001) darstellt. Auch in den Ereigniszeitanalysen zeigen sich statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Esketamin: Studienteilnehmer unter Esketamin erreichen das erste Ansprechen fast einen Monat schneller als Studienteilnehmer unter Quetiapin (1,41 Monate vs. 2,30 Monate; HR=1,62 [1,36; 1,92];

p<0,0001). Ein dauerhaftes Ansprechen erreichen Studienteilnehmer unter Esketamin sogar 1,6 Monate schneller (4,21 Monate vs. 5,88 Monate; HR=1,50 [1,22; 1,83]; p<0,0001).

Analog zu den Remissionsendpunkten, wird auch das Ansprechen gemäß MADRS gestützt durch das *arztberichtete Ansprechen* gemessen anhand einer *Verbesserung des CGI-S-Score um ≥ 2 Punkte oder einem CGI-S-Score ≤ 3*: Nach 8 Wochen erreichen 65,8 % im ESK+SSRI/SNRI-Arm und 46,8 % im QTP+SSRI/SNRI-Arm ein arztberichtetes Ansprechen. Zu Woche 32 erreichen 74,4 % der Studienteilnehmer im ESK+SSRI/SNRI-Arm und 55,6 % der Studienteilnehmer im QTP+SSRI/SNRI-Arm ein arztberichtetes Ansprechen. Auch die Zeit bis zum erstmaligen und dauerhaften Ansprechen ist unter Esketamin signifikant kürzer zugunsten von Esketamin (HR=1,53 [1,30; 1,82]; p<0,0001 bzw. HR=1,55 [1,27; 1,88]; p<0,0001).

Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C-Score

Es zeigt sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C-Score* zu Woche 8 und Woche 32 ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Esketamin (Differenz: -0,40 [-0,55; -0,26]; p<0,0001 bzw. -0,46 [-0,62; -0,31]; p<0,0001). Das Hedges‘ g liegt bei -0,32 [-0,48; -0,16] bzw. -0,39 [-0,57; -0,21] und weist entsprechend zu Woche 32 auf einen klinisch relevanten Unterschied hin. Demzufolge liegt gemäß Einschätzung des Studienarztes ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied in der Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zugunsten von Esketamin vor.

Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 5 Punkte

Bei der Analyse der *Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 5 Punkte* zeigt sich, dass Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI die erste klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik bereits nach 2 Wochen, d.h. im Median 2 Wochen schneller erreichen als Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI, welche die Verbesserung erst nach knapp einem Monat erreichen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin mit einem Hazard Ratio von 1,29 (95%-KI [1,03; 1,63]; p=0,0259). Eine dauerhafte klinisch relevante Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik erreichen Patienten unter ESK+SSRI/SNRI fast 1,5 Monate früher als unter QTP+SSRI/SNRI (1,81 Monate vs. 3,22 Monate).

Funktionale Remission/Zeit bis zur funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6)

Als relevante Behandlungsziele bei Patienten mit einer TRD werden u. a. eine nachhaltige Verbesserung der depressiven Symptome, der funktionalen Beeinträchtigung sowie eine Verbesserung der Lebensqualität angesehen. Der Erfolg der Behandlung einer depressiven Episode bemisst sich gemäß Leitlinien nicht nur an der depressiven Symptomatik, sondern auch am Effekt auf Lebensqualität, Funktionalität und Teilhabe. Entsprechend spielt insbesondere eine funktionale Remission bzw. die Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung eine wichtige Rolle für den Behandlungserfolg.

Für den Endpunkt *funktionale Remission gemäß SDS*, operationalisiert als SDS Gesamtscore von ≤ 6 Punkten, zeigt sich zu Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=1,88 [1,42; 2,48]; p<0,0001); unter Esketamin erreichen 32,4 % eine funktionale Remission, verglichen mit 17,4 % der Studienteilnehmer unter Quetiapin. Entsprechend erreichten 88 % mehr Studienteilnehmer eine funktionale Remission unter Esketamin als unter Quetiapin. Auch in den Ereigniszeitanalysen zeigen sich statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Esketamin: In der Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission wird ein HR von 1,65 [1,27; 2,14]; p=0,0002 und in der dauerhaften funktionalen Remission ein HR von 1,50 [1,03; 2,17]; p=0,0327 erreicht.

Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung (SDS um ≥ 5 Punkte)

Auch bei der Analyse der *Verbesserung der SDS um ≥ 5 Punkte* zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Esketamin. Nach 8 Wochen haben bereits 53,3 % der Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI vs. 40,9 % der Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI eine Verbesserung um ≥ 5 Punkte erreicht (RR=1,30 [1,11; 1,53]; p=0,0012). Nach 32 Wochen sind es 59,2 % vs. 43,8 % der Studienteilnehmer unter Esketamin bzw. Quetiapin (RR=1,35 [1,17; 1,57]; p<0,0001).

Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI erreichen die erste klinisch relevante Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung bereits nach einem Monat, d. h. im Median 0,88 Monate schneller als Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI, welche die Verbesserung erst nach knapp 1,87 Monaten erreichen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin im Hazard Ratio mit einem Wert von 1,26 (95 %-KI [1,05; 1,52]; p=0,0124). Eine dauerhafte klinisch relevante Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung erreichen Patienten unter ESK+SSRI/SNRI fast 2 Monate früher als unter QTP+SSRI/SNRI (2,76 Monate vs. 4,63 Monate), was einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Esketamin zeigt (HR=1,33 [1,07; 1,66]; p=0,0094).

Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte)

Bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte* erreichen statistisch signifikant mehr Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI gegenüber QTP+SSRI/SNRI eine Verbesserung zu Woche 8 (RR=1,28 [1,09; 1,50]; p=0,0021) und zu Woche 32 (RR=1,25 [1,08; 1,45]; p=0,0022). Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Esketamin (HR=1,26 [1,05; 1,51]; p=0,0115).

Zusammenfassung Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine nachhaltige und bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch Esketamin. Die Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in der Nutzenkategorie Morbidität ist auf das Erreichen einer Remission, die Rezidivprophylaxe sowie die Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit zurückzuführen.

Die Erhebung der *Remission* aus drei verschiedenen Perspektiven (MADRS (verblindeter Endpunkterheber), CGI-S (Studienarzt) und PHQ-9 (Patient)) zeigt konsistent signifikante Vorteile für Esketamin. Neben dem Erreichen eines *Ansprechens* und der *Remission* kann zusätzlich signifikant der nachhaltige Effekt von Esketamin im Rahmen des Endpunktes *Rückfallfrei nach Remission* und der *Zeit bis zur dauerhaften Remission* gezeigt werden. Gestützt werden diese Ergebnisse durch die *Verbesserung des PHQ-9* und *die Verbesserung der EQ-5D VAS*, welche ebenfalls den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Esketamin widerspiegeln. Insgesamt stellen diese Vorteile eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung dar. Das in den inter-/nationalen Leitlinien formulierte Therapieziel des Erreichens einer Remission und das Ziel der Rezidivprophylaxe kann dementsprechend mit Esketamin häufiger und schneller erreicht werden.

Zusätzlich zeigen sich signifikante Vorteile für Esketamin in der *funktionalen Remission* und der *Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS.* Daher kann mit Esketamin das in der NVL formulierte Ziel der Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit häufiger und schneller erzielt werden. Dieser Vorteil führt für den Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Betroffene fühlen sich wieder vital, haben Freude an Tätigkeiten, einen normalen Schlaf, ein normales Hungergefühl und eine normale Konzentrationsfähigkeit und können folglich wieder vermehrt selbstständig ihren Alltag gestalten und Stress sowie Verpflichtungen bewältigen. Somit kann die ursprüngliche Funktionsfähigkeit, d. h. die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe wiederhergestellt werden.

In der Nutzenkategorie Morbidität besteht somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS* und *Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der MCS des SF-36* abgeleitet.

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte

Bei der Analyse der *Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte* zeigt sich, dass bereits nach 8 Wochen 65,8 % der Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI und 50,0 % der Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreichen (RR=1,32 [1,16; 1,50]; p<0,0001). Dieser Vorteil zugunsten von Esketamin bleibt bis Woche 32 bestehen (RR=1,33 [1,17; 1,50]; p<0,0001). Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI erreichen die erste klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits nach weniger als einem Monat, d.h. im Median 0,92 Monate schneller als Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI, welche die Verbesserung erst nach 1,81 Monaten erreichen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin im Hazard Ratio mit einem Wert von 1,41 (95%-KI [1,19; 1,68]; p<0,0001). Eine dauerhafte klinisch relevante

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreichen Patienten unter ESK+SSRI/SNRI fast 2 Monate früher als unter QTP+SSRI/SNRI (1,81 Monate vs. 3,68 Monate; HR=1,36 [1,12; 1,66]; p=0,0019).

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte

Auch bei der Analyse der *Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte* zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Esketamin. Nach 8 Wochen haben bereits 53,6 % der Studienteilnehmer unter ESK+SSRI/SNRI vs. 40,6 % der Studienteilnehmer unter QTP+SSRI/SNRI eine Verbesserung um ≥ 10 Punkte erreicht (RR=1,32 [1,12; 1,55]; p=0,0008). Nach 32 Wochen sind es 58,0 % vs. 44,1 % der Studienteilnehmer unter Esketamin bzw. Quetiapin (RR=1,32 [1,14; 1,53]; p=0,0003). Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der MCS des SF-36 um ≥ 10 Punkte ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Esketamin (HR=1,36 [1,14; 1,63]; p=0,0008).

Zusammenfassung Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Esketamin zeigt sowohl zu Woche 8 als auch zu Woche 32 statistisch signifikante Vorteile in der Verbesserung der Lebensqualität. Über den gesamten Therapiezeitraum erreichen mehr Patienten unter Esketamin eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß NVL ein zentrales Ziel einer Depressionsbehandlung und ist bei Patienten mit einer TRD von besonderer Bedeutung, da diese Patienten bislang häufig über mehrere Wochen und Monate, unter Umständen Jahre, nicht erfolgreich behandelt werden konnten.

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

4.4.2.4 Sicherheit

Ergebnisse zur Sicherheit werden aus der Studie ESCAPE-TRD zu Woche 8 und Woche 32 für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Großteil der *Unerwünschten Ereignisse* wird unter der Kategorie *jegliche UE* gefasst. Es treten keine signifikanten Unterschiede bei *schwerwiegenden UE* auf. Nebenwirkungen unter Esketamin treten überwiegend unmittelbar nach der Applikation von Esketamin auf und sind von kurzer Dauer: Die Gesamtrate jeglicher UE lag bei 91,9 % der Studienteilnehmer im Esketamin-Arm und bei 78,0 % der Studienteilnehmer im Quetiapin Arm. Transiente UE traten bei 82,6 % der Studienteilnehmer unter Esketamin und bei 16,4 % der Studienteilnehmer im Quetiapin-Arm auf. Die häufiger auftretenden transienten Ereignisse, wie beispielsweise *Somnolenz, Dissoziation* und *Sedierung,* sind pharmakokinetisch bedingt und treten fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden) am Tag der Anwendung auf (1, 2).

Gesamtrate – Jegliche Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad)

Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamtrate – jegliche UE* werden ergänzend dargestellt.

Bei der Analyse des Endpunktes jegliche UE ergibt sich zu Woche 8 und Woche 32 für das Relative Risiko (RR=1,25 [1,15; 1,36]; p<0,0001 bzw. RR=1,17 [1,10; 1,25]; p<0,0001) ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Esketamin.

Gesamtrate – Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich weder zu Woche 8 noch zu Woche 32 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ESK+SSRI/SNRI und QTP+SSRI/SNRI für die *Gesamtrate – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*.

Gesamtrate – UE, die zum Therapieabbruch führen

Bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate – UE, die zum Therapieabbruch* führen, zeigen sich zu Woche 8 im Esketaminarm 8 Ereignisse (2,4 %) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (9,2 %). Entsprechend zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin (RR=0,26 [0,12; 0,56]; p=0,0005). Auch zu Woche 32 ist der Unterschied zugunsten von Esketamin signifikant: Es zeigen sich im Behandlungsarm mit Esketamin 14 Ereignisse (4,2 %) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (11,0 %) (RR=0,38 [0,21; 0,69]; p=0,0015). Das bedeutet, dass über den gesamten Studienzeitraum ca. 2,5 Mal mehr Studienteilnehmer im Quetiapin Arm als im Esketamin Arm die Therapie aufgrund von UE abbrechen.

Spezifische Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT

Bei den *Unerwünschten Ereignisse nach MedDRA SOC und PT* zeigen sich in der Kategorie der *jeglichen unerwünschten Ereignisse* statistisch signifikante Vor- und Nachteile in den Relativen Risiken. Bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* ergeben sich keine statistisch signifikanten Vor- bzw. Nachteile. Bei *UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin im *SOC Erkrankungen des Nervensystems.*

PT Blutdruck erhöht

Im *PT Blutdruck erhöht* zeigen sich bei *jeglichen UE* signifikante Unterschiede zuungunsten von Esketamin zu Woche 8 (RR=8,04 [2,43; 26,58]; p=0,0006) und zu Woche 32 (RR=7,02 [2,48; 19,82]; p=0,0002). Ein erhöhter Blutdruck als jegliche UE betraf zu Woche 8 bzw. zu Woche 32 jeweils 7,2 % bzw. 7,4 % der Esketamin-behandelten und 0,9 % bzw. 1,2 % der Quetiapin-behandelten Patienten.

Klinische Einordnung

Esketamin hat sympathomimetische Eigenschaften und kann daher nach Aufnahme ins Blut zu einer Erhöhung des Blutdrucks sowie einem Herzfrequenzanstieg führen (95). Die Ausprägung dieses Effektes ist bei nasalem Esketamin gekoppelt an die Plasmakonzentration sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die nasale Applikation. Daher tritt dieser fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten nach Applikation, Rückbildung innerhalb von 1,5 Stunden)

am Tag der Anwendung auf. Die mittlere maximale Erhöhung des Blutdrucks nach Anwendung lag in der TRANSFORM-2 Zulassungsstudie unter Esketamin in Kombination mit einem Antidepressivum bei 11,6 mmHg systolisch und 8,1 mmHG diastolisch bzw. unter Antidepressivum plus Placebo bei 5,0 mmHG systolisch und 4,5 mmHg diastolisch (1). Dieses Sicherheitsprofil wird durch die Langzeitsicherheitsstudie TRD3004 bestätigt (96). Der Effekt ist dosisabhängig und die Größenordnung ist auch in anderen Esketamin- Studien ähnlich (1, 97), wie sich ebenso in der umfassenden Auswertung des kardiovaskulären Sicherheitsprofils von intranasalem Esketamin über 6 Studien mit insgesamt 1708 mit Esketamin behandelten Patienten zeigte (97).

Da die Blutdruckänderungen patientenindividuell auftreten können, werden in der Fachinformation sowie durch den mit der europäischen Zulassungsbehörde abgestimmten Risk Management Plan klare Vorgaben zum erlaubten Ausgangsblutdruck sowie dem Management kardial vorerkrankter Patienten gemacht (12). Bei vorbestehender behandlungsbedürftiger Hypertonie ist diese medikamentös einzustellen.

Die in der Studie Escape-TRD beobachteten Nebenwirkungen sind daher aufgrund der sympathomimetischen Wirkung von Esketamin hinsichtlich der gemessenen Blutdruckwerte innerhalb des eng umrissenen Zeitfensters nach Applikation erwartbar.

Insgesamt ist das transient auftretende Ereignis im PT *Blutdruck erhöht* zwar signifikant zuungunsten von intranasalem Esketamin, in der Praxis unter Einhaltung der in der Fachinformation beschriebenen Vorgaben jedoch als unproblematisch zu werten.

PT Gewicht erhöht

Das *PT Gewicht erhöht* tritt bei *jeglichen UE* unter Quetiapin XR mit 6,0 % zu Woche 8 bzw. 12,5 % zu Woche 32 mit höherer Häufigkeit auf als unter nasalem Esketamin mit Häufigkeiten von 0,3 % zu Woche 8 bzw. 2,7 % zu Woche 32. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin im *PT Gewicht erhöht* zu Woche 8 (RR=0,05 [0,01; 0,37]; p=0,0033) und zu Woche 32 (RR=0,21 [0,11; 0,43]; p<0,0001).

Klinische Einordnung

Quetiapin hat eine hohe Affinität zu histaminergen und α1-adrenergen Rezeptoren. Diese Rezeptoreigenschaften werden in Zusammenhang gebracht mit substanziellen Gewichtzunahmen (98) .

Gewichtszunahmen unter Esketamin treten vernachlässigbar gering bzw. nicht auf und sind dementsprechend auch in der Fachinformation nicht zu finden (12).

SOC Erkrankungen des Nervensystems – UE, die zum Therapieabbruch führen

Bei *UE, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin im *SOC Erkrankungen des Nervensystems* zu Woche 8 (RR=0,20 [0,06; 0,69]; p=0,0103) und zu Woche 32 (RR=0,17 [0,05; 0,56]; p=0,0039). Das bedeutet, dass über den gesamten Studienzeitraum fast 6 Mal mehr Studienteilnehmer im Quetiapin Arm als im Esketamin Arm die Therapie aufgrund von UE der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* abbrechen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Rahmen der *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* zeigen sich nur in der Kategorie der *jeglichen unerwünschten Ereignisse* sowohl statistisch signifikante Vorteile als auch Nachteile für Esketamin in den Relativen Risiken. Bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* ergeben sich keine statistisch signifikanten Vor- bzw. Nachteile.

Sedierung

Im Rahmen der *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Sedierung* zeigt sich zu Woche 8 bzw. Woche 32 in der Kategorie der *jeglichen unerwünschten Ereignisse* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Esketamin (RR=0,62 [0,47; 0,81]; p=0,0004 bzw. RR=0,64 [0,49; 0,82]; p=0,0006). Unter ESK+SSRI/SNRI hatten 6,0 % der Studienteilnehmer eine Sedierung, die sich innerhalb eines Tages auflöste, 1,2 % der Studienteilnehmer hatten eine Sedierung, die länger als einen Tag anhielt. Unter QTP+SSRI/SNRI hatten hingegen nur 1,2 % eine Sedierung, die sich innerhalb eines Tages auflöste, aber 7,7 % der Studienteilnehmer eine Sedierung, die länger als einen Tag anhielt.

Klinische Einordnung

Esketamin hat sedierende Eigenschaften, die zeitlich eng an die Pharmakokinetik bzw. den Verlauf der Plasmakonzentration von Esketamin nach der intranasalen Applikation gekoppelt sind. Die Symptome treten etwa 20 Minuten nach der Applikation von nasalem Esketamin auf, mit einem Peak bei 40 Minuten und verschwinden meist innerhalb von 90 Minuten. (1, 2). Der wesentliche Wirkmechanismus für die Sedierung ist der nichtkompetitive NMDA-R Antagonismus im Zentralnervensystem.

Die sedierenden Eigenschaften von Quetiapin liegen dagegen in der hohen Affinität zu histaminergen und α1-adrenergen Rezeptoren begründet (99). Mit einer Halbwertszeit von ca. zwölf Stunden, der notwendigen täglichen Einnahme und der hiermit verbundenen Plasmakonzentrationen hält die Sedierung bei Quetiapin XR in der Regel deutlich länger an (10).

In der Gruppe der Studienteilnehmer, die mit Quetiapin XR behandelt wurden, trat Sedierung als UE von besonderem Interesse bei 31,6 % bzw. 33,3 % der Studienteilnehmer zu Woche 8 bzw. zu Woche 32 auf. In der Gruppe der Studienteilnehmer, die mit Esketamin behandelt wurden, trat Sedierung hingegen nur bei 19,5 % bzw. 21,3 % der Studienteilnehmer zu Woche 8 bzw. zu Woche 32 auf. Insgesamt ist der signifikante Effekt zugunsten von intranasalem

Esketamin in der Praxis als vorteilhaft zu werten. Sedierungen können Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des Patienten, die Lebensqualität und die Therapietreue haben (99).

Dissoziation

Im Rahmen der *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Dissoziation* zeigt sich zu Woche 8 bzw. Woche 32 in der Kategorie der *jeglichen unerwünschten Ereignisse* ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Esketamin (RR=10,21 [4,48; 23,26]; p<0,0001 bzw. RR=10,22 [4,77; 21,87]; p<0,0001). Dissoziationen unter Esketamin sind transient und innerhalb eines Tages vorbei. Dies wird in der Studie bestätigt, da Dissoziationssymptome typischerweise innerhalb von 90 Minuten nach Applikation abklingen und sich alle als Dissoziation kodierten UE unter Esketamin am gleichen Tag wieder aufgelöst haben.

Klinische Einordnung

Die dissoziative Wirkung mit Wahrnehmungsstörungen und Benommenheit ist bei intranasalem Esketamin zeitlich eng an den Verlauf der Plasmakonzentration von Esketamin nach der Applikation gekoppelt. Sie treten kurz nach der Applikation auf, mit einem Peak bei 40 Minuten und verschwinden meist innerhalb von 90 Minuten (1, 2, 100). Die Wirkung kann individuell sehr verschieden ausgeprägt sein und sich insbesondere bei wiederholter Applikation deutlich abschwächen (1, 2, 101). Dissoziation wird als Safety Concern in den behördlich auferlegten und harmonisierten Risk Management Plänen (RMP) aufgeführt (102, 103).

Insgesamt ist der signifikante Effekt im Rahmen der *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Dissoziation* zuungunsten von intranasalem Esketamin, da dieser nur transient auftritt, als in der Praxis unproblematisch zu werten.

Vermutetes Missbrauchspotenzial

Im Rahmen der *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotenzial* zeigt sich zu Woche 8 bzw. Woche 32 in der Kategorie der *jeglichen unerwünschten Ereignisse* ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Esketamin (RR=2,26 [1,85; 2,75]; p<0,0001 bzw. RR=2,12 [1,77; 2,55]; p<0,0001).

Klinische Einordnung

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von intranasalem Esketamin wurde neben der üblichen Betrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit ein besonderes Augenmerk auf Berichte über den Missbrauch von Ketamin als „Freizeitdroge“ gelegt. Da auch Esketamin eine ZNS-aktive Substanz ist, ist ebenfalls eine Prüfung hinsichtlich eines möglichen Missbrauchspotenzials durch das gültige Guidance-Dokument der FDA vorgesehen (104). Entsprechend der dort definierten Empfehlung wurden in den Studien eine Reihe von möglichen Symptomen nach charakteristischen Schlagworten („preferred terms“ nach MedDRA) erfasst, die im UE von besonderem Interesse – vermutetes Missbrauchspotenzial zusammengefasst werden. Zu diesem sehr breit gefassten UE-Komplex gehören die in 0 dargestellten 49 Symptome.

Neben einigen klar mit Substanzabusus (*Suchtmittelmissbrauchsstörung, Drogenmissbrauch*) oder Entzugsproblematik assoziierten Schlagworten fallen unter diesen UE-Komplex auch die *Dissoziation* oder unspezifische Zustände wie *Schwindelgefühl, Somnolenz* oder *Gefühl der Entspannung*. Letztere sind erwartbar und nachvollziehbar dem Wirkprofil der Substanz zuzuordnen. Bei Betrachtung der Einzelausprägungen zeigt sich, dass das Signal bei diesem UE-Komplex maßgeblich durch die *Dissoziation, Schwindelgefühl und Somnolenz* getrieben wird. Die Ausprägung dieser Symptome ist gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die intranasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach 40 Minuten nach Applikation, Rückbildung innerhalb von 1,5 Stunden) am Tag der Anwendung (1, 2). Die Transienz der UE konnte in der Studie ESCAPE-TRD bestätigt werden.

Die im Vergleich zur missbräuchlichen Anwendung geringere Dosis, die seltenere Anwendung und die fehlende Möglichkeit zur weiteren Dosissteigerung tragen zu einer Minimierung des Missbrauchspotenzials des Nasensprays bei. Darüber hinaus erschwert die in den TRD-Studien durchgeführte Reduktion der Anwendungshäufigkeit von 2x wöchentlich in den ersten 4 Wochen hin zu einer wöchentlichen oder 14-tägigen Frequenz eine typische Suchtentwicklung, bei der tatsächlich mit einer Steigerung von Dosis und Frequenz zu rechnen wäre. Zudem konnten in den Langzeitstudien Sustain-1 und Sustain-2 nach Absetzen und über mehrere Wochen danach keine Hinweise auf Entzugssymptome anhand der PWC-20-Skala ermittelt werden. Somit lässt sich festhalten, dass im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms zu intranasalem Esketamin keine Sucht, keine Abhängigkeit und kein Missbrauch beobachtet wurden.

Weitere Maßnahmen, die ein mögliches Missbrauchspotenzial minimieren, sind der limitierte und kontrollierte Patientenzugang, dadurch dass die Entscheidung zur Verordnung von nasalem Esketamin von einem Psychiater getroffen werden muss und die Anwendung unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen ist (12, 105). Entsprechend der Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde wird der Einsatz von intranasalem Esketamin zur zusätzlichen Risikominimierung durch einen Risk Management Plan geregelt.

Insgesamt ist daher der signifikante Effekt zuungunsten von intranasalem Esketamin aufgrund der transient auftretenden UEs in der Praxis als unproblematisch zu werten und längerfristige mögliche Effekte durch die kontrollierte Verordnung und Anwendung gut steuerbar.

UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität, UE von besonderem Interesse – Zystitis, UE von besonderem Interesse – Beeinträchtigung der Leber

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ESK+SSRI/SNRI und QTP+SSRI/SNRI.

Zusammenfassung Sicherheit

Der Großteil der *Unerwünschten Ereignisse* wird unter der Kategorie *jegliche UE* gefasst. Es treten keine signifikanten Unterschiede bei *schwerwiegenden UE* auf.

Bei den UE, die zum Therapieabbruch führen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Esketamin sowohl zu Woche 8, als auch zu Woche 32. Dieser basiert auf der *SOC Erkrankungen des Nervensystems*, bei der sich in den *UE, die zum Therapieabbruch führen* ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Esketamin zeigt. Dieser Vorteil entspricht einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

Die Ereignisse im Rahmen der *UE von besonderem Interesse* treten in der Kategorie der *jeglichen UE* auf. Wie oben beschrieben sind diese UE von besonderem Interesse medizinisch leicht beherrschbar und können daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen

Die Sicherheitsdaten aus der Studie ESCAPE-TRD sind kongruent mit den Daten aus den bereits zu intranasalem Esketamin durchgeführten Studien TRD3002, TRD3005, TRD3004, SUI3001, SUI3002 und SUI2001, welche bereits im Jahr 2021 im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Esketamin eingereicht wurden (82).

Insgesamt wird Esketamin als ein gut verträgliches, schnell wirkendes Antidepressivum eingestuft. Die häufiger auftretenden transienten Ereignisse, wie beispielsweise *Somnolenz*, *Dissoziation* und *Sedierung* treten pharmakokinetisch bedingt fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden) am Tag der Anwendung auf (1, 2). Die Transienz der Unerwünschten Ereignisse konnte in der Studie ESCAPE-TRD bestätigt werden.

In der Nutzenkategorie Sicherheit ergibt sich aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils in der Gesamtrate der *UE, die zum Therapieabbruch führen* und bei der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* ebenfalls für die *UE, die zum Therapieabbruch führen* ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Esketamin.

4.4.2.5 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden für die Studie ESCAPE-TRD durchgeführt.

In der Subgruppe geographische Region 2 zeigt sich eine signifikante Interaktion bei mehreren Endpunkten. Die Fachinformation von Esketamin enthält in Abschnitt 4.2 bereits eine Information zu „Besonderen Patientengruppen“/“Japanische und chinesische Patienten mit therapieresistenter Major Depression“ (12).

Ansonsten liegen über alle Endpunkte betrachtet nur vereinzelt Belege für eine Interaktion vor. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.4.2.6 Gesamtbewertung

Die randomisierte, offene, aktivkontrollierte, internationale, multizentrische Langzeitstudie ESCAPE-TRD, die auf der Grundlage mehrerer Beratungsgespräche mit dem G-BA konzipiert wurde, zeigt die statistisch signifikanten Vorteile von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI gegenüber einer Augmentation eines bestehenden SSRI/SNRI mit Quetiapin XR. Der Vergleich gegen Quetiapin XR in Form einer Single-Komparator-Studie stellt einen adäquaten und aussagekräftigen Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie dar und ist entsprechend geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

Die Therapie mit intranasalem Esketamin führt bei allen im Rahmen der Leitlinien genannten Therapiezielen zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung der Versorgung. So zeigen sich Vorteile im Erreichen einer Remission, in der Rezidivprophylaxe, der Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusätzlich können Nebenwirkungen bedeutsam vermieden werden.

Aufgrund der nachhaltigen und bislang nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich in den Nutzenkategorie Morbidität und Lebensqualität jeweils ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Hinsichtlich der Nutzenkategorie Sicherheit zeigt sich eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen, worin ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** liegt.

Die Studie ESCAPE-TRD liefert belastbare und über alle Endpunkte konsistente Daten aus einer repräsentativen Stichprobe von 676 Patienten mit einer TRD, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Insgesamt liegt mit der Studie ESCAPE-TRD eine Studie mit **hoher Aussagesicherheit** vor.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit einer TRD ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-148: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. *Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study*. Am J Psychiatry. 2019;176(6):428-438.
2. Janssen Research and Development LLC. *Advisory Committee Briefing Document. Esketamine Nasal Spray for Patients with Treatment-resistant Depression JNJ-54135419 (esketamine)*. 2019 [abgerufen am: 08.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/121377/download
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-172 Esketaminhydrochlorid zur Behandlung der therapieresistenten Depression*. 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-089 Esketaminhydrochlorid zur Behandlung der therapieresistenten Depression*. 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-196*. 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI)*. 2021 [abgerufen am: 09.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI)*. 2021 [abgerufen am: 08.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4982/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_BAnz.pdf.
8. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, Version 3.0*. 2022 [abgerufen am: 15.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Esketamin (D-658/D-659)*. 2021 [abgerufen am: 07.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-660/2021-07-05_Wortprotokoll_Esketamin_D-658_D-659.pdf.
10. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Seroquel Prolong® Retardtabletten. Stand: März 2022*. 2022.
11. Janssen-Cilag Limited. *Clinical Protocol - A Randomized, Open-label, Rater-Blinded, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and*

Tolerability of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Compared With Quetiapine Extended-Release in Adult and Elderly Participants With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder Who are Continuing a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor ESCAPE-TRD -Protocol 54135419TRD3013; Phase 3b AMENDMENT 1. 2020.

12. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung. Stand Dezember 2022*. 2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008*. 2023 [abgerufen am: 08.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf.
14. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-455.
15. Lefebvre C GJ, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies*. In: Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editor.Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 63 (updated February 2022)2022. p. 1-95.
16. Janssen HEMAR EMEA. *Health Technology Assessment Statistical Analysis Plan for Germany - A Randomized, Open-label, Rater-Blinded, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Compared With Quetiapine Extended-Release in Adult and Elderly Participants With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder Who are Continuing a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor - ESCAPE-TRD*. 2022.
17. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022*. 2022 [abgerufen am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.
18. Müller MJ, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. *Moderate and severe depression. Gradations for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*. J Affect Disord. 2000;60(2):137-140.
19. Williams JB, Kobak KA. *Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (SIGMA)*. Br J Psychiatry. 2008;192(1):52-58.
20. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatry. 1979;134:382-389.
21. Weyer G. *Internationale Skalen für Psyiachtrie*. Hogrefe Verlag 2015; 2015. p. 267-276.
22. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und NoradrenalinWiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. Abschlussbericht. Auftrag A05-20A. Version 1.1 Stand: 18.08.2010*. 2010 [abgerufen am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a05-20a_abschlussbericht_snri_bei_patienten_mit_depressionen_v1-1.pdf.
23. Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C. *Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales*. Br J Psychiatry. 1986;148:599-601.

24. Maust D, Cristancho M, Gray L, Rushing S, Tjoa C, Thase ME. *Psychiatric rating scales*. Handb Clin Neurol. 2012;106:227-237.
25. Kearns NP, Cruickshank CA, McGuigan KJ, Riley SA, Shaw SP, Snaith RP. *A comparison of depression rating scales*. Br J Psychiatry. 1982;141:45-49.
26. Maier W, Philipp M. *Comparative analysis of observer depression scales*. Acta Psychiatr Scand. 1985;72(3):239-245.
27. Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T. *Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value*. J Affect Disord. 2002;72(2):177-184.
28. Riedel M, Moller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, et al. *Response and remission criteria in major depression--a validation of current practice*. J Psychiatr Res. 2010;44(15):1063-1068.
29. Keller MB. *Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond*. Jama. 2003;289(23):3152-3160.
30. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. *A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder*. Neuropsychobiology. 2004;50(1):57-64.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Esketamin (Depression, akute Kurzzeitbehandlung, Kombinationstherapie)*. 2021 [abgerufen am: 09.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7781/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin_D-659_TrG.pdf.
32. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905-1917.
33. Thase ME. *Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches*. J Clin Psychiatry. 1990;51 Suppl:51-57; discussion 58-59.
34. Busner J, Targum SD. *The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice*. Psychiatry (Edgmont). 2007;4(7):28-37.
35. Guy W. *Clinical Global Impressions, ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; 1976.
36. Leucht S, Fennema H, Engel RR, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. *What does the MADRS mean? Equipercentile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies*. J Affect Disord. 2017;210:287-293.
37. Jones RM, Patel K, Moscovici M, McMaster R, Glancy G, Simpson AIF. *Adaptation of the Clinical Global Impression for Use in Correctional Settings: The CGI-C*. Front Psychiatry. 2019;10:687.
38. Morrens J, Mathews M, Popova V, Borentain S, Rive B, Gonzalez Martin Moro B, et al. *Use of Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) to Assess Response to Antidepressant Treatment in Patients with Treatment-Resistant Depression*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2022;18:1127-1132.
39. Löwe B. *Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9)*. 2015 [abgerufen am: 08.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.uke.de/dateien/institute/institut-und-poliklinik-f%C3%BCr-psychosomatische-medizin-und-psychotherapie/downloads/gesundheitsfragebogen-phq-9.pdf.

40. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. *Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire*. Jama. 1999;282(18):1737-1744.
41. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure*. J Gen Intern Med. 2001;16(9):606-613.
42. Löwe B, Spitzer RL, Grafe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, et al. *Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses*. J Affect Disord. 2004;78(2):131-140.
43. Löwe B, Kroenke K, Herzog W, Grafe K. *Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9)*. J Affect Disord. 2004;81(1):61-66.
44. Löwe B, Unützer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. *Monitoring Depression Treatment Outcomes With the Patient Health Questionnaire-9*. 2004;42(12):1194-1201.
45. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. *How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective*. Am J Psychiatry. 2006;163(1):148-150.
46. Leon AC, Olfson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. *Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale*. Int J Psychiatry Med. 1997;27(2):93-105.
47. Sheehan KH, Sheehan DV. *Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale*. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23(2):70-83.
48. Coles T, Coon C, DeMuro C, McLeod L, Gnanasakthy A. *Psychometric evaluation of the Sheehan Disability Scale in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:887-895.
49. Kennedy SH. *Beyond Response: Aiming for Quality Remission in Depression*. Adv Ther. 2022;39(Suppl 1):20-28.
50. Sheehan DV, Mancini M, Wang J, Berggren L, Cao H, Duenas HJ, et al. *Assessment of functional outcomes by Sheehan Disability Scale in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus selective serotonin reuptake inhibitors*. Hum Psychopharmacol. 2016;31(1):53-63.
51. Goldstein DJ. *Duloxetine in the treatment of major depressive disorder*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007;3(2):193-209.
52. Lee Y, Rosenblat JD, Lee J, Carmona NE, Subramaniapillai M, Shekotikhina M, et al. *Efficacy of antidepressants on measures of workplace functioning in major depressive disorder: A systematic review*. J Affect Disord. 2018;227:406-415.
53. Weiller E, Weiss C, Watling CP, Edge C, Hobart M, Eriksson H, et al. *Functioning outcomes with adjunctive treatments for major depressive disorder: a systematic review of randomized placebo-controlled studies*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:103-115.
54. McKnight PE, Kashdan TB. *The importance of functional impairment to mental health outcomes: a case for reassessing our goals in depression treatment research*. Clin Psychol Rev. 2009;29(3):243-259.
55. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments*. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540-560.
56. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Abschlussbericht. Auftrag A05-20C Version 1.0. Stand: 09.11.2009*. 2009 [abgerufen am: 02.03.2023].

Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a05-20c_abschlussbericht_bupropion_mirtazapin_und_reboxetin_bei_depressionen.pdf.
57. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Ann Med. 2001;33(5):337-343.
58. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument*. 2019.
59. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L: Valuation: Standard value sets 2023*. 2023 [abgerufen am: 06.03.2023]. Verfügbar unter: https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/.
60. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-674.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab*. 2015.
62. Madan A, Frueh BC, Allen JG, Ellis TE, Rufino KA, Oldham JM, et al. *Psychometric Reevaluation of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Findings From a Prospective, Inpatient Cohort of Severely Mentally Ill Adults*. J Clin Psychiatry. 2016;77(7):e867-873.
63. Mundt JC, Greist JH, Gelenberg AJ, Katzelnick DJ, Jefferson JW, Modell JG. *Feasibility and validation of a computer-automated Columbia-Suicide Severity Rating Scale using interactive voice response technology*. J Psychiatr Res. 2010;44(16):1224-1228.
64. Mundt JC, Greist JH, Jefferson JW, Federico M, Mann JJ, Posner K. *Prediction of suicidal behavior in clinical research by lifetime suicidal ideation and behavior ascertained by the electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale*. J Clin Psychiatry. 2013;74(9):887-893.
65. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. *The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults*. Am J Psychiatry. 2011;168(12):1266-1277.
66. Youngstrom EA, Hameed A, Mitchell MA, Van Meter AR, Freeman AJ, Algorta GP, et al. *Direct comparison of the psychometric properties of multiple interview and patient-rated assessments of suicidal ideation and behavior in an adult psychiatric inpatient sample*. J Clin Psychiatry. 2015;76(12):1676-1682.
67. Hunt SM, McKenna SP. *The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression*. Health Policy. 1992;22(3):307-319.
68. Tuynman-Qua H, de Jonghe F, McKenna SP. *Quality of life in depression scale (QLDS). Development, reliability, validity, responsiveness and application*. Eur Psychiatry. 1997;12(4):199-202.
69. McKenna SP, Hunt SM. *A new measure of quality of life in depression: testing the reliability and construct validity of the QLDS*. Health Policy. 1992;22(3):321-330.
70. Orbai AM, Ogdie A. *Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis*. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(2):265-283.
71. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care. 1993;31(3):247-263.

72. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care. 1992;30(6):473-483.
73. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. *A 12-Item Short-Form Health Survey:construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care*. 1996;34(3):220-233.
74. Maruish M, Maruish M, Kosinski M, Bjorner JB, Gandek B, Turner-Bowker D, et al. *Chapter 14: 2009 Normative Data*. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed) Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab*. 2014 [abgerufen am: 10.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3021/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_TrG.pdf.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab*. 2018.
77. Janssen Research and Development LLC. *Statistical Analysis Plan. A Randomized, Open-Label, Rater-Blinded, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Compared with Quetiapine Extended-Release in Adult and Elderly Participants with Treatment-Resistant Major Depressive Disorder who are Continuing a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor. ESCAPE-TRD*. 2021.
78. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. 2019 [abgerufen am: 06.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html.
79. Janssen-Cilag International NV. *clinicaltrails.gov: A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder (ESCAPE-TRD)*. 2023 [abgerufen am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338321?term=ESCAPE-TRD&cond=Depression&draw=2&rank=1.
80. Janssen-Cilag International NV. *EU-CTR: A Randomized, Open-label, Rater-Blinded, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Compared With Quetiapine Extended-Release in Adult and Elderly Participants With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder Who are Continuing a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor*. 2020 [abgerufen am: 03.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002992-33.
81. Janssen-Cilag International NV. *WHO ICTRP: A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a*

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder ESCAPE-TRD. 2022 [abgerufen am: 08.03.2023]. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338321.

82. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Esketaminhydrochlorid (Spravato®). Modul 4A.*: 2021 [abgerufen am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4489/2021-02-26_Modul4A_Esketamin.pdf.
83. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Esketaminhydrochlorid (Spravato®). Modul 1*. 2021 [abgerufen am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4486/2021-02-26_Modul1_Esketamin.pdf.
84. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Esketamin (therapieresistente Major Depression) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A21-24. Version: 1.0 Stand: 28.05.2021*. 2021 [abgerufen am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4490/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Esketamin_D-658.pdf.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII Esketamin*. 2021 [abgerufen am: 08.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-659/2021-19-09_Geltende-Fassung_Esketamin_D-658.pdf.
86. Janssen-Cilag Limited. *Clinical Study Report Final- A Randomized, Open-label, Rater-Blinded, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Compared With Quetiapine Extended-Release in Adult and Elderly Participants With TreatmentResistant Major Depressive Disorder Who are Continuing a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor - ESCAPE-TRD*. 2023.
87. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte)*. 2023.
88. Sforzini L, Worrell C, Kose M, Anderson IM, Aouizerate B, Arolt V, et al. *A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials*. Mol Psychiatry. 2022;27(3):1286-1299.
89. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte)*. 2023.
90. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit)*. 2023.
91. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, 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).
92. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, 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.
93. Janssen EMEA. *Treatment-emergent Adverse Events in at Least 5% of Subjects by AE duration; Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54135419TRD3013)*. 2023.
94. Janssen-Cilag Limited. *Clinical Protocol - A Randomized, Open-label, Rater-Blinded, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and*

Tolerability of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Compared With Quetiapine Extended-Release in Adult and Elderly Participants With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder Who are Continuing a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor - ESCAPE-TRD - Protocol 54135419TRD3013; Phase 3b. 2020.

95. Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, Jaksch W, Messerer B, Schochl H, et al. *S(+)-ketamine : Current trends in emergency and intensive care medicine*. Wien Klin Wochenschr. 2018;130(9-10):356-366.
96. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, et al. *Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2)*. J Clin Psychiatry. 2020;81(3).
97. Doherty T, Wajs E, Melkote R, Miller J, Singh JB, Weber MA. *Cardiac Safety of Esketamine Nasal Spray in Treatment-Resistant Depression: Results from the Clinical Development Program*. CNS Drugs. 2020;34(3):299-310.
98. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. *H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs*. Neuropsychopharmacology. 2003;28(3):519-526.
99. Citrome LL, McIntyre RS, Manning JS, McIntosh D. *Activating and Sedating Properties of Medications Used for the Treatment of Major Depressive Disorder and Their Effect on Patient Functioning*. J Clin Psychiatry. 2019;80(3).
100. Pereira S, Brennan E, Patel A, Moran M, Wallier J, Liebowitz MR. *Managing dissociative symptoms following the use of esketamine nasal spray: a case report*. Int Clin Psychopharmacol. 2021;36(1):54-57.
101. Williamson D, Turkoz I, Wajs E, Singh JB, Borentain S, Drevets WC. *Adverse Events and Measurement of Dissociation after the First Dose of Esketamine in Patients with TRD*. Int J Neuropsychopharmacol. 2022.
102. EMA. *European Medicine Agency. Summary of Risk Management Plan for SPRAVATO (esketamine nasal spray)*. 2021.
103. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan SPRAVATO (Esketamine Nasal Spray), Version 4.1 (Stand: 14. April 2022)*. 2022.
104. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Assessment of Abuse Potential of Drugs Guidance for Industry*. 2017 [abgerufen am: 08.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/media/116739/download.
105. Swainson J, Klassen LJ, Brennan S, Chokka P, Katzman MA, Tanguay RL, et al. *Non-parenteral Ketamine for Depression: A Practical Discussion on Addiction Potential and Recommendations for Judicious Prescribing*. CNS drugs. 2022;36(3):239-251.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.12.2022	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	**Treffer**
1	esketamine.mp.	541
2	(Sketamin* or S-Ketamin*).mp.	391
3	("(S)-Ketamin*" or "(S)Ketamin*" or "S(+)-Ketamin*" or "S(+)Ketamin*").mp.	390
4	spravato.mp.	5
5	(JNJ-54135419 or JNJ54135419 or JNJ-54135419-AAC or JNJ54135419AAC or JNJ-54135419AAC or JNJ54135419-AAC).mp.	2
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	871
7	(MDD or TRD).ti,ab.	4.828
8	exp depressive disorder, major/ or exp depressive disorder, treatment-resistant/	5.995
9	((depress* or unipolar* or affectiv* or mood*) adj3 disorder*).mp.	26.197
10	(depress* or melanchol* or dysthymi*).mp.	102.077
11	7 or 8 or 9 or 10	104.696
12	6 and 11	347
13	limit 12 to (english or german)	345
14	remove duplicates from 13	**342**

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily to December 16, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.12.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) (15) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (14)	
#	**Suchbegriffe**	**Treffer**
1	esketamine.mp.	589

2	(Sketamin* or S-Ketamin*).mp.	713
3	("(S)-Ketamin*" or "(S)Ketamin*" or "S(+)-Ketamin*" or "S(+)Ketamin*").mp.	713
4	spravato.mp.	31
5	(JNJ-54135419 or JNJ54135419 or JNJ-54135419-AAC or JNJ54135419AAC or JNJ-54135419AAC or JNJ54135419-AAC).mp.	1
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1.212
7	(MDD or TRD).ti,ab.	19.142
8	exp depressive disorder, major/ or exp depressive disorder, treatment-resistant/	38.252
9	((depress* or unipolar* or affectiv* or mood*) adj3 disorder*).mp.	185.531
10	(depress* or melanchol* or dysthymi*).mp.	629.512
11	7 or 8 or 9 or 10	656.784
12	6 and 11	633
13	randomized controlled trial.pt.	582.946
14	controlled clinical trial.pt.	95.137
15	randomi#ed.ab.	699.676
16	placebo.ab.	234.037
17	clinical trials as topic.sh.	200.654
18	randomly.ab.	397.671
19	trial.ti.	275.706
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1.535.381
21	exp animals/ not humans.sh.	5.074.869
22	20 not 21	1.414.830
23	randomized controlled trial.pt.	582.946
24	randomi#ed.mp.	1.036.020
25	placebo*.mp.	256.151
26	23 or 24 or 25	1.110.792
27	12 and 22	168
28	12 and 26	167
29	27 or 28	177
30	limit 29 to (english or german)	175
31	remove duplicates from 30	**173**

Datenbankname	Embase 1974 to 2022 December 16, 2022
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.12.2022
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (14)

#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp esketamine/	1.232
2	Esketamin*.mp.	1.338
3	(Sketamin* or S-Ketamin*).mp.	1.754
4	("(S)-Ketamin*" or "(S)Ketamin*" or "S(+)-Ketamin*" or "S(+)Ketamin*").mp.	1.750
5	spravato.mp.	70
6	(JNJ-54135419 or JNJ54135419 or JNJ-54135419-AAC or JNJ54135419AAC or JNJ-54135419AAC or JNJ54135419-AAC).mp.	2
7	33643-46-8.rn.	1.093
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2.769
9	(MDD or TRD).ti,ab.	28.407
10	exp major depression/ or exp treatment resistant depression/	80.455
11	((depress* or unipolar* or affectiv* or mood*) adj3 disorder*).mp.	175.665
12	(depress* or melanchol* or dysthymi*).mp.	929.803
13	9 or 10 or 11 or 12	971.585
14	8 and 13	1.296
15	random*.tw.	1.867.645
16	placebo*.mp.	506.613
17	double-blind*.tw.	236.389
18	15 or 16 or 17	2.139.566
19	14 and 18	397
20	19 not Medline.cr.	382
21	limit 20 to (english or german)	379
22	remove duplicates from 21	**378**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	**clinicaltrials.gov**
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	19.12.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ESKETAMINE OR S-KETAMINE OR (S)-KETAMINE OR (S)KETAMINE OR S(+)-KETAMINE OR S(+)KETAMINE OR SPRAVATO OR JNJ-54135419 OR JNJ54135419 OR (JNJ 54135419) im Feld [Other Terms]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=ESKETAMINE+OR+S-KETAMINE+OR+ %28S %29-KETAMINE+OR+ %28S %29KETAMINE+OR+S %28 %2B %29-KETAMINE+OR+S %28 %2B %29KETAMINE+OR+SPRAVATO+OR+JNJ-54135419+OR+JNJ54135419+OR+ %28JNJ+54135419 %29&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search
Treffer	**315**

Studienregister	**EU Clinical Trials Register**
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.12.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ESKETAMINE OR "S-KETAMINE" OR "(S)-KETAMINE" OR "(S)KETAMINE" OR "S(+)-KETAMINE" OR "S(+)KETAMINE" OR SPRAVATO OR JNJ-54135419 OR JNJ54135419 OR (JNJ 54135419) [Search Terms]
Treffer	**66**

Studienregister	**WHO ICTRP Search Portal**
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	19.12.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ESKETAMINE OR S-KETAMINE OR S KETAMINE OR Spravato OR JNJ-54135419 OR JNJ54135419 OR JNJ 54135419 [Search Terms]
Treffer	**617 Trials** with 725 records

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Anonymous. *Erratum: efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study (American Journal of Psychiatry (2019) 176: 8 DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172*) American journal of psychiatry. Vol.176(8):669-p, 2019. United States American Psychiatric Association	Publikationstyp
2	Bahr R et al. *Intranasal esketamine (SpravatoTM) for use in treatment-resistant depression in conjunction with an oral antidepressant.* P and t. Vol.44(6):340-375p, 2019. United States Medi Media USA Inc	Publikationstyp
3	Borentain S et al. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale factors in treatment-resistant depression at onset of treatment: Derivation, replication, and change over time during treatment with esketamine.* International Journal of Methods in Psychiatric Research. 31(4):e1927, 2022 Dec.	Patientenpopulation
4	Citrome L et al. *Appraising esketamine nasal spray for the management of treatment-resistant depression in adults: number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed*. Journal of affective disorders. Vol.271, pp.228-238, 2020. Netherlands Elsevier B.V.	Studienpopulation
5	Floden L et al. *Evaluation of Individual Items of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in Adults with Treatment-Resistant Depression Treated with Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant.* CNS Drugs. 36(6):649-658, 2022 06.	Studiendauer
6	Katz EG et al. *Benefit-Risk Assessment of Esketamine Nasal Spray vs. Placebo in Treatment-Resistant Depression.* Clinical Pharmacology & Therapeutics. 109(2):536-546, 2021 02.	Patientenpopulation
7	Morrens J et al. *Use of Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) to Assess Response to Antidepressant Treatment in Patients with Treatment-Resistant Depression.* Neuropsychiatric Disease & Treatment. 18:1127-1132, 2022.	Publikationstyp
8	Ochs-Ross R et al. *Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3.* American journal of geriatric psychiatry. Vol.28(2):121-141p, 2020. Netherlands Elsevier B.V.	Studiendauer
9	Patel S et al. *Spravato for treatment-resistant depression Drug topics.* Vol.163(5):40-p, 2019. United States Advanstar Communications Inc.	Publikationstyp
10	Popova V et al. *Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study.* American Journal of Psychiatry. 176(6):428-438, 2019 06 01.	Studiendauer
11	Popova V et al. *In treatment-resistant depression, adding esketamine nasal spray to an oral antidepressant improved symptoms at 28 days Annals of internal medicine.* Vol.171(6):JC33-p, 2019. United States American College of Physicians	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-149: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-8)
ClinicalTrials.gov	315	314	1
EU-CTR	66	65	1
WHO ICTRP	617	616	1
Summe	998	995	3

Tabelle 4-150: In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	**Studienbezeichnung**	**Referenz der ausgeschlossenen Studien**	**Ausschlussgrund**
Clinical Trials.GOV			
1	NCT05643066 / K2021-12-067	Fujian Provincial Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Esketamine-propofol Versus Propofol for Flexible Bronchoscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05643066	Patientenpopulation
2	NCT05571176 / EBrinck 2021-006011-28	Elina Brinck. 2022. ClinicalTrialsGOV: KetaMoHydBup: Pharmacokinetic Interaction of S-ketamine, Morphine, Hydromorphone and Buprenorphine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05571176	Patientenpopulation
3	NCT05603975 / 20223357006	Shenzhen Second People's Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Analgesic Effect of Esketamine in DCSB in Adultscontrolled Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05603975	Patientenpopulation

4	NCT05506787 / 2021NZKY-062-01	Jinling Hospital Affiliated to c University. 2022. ClinicalTrialsGOV: The Effects of Intraoperative Esketamine on Postoperative Pain and Mood in Patients With Inflammatory Bowel Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05506787	Patientenpopulation
5	NCT05554627 / KEP-002-20S	VA Office of Research and Development. 2022. ClinicalTrialsGOV: VA Aripiprazole vs Esketamine for Treatment Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05554627	Studienstatus
6	NCT05458453 / Esketamine and thoracoscopic	The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. ClinicalTrialsGOV: An Exploratory Study of Esketamine in Patients After Thoracoscopic Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05458453	Patientenpopulation
7	NCT05466708 / 2021120884Esketamine	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Efficacy and Safety of Esketamine Combined With Dexmedetomidine for Sedation Iof Mechanically Ventilated Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05466708	Patientenpopulation
8	NCT05414006 / S-ketamine and CS hyperalgesia	The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Effect of S-ketamine in Cesarean Section Combined Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414006	Patientenpopulation
9	NCT05464979 / ZJC202203	Wuhan Union Hospital, China. 2022. ClinicalTrialsGOV: Esketamine Induction Intubation in ICU Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05464979	Patientenpopulation
10	NCT05450432 / 2022P000972	Massachusetts General Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Long-Term Maintenance With Ketamine and Esketamine for Reduction of Suicide in High-Risk Patients With Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05450432	Patientenpopulation
11	NCT05299866 / YXLL-KY-2021(071)	Qianfoshan Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: The Effect of S-ketamine Combined With Sufentanil for Postoperative PCIA in Patients Following Cesarean Section. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05299866	Patientenpopulation
12	NCT05304559 / YShuang	Yangzhou University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Effects of S-ketamine and Continuous Iliac Fascia Space Block on Perioperative Neurological Cognitive Impairment and Postoperative Rehabilitation in Elderly Patients With Hip Fracture. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05304559	Patientenpopulation
13	NCT05321160 / EA and esketamine	Eye & ENT Hospital of Fudan University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Comparison of Esketamine and Sevoflurane on Emergence Agitation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05321160	Patientenpopulation

14	NCT05289050 / YXLL-KY-2021(077)	Ling Dong. 2022. ClinicalTrialsGOV: Analgesic Effect of Intraoperative Intravenous S-Ketamine During Total Knee Arthroplasty Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05289050	Patientenpopulation
15	NCT05289440 / Zhumin	Anqing Municipal Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Esketamine Administration on Recovery Quality After Radical Mastectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05289440	Patientenpopulation
16	NCT05323019 / HREBA-CTC-22-0015	Zylorion Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: Repeated Intranasal Esketamine Plus Almond Therapy in Patients With Treatment Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05323019	Intervention
17	NCT05268497 / CR109113 NATRD1001	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: A Study to Assess Feasibility of Using Clinician-directed and Digital Application Supported Cognitive Behavior Therapy (CBT) in Conjunction With Esketamine in Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05268497	Studientyp
18	NCT05283408 / Xuwen521	Anqing Municipal Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: The Clinical Study of Dexmedetomidine and Esketamine Combined Infusion Undergoing Modified Radical Mastectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05283408	Patientenpopulation
19	NCT05242081 / 2021-SR-480	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Study on Opioid-free Anesthesia Protocol With S-ketamine and Propofol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05242081	Patientenpopulation
20	NCT05242692 / ATHGuangzhou	Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University. 2022. ClinicalTrialsGOV: The Effects of Subanesthetic S-ketamine on Postoperative Delirium and Cognitive Function in the Elderly Undergoing Non-cardiac Thoracic Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05242692	Patientenpopulation
21	NCT05341375 / 201450450	The First Hospital of Qinhuangdao. 2022. ClinicalTrialsGOV: Effects of Thoracic Paravertebral Block Combined With S-ketamine on Postoperative Pain and Cognitive Function After Thoracoscopic Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05341375	Patientenpopulation
22	NCT05416073 / pain during TACE-HAIC	The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Effect of Esketamine on Abdominal Pain During TACE-HAIC in Patients With Hepatocellular Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05416073	Patientenpopulation
23	NCT05212571 / NL77785.078.21 2021-000640-21 MEC-2021-0426	Erasmus Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: Long-term Pain Modulation by Intravenous Esketamine in CRPS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05212571	Patientenpopulation

24	NCT05180318 / WJ-2020-01	Wuhan Union Hospital, China. 2022. ClinicalTrialsGOV: Prophylactic Effects of Esketamine in Surgical Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05180318	Patientenpopulation
25	NCT05160493 / 20211206	Beijing Tiantan Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: The Effect of Esketamine Combined With Pregabalin on Chronic Postsurgical Pain in Patients After Craniotomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05160493	Patientenpopulation
26	NCT05095857 / H-21056972	Rigshospitalet, Denmark. 2022. ClinicalTrialsGOV: The Anesthetic Ketamine as Treatment for Patients With Severe Acute Brain Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05095857	Patientenpopulation
27	NCT05229913 / JMYang 2019-ZJ-930	Qinghai University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Effects of Esketamine on Postpartum Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05229913	Patientenpopulation
28	NCT05060068 / YX2021-070(F1)	The Second Hospital of Anhui Medical University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Effect of Intravenous S-ketamine on Opioid Consumption. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060068	Patientenpopulation
29	NCT05582135 / XuanhanCo	Xuanhan County People's Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Postoperative Analgesic Effect of Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05582135	Patientenpopulation
30	NCT05155969 / 10110815	Anshi Wu. 2021. ClinicalTrialsGOV: Intravenous Esketamine on Prevention of Postoperative Depression in Patients Undergoing Cardiac Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155969	Patientenpopulation
31	NCT05096468 / Z1911000066190673	Beijing Tiantan Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Esketamine Combined With Pregabalin on Acute Postoperative Pain in Patients Undergoing Resection of Spinal Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05096468	Patientenpopulation
32	NCT05132595 / GWang020	Tianjin Medical University General Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Esketamine vs. Ketorolac for Prevention of Postoperative Pain and Cognitive Dysfunction After Total Knee Arthroplasty. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05132595	Patientenpopulation
33	NCT05016128 / 2021-0442	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2021. ClinicalTrialsGOV: Intraoperative S-ketamine to Prevent Postoperative Hyperalgesia in Patients Undergoing Video-assisted Thoracic Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05016128	Patientenpopulation
34	NCT05011214 / esketamine	Eye & ENT Hospital of Fudan University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Comparison of Sedation by Esketamine and Sevoflurane. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05011214	Patientenpopulation

35	NCT04964219 / 2021-272	Peking University First Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Analgesic Effects of Low-dose S-ketamine in Major Spine Fusion Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04964219	Patientenpopulation
36	NCT04873479 / ASLAT20210430	Tianjin Nankai Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: Effect of S-ketamine Anesthetic on Inflammatory Response in Septic Patients Undergoing Abdominal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04873479	Patientenpopulation
37	NCT04837170 / SAFE-SK-A	Chinese PLA General Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: Safety and Efficacy Evaluation of S (+) - Ketamine in Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04837170	Patientenpopulation
38	NCT04834427 / SAFE-SK-C	Chinese PLA General Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: Safety and Efficacy Evaluation of S (+) - Ketamine in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04834427	Patientenpopulation
39	NCT04843982 / YSY202001	Wuhan Union Hospital, China. 2021. ClinicalTrialsGOV: Immunoinflammatory Regulation of Esketamine in Septic Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04843982	Patientenpopulation
40	NCT04860661 / EKET	Ailin Luo. 2022. ClinicalTrialsGOV: Esketamine on Postpartum Depression in Cesarean Section Women. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860661	Patientenpopulation
41	NCT04791059 / 2020-465	Peking University First Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Low-dose S-ketamine and Dexmedetomidine in Combination With Opioids for Postoperative Analgesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04791059	Patientenpopulation
42	NCT04843462 / 2467/2020	Lukas Pezawas. 2022. ClinicalTrialsGOV: Add-on Therapy With Edupression.Com(r) on Therapy Resistant Depressive Patients Treated With Nasal Esketamine Spray. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04843462	Studienstatus
43	NCT04745286 / 20210106	Beijing Tiantan Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: Effects of Small-dose S-ketamine on Anesthesia-induced Atelectasis in Anesthetized Patients Accessed by Pulmonary Ultrasound. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745286	Patientenpopulation
44	NCT04829318 / CR108992 2020-004291-18 54135419TRD4010	Janssen-Cilag Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: A Long-Term Extension Study for Participants With Treatment-resistant Major Depressive Disorder Who Are Continuing Esketamine Nasal Spray Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04829318	Studientyp
45	NCT04847245 / Esketamine20210221	Peking University. 2021. ClinicalTrialsGOV: Esketamine Adjuvant Therapy for Patients With Chronic Visceral Pain Comorbid Major Depressive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847245	Patientenpopulation

46	NCT04777110 / ESK-ECT20210222	First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2021. ClinicalTrialsGOV: The Effectiveness and Safety of Esketamine in Modified Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04777110	Intervention
47	NCT04850937 / ES	Yangzhou University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Effect of Low-dose Esketamine on Postoperative Depression in Patients With Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04850937	Patientenpopulation
48	NCT04657107 / BeijingOGH	Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital. 2020. ClinicalTrialsGOV: The Efficacy and Safety of S-ketamine in Elective Cesarean Section. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657107	Patientenpopulation
49	NCT04698434 / Y015	Yangzhou University. 2022. ClinicalTrialsGOV: The Best Dose of Esketamine for Day Surgery of Pediatric Circumcision Pediatric Circumcision. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04698434	Patientenpopulation
50	NCT04856124 / #1262	Psych Atlanta. 2021. ClinicalTrialsGOV: Intranasal Esketamine to Maintain the Antidepressant Response to IV Racemic Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856124	Studientyp
51	NCT04643132 / GWang011	Tianjin Medical University General Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: S-ketamine Prevents Postoperative Pain and Cognitive Dysfunction After Tibial Fracture. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04643132	Patientenpopulation
52	NCT04938713 / KESK-FIQ	Centre Hospitalier Universitaire de Charleroi. 2021. ClinicalTrialsGOV: Comparison of Ketamine and Esketamine in Patients Suffering From Fibromyalgia Syndrome.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04938713	Patientenpopulation
53	NCT04691076 / TYang001	Tianjin Union Medical Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: Effect of Low-dose Esketamine Combined With Target-controlled Infusion of Propofol for Painless Gastrointestinal Endoscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04691076	Patientenpopulation
54	NCT04682782 / 2020-516	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2020. ClinicalTrialsGOV: Intraoperative Small-dose Esketamine Infusion for Pain Control in Burn Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682782	Patientenpopulation
55	NCT04924257 / 1417/2020	Medical University Innsbruck. 2022. ClinicalTrialsGOV: ECT vs. Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04924257	Studienstatus
56	NCT04599855 / CR108741 54135419TRD4005	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: A Study of Esketamine Nasal Spray, Administered as Monotherapy, in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04599855	Intervention

57	NCT04664530 / 2020-1035	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2020. ClinicalTrialsGOV: The Study on the Esketamine in the Treatment of Postherpetic Neuralgia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04664530	Patientenpopulation
58	NCT05122338 / GWang021	Tianjin Medical University General Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: Effect of Transversus Abdominis Plane Block With Compound Lidocaine and Esketamine on Pain After Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122338	Patientenpopulation
59	NCT04597320 / PKUSSIRB-202056103	Peking University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Esketamine Sedation and Fentanyl Sedation in Pediatric Dental Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04597320	Patientenpopulation
60	NCT04666623 / ch20Benitez2	University Hospital, Basel, Switzerland. 2022. ClinicalTrialsGOV: Compare the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Chronic Opioid Refractory Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666623	Patientenpopulation
61	NCT04548973 / MZK20200831	Women's Hospital School Of Medicine Zhejiang University. 2022. ClinicalTrialsGOV: A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Esketamine for Analgesia During Cesarean Section. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548973	Patientenpopulation
62	NCT04476446 / CR108690 54135419TRD4006	Janssen-Cilag, S.A.. 2022. ClinicalTrialsGOV: An Expanded Access Protocol for Esketamine Treatment in Participants With Treatment Resistant Depression (TRD) Who do Not Have Other Treatment Alternatives. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04476446	Studientyp
63	NCT04414943 / 2019[336]	Peking University First Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Low-dose S-ketamine in Women With Prenatal Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04414943	Patientenpopulation
64	NCT04613869 / 2020-818	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2020. ClinicalTrialsGOV: The Effect of Esketamine on Patients Undergoing Tumor Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613869	Patientenpopulation
65	NCT04436250 / ESKEFIB	Grand Hôpital de Charleroi. 2022. ClinicalTrialsGOV: ESKETamine for FIBromyalgia Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04436250	Patientenpopulation
66	NCT04399070 / West China Hospital Anes	Yan Qiu. 2020. ClinicalTrialsGOV: The Effect of S-ketamine for Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy (ECT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399070	Patientenpopulation
67	NCT04425473 / Z191100006619067	Beijing Tiantan Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Esketamine and Perioperative Depressive Symptoms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425473	Patientenpopulation

68	NCT04282746 / CR108751 54135419EDI1002 2019-004129-25	Janssen Research & Development, LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: A Study of Sublingually Administered (S)-Ketamine Oral Solution in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282746	Intervention
69	NCT04553536 / ZGuo20200826	Second Hospital of Shanxi Medical University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Cardiovascular Protection Conservative Effects of Esketamine Versus μ-opioid Receptor Agonists in General Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553536	Patientenpopulation
70	NCT05602428 / ChangzhouTCMH	Changzhou Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine. 2022. ClinicalTrialsGOV: Analysis of Clinical Effect of Subanesthetic Dose of Esketamine Combined With Hip Capsule Peripheral Nerve Block in Elderly Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05602428	Patientenpopulation
71	NCT04303325 / 20200225	China Medical University, China. 2021. ClinicalTrialsGOV: Effect of Esketamine on Postoperative Depression?Gut Microbiota?Bispectral Index Data of Depression Patients Undergoing Breast Cancer Operation (ESPOD-BI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303325	Patientenpopulation
72	NCT05635955 / MCHH_001	Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province. 2022. ClinicalTrialsGOV: Remimazolam Versus Propofol for Painless Abortion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05635955	Patientenpopulation
73	NCT03927378 / 2018[224]	Peking University First Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Low-dose S-Ketamine and Postpartum Depression in Parturients With Prenatal Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927378	Patientenpopulation
74	NCT03965871 / 03KET2018	Celon Pharma SA. 2021. ClinicalTrialsGOV: Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Treatment-resistant Bipolar Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965871	Intervention
75	NCT03965858 / 02KET2018	Celon Pharma SA. 2020. ClinicalTrialsGOV: Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965858	Intervention
76	NCT03852160 / CR108567 2018-001890-26 54135419TRD3011	Janssen-Cilag International NV. 2019. ClinicalTrialsGOV: A Study of Esketamine Nasal Spray Plus a New Standard-of-care Oral Antidepressant or Placebo Nasal Spray Plus a New Standard-of-care Oral Antidepressant in Adult and Elderly Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852160	Studienstatus

77	NCT05655754 / BMF22114	Medical University of Vienna. 2022. ClinicalTrialsGOV: Comparison of Esketamine/Propofol and Methohexital Anesthesia for ECT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05655754	Patientenpopulation
78	NCT03829579 / CR108572 54135419TRD3012	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: Pre-Approval Access to Esketamine Nasal Spray for the Treatment of Treatment-Resistant Depression (TRD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829579	Studientyp
79	NCT03407872 / 01KET2017	Celon Pharma SA. 2018. ClinicalTrialsGOV: Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407872	Patientenpopulation
80	NCT03298906 / CR108377 54135419TRD1020 2017-003174-14	Janssen Research & Development, LLC. 2017. ClinicalTrialsGOV: A Study to Assess the Effect of Ticlopidine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298906	Patientenpopulation
81	NCT03231683 / EC 200801014	KK Women's and Children's Hospital. 2017. ClinicalTrialsGOV: Use of S+Ketamine During Target-Controlled Intravenous Anaesthesia After Abdominal Hysterectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03231683	Patientenpopulation
82	NCT05092152 / PROMINA	Federal University of São Paulo. 2021. ClinicalTrialsGOV: Propofol Versus Esketamine for Rapid Sequence Intubation in Critically Ill Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05092152	Patientenpopulation
83	NCT05497492 / lumen208	Beijing Friendship Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Comparison of the Effects of Esketamine, Sufentanil, or Lidocaine on Tussis Reflection During Upper Gastroscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05497492	Patientenpopulation
84	NCT03421275 / FK_0001	Anna Meuronen, MD. 2020. ClinicalTrialsGOV: Intranasal Esketamine and Fentanyl for Pain in Minor Trauma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421275	Patientenpopulation
85	NCT03808259 / CR108553 2018-003435-30 54135419EDI1001	Janssen Research & Development, LLC. 2019. ClinicalTrialsGOV: A Study to Investigate the Different Modes of (S) Ketamine Administration in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808259	Patientenpopulation
86	NCT03097133 / CR108285 2016-003992-23 54135419SUI3002	Janssen Research & Development, LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097133	Patientenpopulation

87	NCT04760652 / 2000029473 1265736169	Yale University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Cognitive Behavioral Therapy Following Esketamine for Major Depression and Suicidal Ideation for Relapse Prevention. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04760652	Patientenpopulation
88	NCT02857777 / CR108213 54135419TRD1018	Janssen Research & Development, LLC. 2017. ClinicalTrialsGOV: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Elderly Japanese, and Healthy Younger Adult Japanese Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857777	Patientenpopulation
89	NCT03039192 / CR108284 2016-003990-17 54135419SUI3001	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039192	Patientenpopulation
90	NCT02782104 / CR108149 54135419TRD3008 2015-003578-34	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: A Long-term Safety Study of Esketamine Nasal Spray in Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782104	Studientyp
91	NCT02846519 / CR108128 ESKETINTRD1008	Janssen Research & Development, LLC. 2019. ClinicalTrialsGOV: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Han Chinese, Korean, Japanese, and Caucasian Participants and the Effects of Rifampin on the Pharmacokinetics of Intranasally Administered Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846519	Patientenpopulation
92	NCT04587778 / v1.7_21.02.2020	Medical University of Vienna. 2020. ClinicalTrialsGOV: Imaging Neural Correlates of Ketamine Using PET/MR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04587778	Patientenpopulation
93	NCT02674295 / CR108107 54135419TRD1016	Janssen Research & Development, LLC. 2016. ClinicalTrialsGOV: A Mass Balance Study With a Microtracer Dose of 14C-esketamine in Healthy Male Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674295	Patientenpopulation
94	NCT02918318 / CR108227 54135419TRD2005	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Japanese Participants With Treatment Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918318	Intervention

95	NCT03434041 / CR108418 ESKETINTRD3006	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434041	Studiendauer
96	NCT02919579 / CR108228 2016-002424-86 54135419TRD1019	Janssen Research & Development, LLC. 2019. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Effects of a Single-Dose and Repeat-Administration of Intranasal Esketamine on On-Road Driving in Participants With Major Depressive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919579	Patientenpopulation
97	NCT02611505 / CR108098 ESKETINTRD1011	Janssen Research & Development, LLC. 2017. ClinicalTrialsGOV: A Study to Assess the Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611505	Patientenpopulation
98	NCT02606084 / CR108058 54135419TRD1014	Janssen Research & Development, LLC. 2019. ClinicalTrialsGOV: A Study to Assess the Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606084	Patientenpopulation
99	NCT03185819 / CR108323 2016-004422-42 ESKETINSUI2002	Janssen Research & Development, LLC. 2022. ClinicalTrialsGOV: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses 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 Pediatric Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185819	Intervention
100	NCT02568176 / CR108043 ESKETINTRD1010 2015-002654-13	Janssen Research & Development, LLC. 2017. ClinicalTrialsGOV: Pharmacokinetic Study of Intranasal Esketamine and Its Effects on the Pharmacokinetics of Orally-Administered Midazolam and Bupropion in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568176	Patientenpopulation
101	NCT02543385 / 2008/905/D	KK Women's and Children's Hospital. 2015. ClinicalTrialsGOV: S Ketamine Use in Total Abdominal Hysterectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543385	Patientenpopulation
102	NCT05438758 / HREBA-CTC-22-0066	Zylorion Health. 2022. ClinicalTrialsGOV: Repeated Intranasal Esketamine Plus Almond Therapy in Participants With Treatment Resistant Depressive Disorder - 3 Month Extension Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05438758	Studienstatus

103	NCT02345148 / CR106172 ESKETINTRD1012 2014-003690-42	Janssen Research & Development, LLC. 2017. ClinicalTrialsGOV: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Elderly and and Healthy Younger Adult Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345148	Patientenpopulation
104	NCT05530668 / 8588	University Hospital, Strasbourg, France. 2022. ClinicalTrialsGOV: Tolerance and Potential Synergistic Effect of the Combination of Intranasal Esketamine and Non-selective (MAOI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05530668	Patientenpopulation
105	NCT02397356 / R14066M 2014-000837-22	Tampere University Hospital. 2018. ClinicalTrialsGOV: Inhaled Nebulised S(+)-Ketamine for Postoperative Analgesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397356	Patientenpopulation
106	NCT02343289 / CR106240 ESKETINTRD1009 2014-004055-31	Janssen Research & Development, LLC. 2015. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Absolute Bioavailability of Intranasal and Oral Esketamine and the Effects of Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Intranasal Esketamine in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343289	Patientenpopulation
107	NCT02497287 / CR107148 ESKETINTRD3004 2014-004587-38	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497287	Studientyp
108	NCT02228239 / CR104764 2014-002005-38 ESKETINTRD1006	Janssen Research & Development, LLC. 2014. ClinicalTrialsGOV: Study to Assess the Effects of Esketamine on Safety of On-road Driving in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228239	Patientenpopulation
109	NCT02421913 / CMCampinas	Centro Medico Campinas. 2015. ClinicalTrialsGOV: Efficacy of S(+)-Ketamine Administered as a Continuous Infusion for the Control of Postoperative Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421913	Patientenpopulation
110	NCT02682225 / CR108104 54135419TRD1015	Janssen Research & Development, LLC. 2017. ClinicalTrialsGOV: Crossover Study to Evaluate the Abuse Potential of Intranasal Esketamine Compared to Racemic Intravenous Ketamine in Nondependent, Recreational Drug Users. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682225	Patientenpopulation
111	NCT02133001 / CR103162 ESKETINSUI2001	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Participants Who Are Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133001	Patientenpopulation

112	NCT02493868 / CR107128 ESKETINTRD3003 2014-004586-24	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493868	Vergleichstherapie
113	NCT02094378 / CR103823 ESKETINTRD1005 2014-000468-16	Janssen Research & Development, LLC. 2014. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Effect of Intranasal Esketamine on Cognitive Functioning in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094378	Patientenpopulation
114	NCT02994173 / T281/2016	Turku University Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: Dose-response of Ketamine in Patient Controlled Analgesia in Orthopaedic Surgery Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994173	Patientenpopulation
115	NCT02129088 / CR103806 ESKETINTRD1003 2013-005372-18	Janssen Research & Development, LLC. 2014. ClinicalTrialsGOV: A Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Esketamine in Healthy Elderly and Adult Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129088	Patientenpopulation
116	NCT02422186 / CR107129 ESKETINTRD3005 2014-004588-19	Janssen Research & Development, LLC. 2021. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422186	Studiendauer
117	NCT02737605 / CR106218 2014-004457-14 ESKETINTRD1013	Janssen Research & Development, LLC. 2018. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Effects of Esketamine on Cardiac Repolarization in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737605	Patientenpopulation
118	NCT02060929 / CR102971 ESKETINTRD1004	Janssen Research & Development, LLC. 2014. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Intranasal Esketamine Administered With and Without a Nasal Guide on the Intranasal Device. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060929	Patientenpopulation
119	NCT02418585 / CR107147 ESKETINTRD3002 2014-004585-22	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418585	Studiendauer
120	NCT02417064 / CR107146 ESKETINTRD3001 2014-004584-20	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417064	Intervention

121	NCT01980303 / CR101101 ESKETINTRD1002	Janssen Research & Development, LLC. 2014. ClinicalTrialsGOV: A Study to Assess the Pharmacokinetics of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Japanese and Caucasian Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980303	Patientenpopulation
122	NCT01998958 / CR102968 2013-004005-11 JNJ-54135419 ESKETINTRD2003	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998958	Vergleichstherapie
123	NCT02154334 / CR104359 ESKETINTRD1007 2014-000534-38	Janssen Research & Development, LLC. 2015. ClinicalTrialsGOV: Study to Assess the Effects of Allergic Rhinitis and Co-administration of Mometasone or Oxymetazoline on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154334	Patientenpopulation
124	NCT05515822 / ezmr2022-018	Qiang Fu. 2022. ClinicalTrialsGOV: Use of Oxycodone in Bariatric Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05515822	Patientenpopulation
125	NCT01780259 / CR100942 ESKETINTRD1001 2012-004374-25	Janssen Research & Development, LLC. 2013. ClinicalTrialsGOV: A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780259	Patientenpopulation
126	NCT01640080 / CR100843 ESKETIVTRD2001 2011-005992-17	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Study of the Efficacy of Intravenous Esketamine in Adult Patients With Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640080	Intervention
127	NCT01506921 / 11 MRI-ASL	Lund University. 2012. ClinicalTrialsGOV: Racemic Ketamine Versus S-ketamine With Arterial Spin Labeling (ASL)-MRI in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01506921	Patientenpopulation
128	NCT03915938 / 15-0019	Hospital de Clinicas de Porto Alegre. 2019. ClinicalTrialsGOV: Ketamine's Effect Changes the Cortical Electrophysiological Activity Related to Semantic Affective Dimension of Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915938	Patientenpopulation
129	NCT05320120 / PSY-NIL-0011	Rupert Lanzenberger. 2022. ClinicalTrialsGOV: Investigation of Intranasal Ketamine Related Changes in Attentional Brain Networks With Functional and Structural MRI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05320120	Patientenpopulation
130	NCT01275547 / EKBB28/10	University Hospital, Basel, Switzerland. 2013. ClinicalTrialsGOV: The Analgesic Effect of Combined Treatment With Intranasal S-ketamine and Intranasal Midazolam. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275547	Patientenpopulation

131	NCT01022840 / 180808	Medical University of Graz. 2012. ClinicalTrialsGOV: The Preemptive Analgetic Potency of Low Dose S-Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01022840	Patientenpopulation
132	NCT00847418 / EKBB 351/08, 2009DR1015	University Hospital, Basel, Switzerland. 2010. ClinicalTrialsGOV: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nasally Applied Esketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00847418	Patientenpopulation
133	NCT05210764 / 2022-01-08	Peking University First Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: General Anesthetics-related Changes in Prefrontal EEG During Pediatric Surgical Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05210764	Patientenpopulation
134	NCT00354029 / 2006-001082-41	Asker & Baerum Hospital. 2011. ClinicalTrialsGOV: Effect of Perioperative i.v. Low-dose S(+) Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354029	Patientenpopulation
135	NCT04459377 / 20140929sketamine 2014-004235-39	Dalarna County Council, Sweden. 2022. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Analgesia in Third Molar Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04459377	Patientenpopulation
136	NCT02624401 / LOC-2016	University of Turku. 2017. ClinicalTrialsGOV: The Neural Mechanisms of Anesthesia and Human Consciousness (Part 6). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624401	Patientenpopulation
137	NCT05551910 / Yuting Li	The First Hospital of Jilin University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Comparison of Analgesic and Sedative Effects of Esmketamine and Remifentanil Combined With Propofol Respectively in Septic Shock Patients With Invasive Mechanical Ventilation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05551910	Patientenpopulation
138	NCT04480918 / 202003055	Mark Niciu. 2022. ClinicalTrialsGOV: University of Iowa Interventional Psychiatry Service Patient Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04480918	Studientyp
139	NCT01394757 / P14193ONB 2010-022772-31	Medical University of Vienna. 2013. ClinicalTrialsGOV: Network Dysfunction, Schizophrenia and Pharmacological Magnetic Resonance Imaging (phMRI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01394757	Patientenpopulation
140	NCT00115102 / AO1	University of Aarhus. 2006. ClinicalTrialsGOV: Sensory Examination and Pharmacological Modulation of Oral Hyperexcitability in Patients With Atypical Odontalgia and Matched Healthy Controls. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115102	Patientenpopulation
141	NCT04103892 / CLE100-MDD-201	Clexio Biosciences Ltd.. 2022. ClinicalTrialsGOV: A Study of CLE-100 (Oral Esketamine) in Addition to Standard Antidepressant Drug for Major Depressive Disorder - CLEO Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04103892	Intervention

142	NCT00534586 / 603/01	Technical University of Munich. 2007. ClinicalTrialsGOV: Anesthetics and Auditory, Visceral, and Heat Evoked Potentials. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534586	Patientenpopulation
143	NCT01165294 / CR017368	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.. 2010. ClinicalTrialsGOV: The Effect of Ketamine on Attentiveness. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165294	Patientenpopulation
144	NCT04300621 / CR108774 2019-004428-39 54135419EDI1003	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Study of Different Oral Thin Film (S)-Ketamine Formulations for Sublingual Administration in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300621	Patientenpopulation
145	NCT04757675 / Premedication s-ketamin	Eye & ENT Hospital of Fudan University. 2022. ClinicalTrialsGOV: S-ketamin Premedication in Pediatric EENT Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04757675	Patientenpopulation
146	NCT01250418 / STU00031783	Northwestern University. 2014. ClinicalTrialsGOV: SNAP VS BIS(OAA/S) Scale During a Sedation Regimen With and Without Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250418	Patientenpopulation
147	NCT03609190 / E-31/2008	Psychiatric University Hospital, Zurich. 2019. ClinicalTrialsGOV: A Multimodal Neuroimaging Study of Brain Activation Patterns Under Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609190	Intervention
148	NCT00532662 / 86-02-78-56790	Tehran University of Medical Sciences. 2010. ClinicalTrialsGOV: Postoperative Analgesia by Epidural vs IV Ketamine Concurrent With Caudal Anesthesia in Pediatric Orthopedic Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532662	Patientenpopulation
149	NCT02717052 / 1643/2014 2014-003280-38	Medical University of Vienna. 2018. ClinicalTrialsGOV: Positron Emission Tomography Assessment of Ketamine Binding of the Serotonin Transporter. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717052	Patientenpopulation
150	NCT04854577 / APIC2021150303 2021-002164-43	Algemeen Stedelijk Ziekenhuis. 2021. ClinicalTrialsGOV: Postoperative Opioid-Sparing Effect of a Pecto-Intercostal Fascial Block and Opioid-Free Anesthesia.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04854577	Patientenpopulation
151	NCT01807429 / 390284	Isfahan University of Medical Sciences. 2013. ClinicalTrialsGOV: Is Analgesic Effect of Low Dose Ketamine-midazolam the Same as Morphine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807429	Patientenpopulation
152	NCT02940509 / STUDY00006048	Milton S. Hershey Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: Ketamine and Magnesium in Post-operative Pain Control in Patients Treated With Opioids. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940509	Patientenpopulation

153	NCT02233452 / Methadone plus ketamine	Universidade Federal de Santa Maria. 2014. ClinicalTrialsGOV: Methadone and Ketamine for Neuropathic Pain Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02233452	Patientenpopulation
154	NCT01880593 / GCO 13-0365	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2018. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Plus Lithium in Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880593	Intervention
155	NCT05313659 / postoperative agitation	Jordanian Royal Medical Services. 2022. ClinicalTrialsGOV: Intramuscular Ketamine Effect on Postnasal Surgery Agitation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05313659	Patientenpopulation
156	NCT04621526 / 6434	Zagazig University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Monitored Anesthesia Care: Dexmedetomidine-Ketamine Versus Dexmedetomidine- Propofol For Chronic Subdural Hematoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621526	Patientenpopulation
157	NCT02334059 / STUDY00001623	Milton S. Hershey Medical Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: Effect of Single Dose Ketamine and Magnesium on Postoperative Pain in Patients Undergoing Bariatric Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02334059	Patientenpopulation
158	NCT03756961 / OS-PCC-2017 2017-003830-97	Göteborg University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Effects of an Opioid Free/Sparing Care Pathway for Patients Undergoing Obesity Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756961	Patientenpopulation
159	NCT04704622 / Rasha Abusinna	Ain Shams University. 2021. ClinicalTrialsGOV: Comparison Between Dexmeditomidine, Midazolam and Ketamine as a Sedative to Help Cannula Insertion in Pediatric Patient. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704622	Patientenpopulation
160	NCT05403086 / 21-008459	Charles S. Grob, M.D.. 2022. ClinicalTrialsGOV: Pragmatic Trial of Psilocybin Therapy in Palliative Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05403086	Patientenpopulation
161	NCT00209872 / OMA-AH01 eudraCT # 2005-003595-38	Hvidovre University Hospital. 2007. ClinicalTrialsGOV: Optimal Multimodal Analgesia in Abdominal Hysterectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00209872	Patientenpopulation
162	NCT00209885 / OMA-LC01	Hvidovre University Hospital. 2005. ClinicalTrialsGOV: Optimal Multimodal Analgesia in Laparoscopic Cholecystectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00209885	Patientenpopulation
163	NCT02422290 / #7023	New York State Psychiatric Institute. 2020. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Treatment for Pediatric-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422290	Patientenpopulation

164	NCT04009759 / Akershus university hospital	University Hospital, Akershus. 2021. ClinicalTrialsGOV: Influence of Morphine or Ketamine or Saline Applied During In-hospital Cardiopulmonary Resuscitation on Early Survival. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009759	Patientenpopulation
165	NCT01870219 / Turgut Ozal Medical Center	Inonu University. 2013. ClinicalTrialsGOV: Effects of Sevoflurane and Ketamine on QT in Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870219	Patientenpopulation
166	NCT05577585 / v3 09.02.2022	Medical University of Vienna. 2022. ClinicalTrialsGOV: Ketamine and Stress in OCD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05577585	Patientenpopulation
167	NCT05603104 / 2022-502185-24-00 (EU CT #)	Dr. Inge Winter. 2022. ClinicalTrialsGOV: Intensified Pharmacological Treatment for Schizophrenia, Major Depressive Disorder and Bipolar Depression After a First-time Treatment Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05603104	Patientenpopulation
168	NCT05444777 / 2387-Ane-ERC-12	Aga Khan University. 2022. ClinicalTrialsGOV: The Effect of Low Dose Ketamine on Narcotic Consumption in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05444777	Patientenpopulation
169	NCT04628559 / 2009/137	Karadeniz Technical University. 2020. ClinicalTrialsGOV: Comparison of the Perioperative Effects of Dexmedetomidine and Ketamine Sedation in Septorhinoplasty Operations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04628559	Patientenpopulation
170	NCT03336398 / 7432	New York State Psychiatric Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: Investigation of the NMDA Antagonist Ketamine as a Treatment for Tinnitus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336398	Patientenpopulation
171	NCT04876066 / 1903509572	West Virginia University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Use of Transmucosal Ketamine in Post Stroke Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04876066	Patientenpopulation
172	NCT03735563 / OY062018	University of Oulu. 2020. ClinicalTrialsGOV: Premedication for Less Invasive Surfactant Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735563	Patientenpopulation
173	NCT04032301 / PSYCH-2019-28086	University of Minnesota. 2022. ClinicalTrialsGOV: Repeated Ketamine Infusions for Comorbid PTSD and MDD in Veterans. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032301	Patientenpopulation
174	NCT05422001 / KetMO	University of Aarhus. 2022. ClinicalTrialsGOV: Low-dose KETamine as an Adjunct to MOrphine for Acute Pain in the ED. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05422001	Patientenpopulation

175	NCT04209296 / Pro00040593	Brain and Cognition Discovery Foundation. 2022. ClinicalTrialsGOV: Chart Review of Patients Undergoing Ketamine Infusions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209296	Studientyp
176	NCT02433041 / 2013DR4089	University Hospital, Basel, Switzerland. 2019. ClinicalTrialsGOV: Baden Prevention and Reduction of Incidence of Postoperative Delirium Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433041	Patientenpopulation
177	NCT03018301 / IRB0000871238	Assiut University. 2017. ClinicalTrialsGOV: Intravenous Ketamine and Postoperative Pain Following Cesarean Section.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018301	Patientenpopulation
178	NCT01517828 / UF8736 2011-003216-23	University Hospital, Montpellier. 2014. ClinicalTrialsGOV: Intranasal Midazolam Versus Intranasal Ketamine to Sedate Newborns for Intubation in Delivery Room. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517828	Patientenpopulation
179	NCT04508894 / 146:4/2019	Minia University. 2020. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Versus Dexmedetomidine in Supraclavicular Brachial Plexus Block. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508894	Patientenpopulation
180	NCT05565352 / NKBBN/172-447/2022	Medical University of Gdansk. 2022. ClinicalTrialsGOV: Observation of Ketamine Treatment Safety and Tolerability in Adult Psychiatry Clinic Medical University of Gdansk Inpatients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05565352	Patientenpopulation
181	NCT02094898 / 13-005152	Mayo Clinic. 2017. ClinicalTrialsGOV: Ketamine for Depression and Suicide Risk. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094898	Studientyp
182	NCT05577962 / opioid-free anesthesia	Beijing Friendship Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Opioid Free Anesthesia on the Quality of Early Recovery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05577962	Patientenpopulation
183	NCT05386979 / YXLL-KY-2022(035)	Qianfoshan Hospital. 2022. ClinicalTrialsGOV: Multimodal Analgesic Management of Naborphine Combined With Opioid Free Anesthesia in OSA Patients Undergoing Bariatric Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05386979	Patientenpopulation
184	NCT04119180 / PI03925-2019 424339/2018-8	Universidade Federal de Goias. 2022. ClinicalTrialsGOV: Sedation Versus Protective Stabilization for Pediatric Dental Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119180	Patientenpopulation
185	NCT05586126 / 2020.10.15.03	Jeroen Bosch Ziekenhuis. 2022. ClinicalTrialsGOV: AnaConDa-therapy in COVID-19 Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05586126	Patientenpopulation
186	NCT04906915 / ketamine	First People's Hospital of Chenzhou. 2021. ClinicalTrialsGOV: Effect of Ketamine Assisted Analgesia on Oxygen Supply and Oxygen Consumption in Patients After Cardiac Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04906915	Patientenpopulation

187	NCT03724019 / QuetaminaQOR15	Universidade do Porto. 2022. ClinicalTrialsGOV: Impact of the Use of Ketamine in Laparoscopic Surgery.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724019	Patientenpopulation
188	NCT04706897 / 33362/9/19	Tanta University. 2021. ClinicalTrialsGOV: Opioid Sparing Anaesthesia for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Laparoscopic Gynecological Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706897	Patientenpopulation
189	NCT01558063 / NYSPI 6460 5R01MH093637-03	Columbia University. 2019. ClinicalTrialsGOV: Ketamine in the Treatment of Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558063	Patientenpopulation
190	NCT05097261 / S60859 2017-004698-15	Geert Meyfroidt, MD, PhD. 2022. ClinicalTrialsGOV: Ketamine in Acute Brain Injury Patients.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05097261	Patientenpopulation
191	NCT05615948 / 2022-01-22-MMC	Maimonides Medical Center. 2022. ClinicalTrialsGOV: Oral Aspirin + Ketamine as Adjunct to Oral Antidepressant Therapy for Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05615948	Intervention
192	NCT02782429 / IMIP	Flavia orange. 2016. ClinicalTrialsGOV: The Role of Ketamine in Preventing Cognitive Dysfunctions in Postoperative Period of Cardiac Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782429	Patientenpopulation
193	NCT04260607 / NMCCL.2018.0011	Naval Medical Center Camp Lejeune. 2021. ClinicalTrialsGOV: Initiating Ketamine in Acutely Suicidal Patients in the Emergency Department. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260607	Patientenpopulation
194	NCT02085577 / SM3-RS-2014 2014-000839-16	Rigshospitalet, Denmark. 2017. ClinicalTrialsGOV: The Effect of Intraoperative Ketamine on Opioid Consumption and Pain After Spine Surgery in Opioid-dependent Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085577	Patientenpopulation
195	NCT04877977 / 10000375 000375-M	National Institute of Mental Health (NIMH). 2022. ClinicalTrialsGOV: Long-term Observation of Participants With Mood Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04877977	Patientenpopulation
196	NCT04969523 / S001	Zhongnan Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: Effect of Es-ketamine on Postoperative Delirium Among Old Patients With Lobectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04969523	Patientenpopulation
197	NCT03065335 / 170060 17-M-0060	National Institute of Mental Health (NIMH). 2022. ClinicalTrialsGOV: Neuropharmacologic Imaging and Biomarker Assessments of Response to Acute and Repeated-Dosed Ketamine Infusions in Major Depressive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065335	Intervention

198	NCT05019885 / STUDY-20-01911	Madeline Fields. 2022. ClinicalTrialsGOV: The Efficacy of a Subanesthetic Doses of IV Ketamine in the Treatment Drug Resistant Epilepsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05019885	Patientenpopulation
199	NCT03290963 / 17-000819	William V. Bobo, M.D.. 2018. ClinicalTrialsGOV: Effect of Lithium Versus Placebo in Adults With Treatment-Resistant Depression Who Are Receiving Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290963	Studienstatus
200	NCT02447289 / 041530	Universidade Federal de Goias. 2018. ClinicalTrialsGOV: Midazolam and Ketamine Effect Administered Through the Nose for Sedation of Children for Dental Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447289	Patientenpopulation
201	NCT05074823 / Ketamine 3 doses	Assiut University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Comparing Three Different Doses of Intrathecal Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05074823	Patientenpopulation
202	NCT04712071 / H-46289	Baylor College of Medicine. 2022. ClinicalTrialsGOV: Ketamine in Veterans With Gulf War Illness. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712071	Patientenpopulation
203	NCT02360280 / CLNA-018-14S	VA Office of Research and Development. 2022. ClinicalTrialsGOV: Efficacy of Repeated Ketamine Infusions for Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02360280	Intervention
204	NCT02234011 / 2014P001140	Mclean Hospital. 2017. ClinicalTrialsGOV: A Trial of Intranasal Ketamine for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234011	Patientenpopulation
205	NCT04669665 / SLS-002-201	Seelos Therapeutics, Inc.. 2022. ClinicalTrialsGOV: A Study of SLS-002 (Intranasal Racemic Ketamine) in Adults With Major Depressive Disorder at Imminent Risk of Suicide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669665	Patientenpopulation
206	NCT02442739 / IIT2015-22-IRWIN-KETPREVE 1R21CA197023-01A1	Cedars-Sinai Medical Center. 2018. ClinicalTrialsGOV: Ketamine for Preventing Depression in Patients Undergoing Treatment for Pancreatic or Head and Neck Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442739	Patientenpopulation
207	NCT02836288 / IIT2015-23-IRWIN-KETTREAT	Scott A. Irwin, MD, PhD. 2018. ClinicalTrialsGOV: Study of Oral Ketamine Versus Placebo for Treating Depression in Patients Undergoing Treatment for Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836288	Patientenpopulation
208	NCT03829124 / 201800056A3	Chang Gung Memorial Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: Comparison of Ketamine Combine Propofol vs Propofol Anesthesia in Schizophrenia Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829124	Patientenpopulation

209	NCT05508594 / PDC 01-0205	Cessatech A/S. 2022. ClinicalTrialsGOV: Efficacy and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Intranasally Administered Sufentanil, Ketamine, and CT001. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05508594	Patientenpopulation
210	NCT01524237 / 13882 I4S-EW-HHCC	Eli Lilly and Company. 2013. ClinicalTrialsGOV: A Study of LY2979165 and LY2140023 in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524237	Patientenpopulation
211	NCT02165449 / HS001796 K24MH102743 U01MH110008	University of California, Los Angeles. 2019. ClinicalTrialsGOV: Biomarkers of Fast Acting Therapies in Major Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165449	Studientyp
212	NCT00313378 / CHU63-0004	University Hospital, Clermont-Ferrand. 2013. ClinicalTrialsGOV: Effects of Perioperative Systemic Ketamine on Development of Long-term Neuropathic Pain After Thoracotomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313378	Patientenpopulation
213	NCT02579642 / PRO00044771	University of Alberta. 2021. ClinicalTrialsGOV: Effects of Low-dose Ketamine as an Adjunct to Propofol-based Anesthesia for Electroconvulsive Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579642	Intervention
214	NCT04037085 / STUDY18120046	Grace Lim, MD, MS. 2021. ClinicalTrialsGOV: Ketamine to Improve Recovery After Cesarean Delivery - Part 1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04037085	Patientenpopulation
215	NCT02593643 / 361-2013	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2017. ClinicalTrialsGOV: Effect of Ketamine vs. Active Placebo on Suicidal Ideation in Depressed Inpatients With Major Depressive Disorder or Bipolar Depression.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593643	Patientenpopulation
216	NCT02651792 / ketfol versus pethidine	Assiut University. 2016. ClinicalTrialsGOV: Ketamine- Propofol Versus Pethidine- Propofol in ERCP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651792	Patientenpopulation
217	NCT04751812 / 2020-06178	Region Halland. 2022. ClinicalTrialsGOV: Venous Cannulation Pain to Guide Choice of Anesthetic Method. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04751812	Patientenpopulation
218	NCT04576975 / FMASU M D 108 / 2020	Ain Shams University. 2021. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Infusion vs Dexmedetomidine Infusion in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04576975	Patientenpopulation
219	NCT05311722 / ORehman	Sheikh Zayed Medical College. 2022. ClinicalTrialsGOV: Comparsion of IV Dexmedetomidine, Tramdol and Ketamine for Post Spinal Anesthesia Shivering.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311722	Patientenpopulation

220	NCT01669642 / 201112017	Washington University School of Medicine. 2019. ClinicalTrialsGOV: Study to Find the Dose of Rapidly Administered Ketamine for Brief Painful Procedures in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01669642	Patientenpopulation
221	NCT05410158 / Ketamine analgesic efficacy	Assiut University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Comparative Study of Ketamine Added to Bupivacaine in PECS Block Versus Topical Wound Instillation on Post Operative Analgesia in Modified Radical Mastectomy Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05410158	Patientenpopulation
222	NCT01827020 / Mukadder	Inonu University. 2013. ClinicalTrialsGOV: Effect of Ketamine Addition to Lidocaine in Rhinoplasty. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827020	Patientenpopulation
223	NCT01538745 / C.2011.173	Brooke Army Medical Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: Low Dose Ketamine (LDK) Versus Morphine for Acute Pain Control in the Emergency Department. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538745	Patientenpopulation
224	NCT05522673 / 10000824 000824-M	National Institute of Mental Health (NIMH). 2022. ClinicalTrialsGOV: [11C]-(R)-Rolipram to Measure cAMP Signaling Before and After Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05522673	Intervention
225	NCT04227704 / 201910191	Washington University School of Medicine. 2021. ClinicalTrialsGOV: Ketamine to Prevent PPD After Cesarean. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04227704	Patientenpopulation
226	NCT03462836 / 4-2017-0773	Yonsei University. 2019. ClinicalTrialsGOV: The Effects of Optimizing Post-operative Pain Management With Multi Modal Analgesia on Immune Suppression and Oncologic Outcome in Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462836	Patientenpopulation
227	NCT01260649 / 2010P001672	Massachusetts General Hospital. 2017. ClinicalTrialsGOV: N-methyl-D-aspartate Antagonist (Ketamine) Augmentation of Electroconvulsive Treatment for Severe Major Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260649	Intervention
228	NCT00902395 / UFG SAP 18189	Universidade Federal de Goias. 2015. ClinicalTrialsGOV: Efficacy of Moderate Sedation for Dental Treatment of Young Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902395	Patientenpopulation
229	NCT04562779 / 20-2008	Denver Health and Hospital Authority. 2022. ClinicalTrialsGOV: Inpatient Single Dose Interventions for Alcohol Use Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562779	Patientenpopulation
230	NCT04061941 / BDF180058	The University of Hong Kong. 2021. ClinicalTrialsGOV: Change in Cognitive Function in Stimulant Users. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061941	Patientenpopulation

231	NCT02284204 / MKSevadversos	Universidade Federal de Goias. 2017. ClinicalTrialsGOV: Sevoflurane Associated With Oral Midazolam and Ketamine for Dental Sedation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284204	Patientenpopulation
232	NCT02106325 / 13-00794	NYU Langone Health. 2018. ClinicalTrialsGOV: Ketamine as a Rapidly-Acting Antidepressant in Depressed Emergency Department Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02106325	Patientenpopulation
233	NCT03647579 / 17100208	Assiut University. 2019. ClinicalTrialsGOV: Dexmedetomidine Versus Midazolam Added to Ketamine in Pediatric Patients Undergoing Bone Marrow Aspiration and Biopsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647579	Patientenpopulation
234	NCT02827526 / EH15-268	NorthShore University HealthSystem. 2021. ClinicalTrialsGOV: Methadone and Ketamine for Spinal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827526	Patientenpopulation
235	NCT03962725 / 2019P000260	Beth Israel Deaconess Medical Center. 2020. ClinicalTrialsGOV: Avoiding Neuromuscular Blockers to Reduce Complications. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03962725	Patientenpopulation
236	NCT02720406 / AssuitUniversity	Assiut University. 2019. ClinicalTrialsGOV: Topical Ketamine Analgesia in Children Undergoing Tonsillectomy: a Clinical and Serum Level Assays Study.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720406	Patientenpopulation
237	NCT04095455 / N10-2017	National Cancer Institute, Egypt. 2020. ClinicalTrialsGOV: The Effect Of Ultrasound-guided Modified Pectoral Nerves Block Versus Ketamine Plus Magnesium Infusion On Analgesic Profile In Breast Cancer Surgeries. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095455	Patientenpopulation
238	NCT02462174 / IRB00008718/ NF	Assiut University. 2015. ClinicalTrialsGOV: Topical Ketamine Versus Caudal Ketamine for Postoperative Analgesia in Children Undergoing Inguinal Herniotomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462174	Patientenpopulation
239	NCT01591382 / 2008P001126	Brigham and Women's Hospital. 2017. ClinicalTrialsGOV: Efficacy Study of Ketamine for Postoperative Pain in Opioid Dependent Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591382	Patientenpopulation
240	NCT04473846 / 67/2020/524	University of Jordan. 2020. ClinicalTrialsGOV: Propofol-fentanyl-ketamine (PFK) Combination Versus General Anesthesia Using Propofol and Fentanyl in Patients Undergoing Endoscopic Procedures.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473846	Patientenpopulation
241	NCT02761330 / 201512110	Washington University School of Medicine. 2021. ClinicalTrialsGOV: Cognitive Recovery After Electroconvulsive Therapy and General Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761330	Patientenpopulation

242	NCT02636218 / KTM-3007	Dr. Andrew Baker. 2020. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Infusion in Neurologic Deficit. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636218	Patientenpopulation
243	NCT04028141 / B670201834755	University Hospital, Ghent. 2019. ClinicalTrialsGOV: Evaluation of a New Protocol for Adult Procedural Sedation With Ketamine-propofol in a 1 on 4 Ratio. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028141	Patientenpopulation
244	NCT01627782 / CR100886 KETIVTRD2002	Janssen Research & Development, LLC. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Study of Ketamine in Patients With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01627782	Intervention
245	NCT02514980 / IRB00008718/ ref. no.103	Assiut University. 2017. ClinicalTrialsGOV: Infra-orbital Nerve Block for Post Operative Analgesia in Children Undergoing Cleft Lip Surgery.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514980	Patientenpopulation
246	NCT04955470 / H21-01433	University of British Columbia. 2022. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Infusion for Rapid Reduction of Suicidality in Pediatrics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955470	Patientenpopulation
247	NCT03431285 / IR3-2017-01- 192	Imam Abdulrahman Bin Faisal University. 2018. ClinicalTrialsGOV: Ketamine for Acute Painful Crisis in Sickle Cell Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431285	Patientenpopulation
248	NCT02577250 / 4555-B	Minneapolis Veterans Affairs Medical Center. 2019. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Infusions for PTSD and Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577250	Intervention
249	NCT01955135 / 2010 /145	TC Erciyes University. 2013. ClinicalTrialsGOV: Anesthesia for Retinopathy of Prematurity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955135	Patientenpopulation
250	NCT00833755 / 2008P 000879	Massachusetts General Hospital. 2020. ClinicalTrialsGOV: Effect of Ketamine on Opioid-Induced Hyperalgesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833755	Patientenpopulation
251	NCT04897750 / PDC 01-0206	Cessatech A/S. 2022. ClinicalTrialsGOV: Pharmacokinetic Study of Intranasal CT001 in Children 1-17 Years of Age Undergoing Elective Surgical Procedures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897750	Patientenpopulation
252	NCT04807335 / PDC 01-0204	Cessatech A/S. 2021. ClinicalTrialsGOV: Study of CT001 in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04807335	Patientenpopulation
253	NCT01920555 / RAP-003 271201100006I-0-27100007-1	Massachusetts General Hospital. 2018. ClinicalTrialsGOV: Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ketamine Therapy in Treatment-Resistant Depression (TRD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920555	Intervention
254	NCT04737369 / MMNM01	Medical University of Vienna. 2021. ClinicalTrialsGOV: Multimodal Neuromonitoring. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04737369	Patientenpopulation

255	NCT04939649 / CRFSPN004 2019-003109-92	University of Dublin, Trinity College. 2022. ClinicalTrialsGOV: Ketamine as an Adjunctive Therapy for Major Depression (2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939649	Patientenpopulation
256	NCT02109510 / NISIVATS01	Korea University. 2014. ClinicalTrialsGOV: Comparative Study of Nonintubated Anesthesia Versus Intubated General Anesthesia in Single Port Thoracoscopic Bullectomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109510	Patientenpopulation
257	NCT03753737 / 69HCL18_0509 2018-A02168-47	Hospices Civils de Lyon. 2019. ClinicalTrialsGOV: Personality Disorders and Substance Use Disorders in a Sexual Context in the Man Having Sex With Other Men Population. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753737	Patientenpopulation
258	NCT04667936 / #20-643 -Sed II	Goethe University. 2021. ClinicalTrialsGOV: Evaluation of Sedation in COVID-19 ARDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667936	Patientenpopulation
259	NCT02341963 / ORA#: 14071504	Rush University Medical Center. 2021. ClinicalTrialsGOV: A Pilot Clinical Trial of Oral Ketamine for Acute Pain Management After Amputation Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341963	Patientenpopulation
260	NCT03816592 / GUINOT 2019	Centre Hospitalier Universitaire Dijon. 2019. ClinicalTrialsGOV: Opioid Free Anaesthesia in Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816592	Patientenpopulation
261	NCT01101659 / CR017161	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.. 2014. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Challenge Study With JNJ-40411813. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101659	Patientenpopulation
262	NCT02543983 / 150188 15-M-0188	National Institute of Mental Health (NIMH). 2022. ClinicalTrialsGOV: Neurobiology of Suicide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543983	Patientenpopulation
263	NCT02734602 / 1511016789	Yale University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Imaging SV2A in Mood Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734602	Patientenpopulation
264	NCT03425734 / N19234	Mai Madkour. 2018. ClinicalTrialsGOV: The Effect of Dexmedetomidine on Kidney Perfusion in Paediatric Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425734	Patientenpopulation
265	NCT00749203 / GCO 07-1199 PT074949 IF1554104 A-15236	Dennis Charney. 2018. ClinicalTrialsGOV: Ketamine as a Rapid Treatment for Post-traumatic Stress Disorder (PTSD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749203	Patientenpopulation
266	NCT03788889 / 18-94	Santa Barbara Cottage Hospital. 2019. ClinicalTrialsGOV: Alcohol Withdrawal Syndrome Treated With Adjunctive Phenobarbital or Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03788889	Patientenpopulation

267	NCT05414422 / PCN-101-21	Perception Neuroscience. 2022. ClinicalTrialsGOV: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Assess Safety and Efficacy of PCN-101 in TRD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414422	Intervention
268	NCT02434939 / 2013/HD07/606U	Makerere University. 2016. ClinicalTrialsGOV: Low-dose Ketamine vs Morphine for Vaso-occlusive Crisis in Sicklers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02434939	Patientenpopulation
269	NCT03616262 / VACHS	VA Connecticut Healthcare System. 2018. ClinicalTrialsGOV: "Efficacy of Botulinum Toxin Injection in Reducing Limb Pain in Patients With Complex Regional Pain Syndrome". https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616262	Patientenpopulation
270	NCT01480765 / Reda 007583 2010-024462-21 11/H0703/7	Barts & The London NHS Trust. 2012. ClinicalTrialsGOV: Preventing Pain After Heart Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480765	Patientenpopulation
271	NCT04760249 / CAST-01	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2021. ClinicalTrialsGOV: A Dedicated Sedation Team for Paediatric Procedural Sedation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04760249	Patientenpopulation
272	NCT04365686 / R83	Fayoum University Hospital. 2020. ClinicalTrialsGOV: Smooth Extubation With Ketofol for Induction of General Anesthesia in Laparoscopic Drilling of Polycystic Ovary. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04365686	Patientenpopulation
273	NCT03375671 / H17-00571	David Barbic. 2020. ClinicalTrialsGOV: Rapid Agitation Control With Ketamine in the Emergency Department. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03375671	Patientenpopulation
274	NCT04452383 / Sedation in DISE	Zagazig University. 2021. ClinicalTrialsGOV: f Adding Ketamine to Propofol For Drug-induced Sleep Endoscopy in Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452383	Patientenpopulation
275	NCT04234776 / rampty2805	University of Sao Paulo. 2020. ClinicalTrialsGOV: Intramuscular Ketamine Versus Aripiprazole and Escitalopram in the Treatment of Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234776	Intervention
276	NCT03349216 / 395608	Isfahan University of Medical Sciences. 2017. ClinicalTrialsGOV: Bier's Block Versus Systemic Analgesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349216	Patientenpopulation
277	NCT05444751 / 2020-2478	Hospital for Special Surgery, New York. 2022. ClinicalTrialsGOV: GA + ESP vs. SA + ESP in Lumbar Decompression Surgeries. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05444751	Patientenpopulation

278	NCT02958566 / 825977-4	University of Illinois College of Medicine at Peoria. 2017. ClinicalTrialsGOV: Multimodal Narcotic Limited Perioperative Pain Control With Colorectal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958566	Patientenpopulation
279	NCT03619785 / 17-10102B	Andrew A Herring. 2018. ClinicalTrialsGOV: US-guided SAPB for Rib Fractures in the ED. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619785	Patientenpopulation
280	NCT02299440 / PHRC-N/2013/MA-01 2014-001324-30	Centre Hospitalier Universitaire de Nimes. 2019. ClinicalTrialsGOV: Effects of Ketamine in the Acute Phase of Suicidal Ideation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299440	Patientenpopulation
281	NCT04689217 / N-26 / 2020	Cairo University. 2021. ClinicalTrialsGOV: Intrathecal Nalbuphine is a Comparable Safer Alternative to Fentanyl for Intraoperative Pain Management During Uterine Exteriorization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04689217	Patientenpopulation
282	NCT00137085 / PSI R04-43	Queen's University. 2007. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Versus Fentanyl as an Adjunct to Propofol-Assisted Emergency Department Procedural Sedation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137085	Patientenpopulation
283	NCT04933266 / mTPVB SPPB Ver 2	Chinese University of Hong Kong. 2022. ClinicalTrialsGOV: Subpectoral Plexus Block With Multi-level TPVB for Surgical Anesthesia During Primary Breast Cancer Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04933266	Patientenpopulation
284	NCT05166330 / MS-450-2021	Kasr El Aini Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: Two Ratios of Propofol-ketamine Admixture for Rapid-sequence Induction Anesthesia for Emergency Laparotomy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05166330	Patientenpopulation
285	NCT01339065 / MUK CHS	Makerere University. 2011. ClinicalTrialsGOV: The Effect of Ketamine on Production of Inflammatory Markers in Post Operative Patients in Mulago Hospital. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339065	Patientenpopulation
286	NCT02220400 / KPPOCD	RenJi Hospital. 2014. ClinicalTrialsGOV: Ketamine Prevent POCD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220400	Patientenpopulation
287	NCT02664922 / Anes Tech 11-003514	University of California, Los Angeles. 2020. ClinicalTrialsGOV: Anesthetic Techniques in EP Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664922	Patientenpopulation
288	NCT04941040 / N 56-2016/MD	Kasr El Aini Hospital. 2021. ClinicalTrialsGOV: Opioid Free VS Opioid Anesthesia for Craniotomies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04941040	Patientenpopulation

289	NCT04701866 / DOUGKMT01	Douglas Mental Health University Institute. 2022. ClinicalTrialsGOV: Music as an Intervention to Improve Hemodynamic Tolerability of Ketamine in Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701866	Intervention
290	NCT01945047 / REB2012023	University of Ottawa. 2018. ClinicalTrialsGOV: Action of Ketamine in Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945047	Intervention
291	NCT03933865 / Z-1701	University of California, San Francisco. 2022. ClinicalTrialsGOV: Acute Pain Management in Patients on Opioid Replacement Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933865	Patientenpopulation
292	NCT04159012 / TDCS2019	University of Alberta. 2022. ClinicalTrialsGOV: NESBID: Neuro-Stimulation of the Brain in Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159012	Intervention
293	NCT03149991 / KETBREX001	Massachusetts General Hospital. 2020. ClinicalTrialsGOV: A Study of Brexpiprazole Plus Ketamine in Treatment-Resistant Depression (TRD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149991	Intervention
294	NCT03312894 / TAK-653-2001 2017-002232-16 U1111-1200-8817 17/SC/0606 FAGG/R&D/LFT	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2018. ClinicalTrialsGOV: Efficacy and Safety of TAK-653 in Treatment-Resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312894	Intervention
295	NCT03067103 / JASC1 48547215.0.0000.5076	Universidade Federal de Goias. 2017. ClinicalTrialsGOV: Comparison of Peritonsillar Infiltration of Tramadol Ketamine and Placebo on Pediatric Posttonsillectomy Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067103	Patientenpopulation
296	NCT03249025 / MGD-002-20170705	Hamilton Health Sciences Corporation. 2017. ClinicalTrialsGOV: Lidocaine-Ketamine for Management of Chronic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249025	Patientenpopulation
297	NCT05468840 / 0000001	University of Ottawa. 2022. ClinicalTrialsGOV: Study of IV Ketamine for Emergency Department Treatment of Adolescent Suicidal Ideation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05468840	Patientenpopulation
298	NCT03756129 / CMIJ821X2201	Novartis Pharmaceuticals. 2021. ClinicalTrialsGOV: Proof of Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of MIJ821 in Patients With Treatment-resistant Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756129	Intervention
299	NCT04213833 / 5788-31-12-2019	Zagazig University. 2020. ClinicalTrialsGOV: Effect of Palatable Lidocaine Gel on Gag Reflex for Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213833	Patientenpopulation

300	NCT03367988 / Pro00032413	University of South Florida. 2022. ClinicalTrialsGOV: Opioid Free Anesthesia vs. Opioid Anesthesia Techniques.. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367988	Patientenpopulation
301	NCT04928703 / EBS-B	ERP Biomarker Qualification Consortium. 2022. ClinicalTrialsGOV: Effects of Ketamine on ERP/EEG Measures in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04928703	Patientenpopulation
302	NCT01690988 / 201206071	Washington University School of Medicine. 2018. ClinicalTrialsGOV: The Prevention of Delirium and Complications Associated With Surgical Treatments Multi Center Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690988	Patientenpopulation
303	NCT03954379 / 18-5920	University Health Network, Toronto. 2022. ClinicalTrialsGOV: IPACK Study in Total Knee Arthroplasty Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954379	Patientenpopulation
304	NCT02117401 / 20121101	Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co., Ltd.. 2014. ClinicalTrialsGOV: A Prospective, Multi-center, Randomized Controlled Study of Muscle Relaxation Effect and Safety of Mivacurium Chloride in Pediatric Surgery Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117401	Patientenpopulation
305	NCT00869037 / B2008:123	University of Manitoba. 2011. ClinicalTrialsGOV: Analgesia After Total Knee Arthroplasty. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869037	Patientenpopulation
306	NCT04839666 / 2021-	Universitair Ziekenhuis Brussel. 2021. ClinicalTrialsGOV: Hypersensitivity Reactions to Propofol in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04839666	Patientenpopulation
307	NCT00443404 / phantom pain-UPatras There are no secondary Id	University of Patras. 2011. ClinicalTrialsGOV: Optimized Perioperative Analgesia Reduces the Prevalence and the Intensity of Phantom Pain in Lower Limb Amputation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443404	Patientenpopulation
308	NCT05181527 / AIIMSBBSR/PGThesis/21-22/74	All India Institute of Medical Sciences, Bhubaneswar. 2022. ClinicalTrialsGOV: Repurposing of Dextromethorphan as an Adjunct Therapy in Patients With Major Depressive Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181527	Intervention
309	NCT01677650 / STU00064915	Northwestern University. 2015. ClinicalTrialsGOV: Pharmacogenomics of Methadone in Spine Fusion Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677650	Patientenpopulation
310	NCT04781673 / 2019-508	Brittany Hoyte. 2022. ClinicalTrialsGOV: Ketamine vs Lidocaine in Traumatic Rib Fractures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04781673	Patientenpopulation
311	NCT02225041 / 1R01HD074757-01A1	University of Pennsylvania. 2019. ClinicalTrialsGOV: Sedation Strategy and Cognitive Outcome After Critical Illness in Early Childhood. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225041	Patientenpopulation

312	NCT05327699 / STUDY00003476 R01MH126083-01A1	Emory University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Glutamatergic Adaptation to Stress as a Mechanism for Anhedonia and Treatment Response With Ketamine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05327699	Patientenpopulation
313	NCT05303311 / 8035-7-11-2021	Zagazig University. 2022. ClinicalTrialsGOV: Intrathecal Injection of Pethidine Plus Dexamethasone Versus Bupivacaine Alone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05303311	Patientenpopulation
314	NCT02684019 / TBRI project (code number111A)	Theodor Bilharz Research Institute. 2020. ClinicalTrialsGOV: Goal Directed Propofol Sedation With Magnesium Sulphate Versus Dexmedetomidine for ERCP Procedure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684019	Patientenpopulation
EU-Clinical Trials Register			
315	2014-003280-38 / PSY-NIL-0006	Medical University of Vienna. 0. EU-Clinical Trials Register: Positron Emission Tomography assessment of Ketamine Binding of the Serotonin Transporter and its Relevance for Rapid Antidepressant Response . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003280-38	Patientenpopulation
316	2008-004002-14 / BSIK3016 P08.xxx	TREND. 0. EU-Clinical Trials Register: pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-ketamine in fibromyalgia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004002-14	Patientenpopulation
317	2017-000057-40 / dex_vs_ket	Karolinska University Hospital. 0. EU-Clinical Trials Register: A prospective randomized double-blind study Intranasal dexmedetomidine versus intranasal S-ketamine for children age 1 - 3 years for procedural sedation and analgesia in pediatric emergency departm.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000057-40	Patientenpopulation
318	2015-000550-37 / NL52444.058.15	LUMC. 0. EU-Clinical Trials Register: Effect of Sodium NItroprusside (SNP) on R,S- and S-Ketamine-induced psychotropic side effects, hemodynamic changes and pain relief in healthy volunteers . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000550-37	Patientenpopulation
319	2012-000747-26 / KETTO201200047426	Helsinki Universiy Central Hospital. 0. EU-Clinical Trials Register: Administration of S-Ketamine during spinal surgery to reduce postoperative pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000747-26	Patientenpopulation

320	2008-001642-19 / scolios1	Umeå University. 0. EU-Clinical Trials Register: Perioperative pain management in children and adolscents undergoing scoliosis surgery. Intravenous analgesia with S-Ketamine and Morphine versus epidural analgesia with Fentanyl-Bupivacaine-Epineph.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001642-19	Patientenpopulation
321	2013-001496-21 / LOC-2013	Harry Scheinin. 0. EU-Clinical Trials Register: The Neural Mechanisms of Anesthesia and Human Consciousness . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001496-21	Patientenpopulation
322	2014-004235-39 / 20140929sketamine	Folktandvården, Landstinget Dalarna. 0. EU-Clinical Trials Register: Pain control in surgical intervention. Biomarkers in acute and chronical post operative pain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004235-39	Patientenpopulation
323	2020-004291-18 / 54135419TRD4010	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: Open-label Long-Term Extension Study for Participants With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder Who are Continuing Esketamine Nasal Spray Treatment From Study 54135419TRD3013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004291-18	Studientyp
324	2020-004172-17 / ETES	Medizinische Universität Innsbruck. 0. EU-Clinical Trials Register: Electroconvulsive therapy vs. esketamine nasal spray in treatment-resistant depression: a longitudinal, randomized efficacy comparison pilot study . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004172-17	Studienstatus
325	2018-002669-20 / 03KET2018	Celon Pharma SA. 0. EU-Clinical Trials Register: A multicentre, double-blind, randomised, placebo - controlled phase II study to assess efficacy, safety and pharmacokinetics of inhaled Esketamine in subjects with treatment-resistant bipolar depre.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002669-20	Intervention
326	2018-001963-22 / 02KET2018	Celon Pharma SA. 0. EU-Clinical Trials Register: A multicentre, double-blind, randomised, placebo - controlled phase II study to assess efficacy, safety and pharmacokinetics of inhaled Esketamine in subject with treatment-resistant depression in .... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001963-22	Intervention

327	2010-022772-31 / 20100812v2	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. 0. EU-Clinical Trials Register: Brain Network Dysfunction as a Model for Schizophrenia: Connectivity Alterations using Ketamine and pharmacological Magnetic Resonance Imaging. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022772-31	Patientenpopulation
328	2021-000640-21 / KetCRPS-2	Center for Pain Medicine, Erasmus MC. 0. EU-Clinical Trials Register: Long-term pain modulation by intravenous esketamine in Complex Regional Pain Syndrome: a non-inferiority study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000640-21	Patientenpopulation
329	2014-004586-24 / ESKETINTRD3003	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Active-Controlled Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Treatment-resistant Depression . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004586-24	Vergleichstherapie
330	2015-003578-34 / 54135419TRD3008	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: An Open-label Long-term Extension Safety Study of Intranasal Esketamine in Treatment resistant Depression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003578-34	Studientyp
331	2015-002667-42 / ABR53999	AMC. 0. EU-Clinical Trials Register: Sedation with propofol TCI during ERCP: Is the combination with esketamine more effective and safer than with alfentanil (SPEKA): A randomized controlled multicentre trial . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002667-42	Patientenpopulation
332	2013-004005-11 / ESKETINTRD2003	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: A Double-Blind, Doubly-Randomized, Placebo-Controlled Study of Intranasal Esketamine in an Adaptive Treatment Protocol to Assess Safety and Efficacy in Treatment-Resistant Depression (SYNAPSE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004005-11	Vergleichstherapie

333	2016-004422-42 / ESKETINSUI2002	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: A Double-blind, Randomized, Psychoactive Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (28 mg, 56 mg and 84 mg) of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensiv.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004422-42	Intervention
334	2011-005992-17 / ESKETIVTRD2001	Janssen-Cilag International N.V.. 0. EU-Clinical Trials Register: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Intravenous Esketamine in Adult Subjects with Treatment-Resistant Depression . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005992-17	Intervention
335	2014-004588-19 / ESKETINTRD3005	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Subjects with Tre.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004588-19	Studiendauer
336	2014-004585-22 / ESKETINTRD3002	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult S.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004585-22	Studiendauer
337	2021-005116-64 / 16092021	Aarhus University Hospital, Department of Anesthesiology . 0. EU-Clinical Trials Register: Low-dose ketamine as an adjunct to morphine for acute pain in the ED: a randomized, double-blinded, superiority trial . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005116-64	Patientenpopulation
338	2014-004584-20 / ESKETINTRD3001	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Subj.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004584-20	Intervention

339	2016-003992-23 / 54135419SUI3002	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: 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 Sympto.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003992-23	Patientenpopulation
340	2014-004587-38 / ESKETINTRD3004	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: An Open-label, Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004587-38	Studientyp
341	2008-001787-36 / ANA-07113G	Universitätsklinikum Mannheim, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin. 0. EU-Clinical Trials Register: Verbessert die perioperative Applikation von Esketamin in subanästhetischer Dosierung die postoperative Analgesie?. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001787-36	Patientenpopulation
342	2019-004489-16 / V3_KET_NEG_SYMPT_SCZ	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. 0. EU-Clinical Trials Register: Ketamine for the treatment of depressive and negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized controlled cross-over pilot study.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004489-16	Patientenpopulation
343	2021-003676-13 / 2.1_15052022	Medical University of Vienna. 0. EU-Clinical Trials Register: A prospective randomized, double blind, controlled, safety and non-inferiority study of esketamine plus propofol compared to methohexital anesthesia for electroconvulsive therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003676-13	Intervention
344	2016-003990-17 / 54135419SUI3001	Janssen-Cilag International NV. 0. EU-Clinical Trials Register: 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 Sympto.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003990-17	Patientenpopulation

345	2020-000784-23 / KKS-276	Philipps-Universität Marburg. 0. EU-Clinical Trials Register: The effects of esketamine and treatment expectation in acute major depressive disorder: a pharmacological fMRI-study (Expect) . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000784-23	Patientenpopulation
346	2006-002692-41 / AM-101-AAT-PHA1	Laboratoires Auris SAS. 0. EU-Clinical Trials Register: Safety of AM-101 in Patients with Acute Inner Ear Tinnitus from Noise Trauma: a Dose-Finding Phase I/II Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002692-41	Patientenpopulation
347	2011-005384-24 / AM-101-CL-10-02	Auris Medical AG. 0. EU-Clinical Trials Register: TACTT1. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005384-24	Patientenpopulation
348	2012-001341-41 / EKTKet01	Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie I. 0. EU-Clinical Trials Register: Propofol vs. Ketamin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001341-41	Intervention
349	2018-000142-18 / 1.0	Turku University Hospital . 0. EU-Clinical Trials Register: Feasibility and pharmacodynamics of subcutaneously given combination of dexmedetomidine and ketamine infusion in ALS patients receiving palliative care. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000142-18	Patientenpopulation
350	2017-003830-97 / OS-PCC-2017	Sahlgrenska University Hospital. 0. EU-Clinical Trials Register: Effects of an Opiod Sparing Care Pathway for Patients undergoing Obesity Surgery. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003830-97	Patientenpopulation
351	2017-002167-18 / FK_0001	Anna Meuronen. 0. EU-Clinical Trials Register: INTRANASAALINEN FENTANYYLI JA S-KETAMIINI AKUUTIN KIVUN HOIDOSSA PIENTRAUMAPOTILAILLA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002167-18	Patientenpopulation
352	2018-001601-82 / MR311-3506(AMBU-001)	Mundipharma Pharmaceuticals B.V.. 0. EU-Clinical Trials Register: Open randomized clinical trial to compare pain relief between low-dose methoxyflurane and standard of care for the treatment of patients with trauma pain in emergency medical services in the Nether.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001601-82	Patientenpopulation

353	2013-005588-24 / AM-101-CL-12-03	Auris Medical Inc.. 0. EU-Clinical Trials Register: AM-101 in the Post-Acute Treatment of Peripheral Tinnitus 1 (AMPACT1) - an open-label extension to the TACTT2 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005588-24	Patientenpopulation
354	2006-000767-28 / 20061	Vienna Medical University. 0. EU-Clinical Trials Register: Standardisierte Verlaufsbeobachtung von Patienten mit intrathekalem S(+)-Ketamin. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000767-28	Patientenpopulation
355	2006-002979-40 / 2006.05	LUMC. 0. EU-Clinical Trials Register: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-ketamine in healthy volunteers. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002979-40	Patientenpopulation
356	2019-004812-73 / BP18-1-501	Leiden University . 0. EU-Clinical Trials Register: The influence of pharmacological conditioning with S-ketamine on centralized pain in patients with Fibromyalgia Syndrome . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004812-73	Patientenpopulation
357	2015-003957-16 / ZonMw80-83600-98-3074	University Medical Centre Groningen. 0. EU-Clinical Trials Register: A randomised controlled trial of oral S-ketamine as add-on medication for patients with treatment-resistant major depressive disorder . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003957-16	Intervention
358	2020-000473-25 / ESKEFIB	Grand Hôpital de Charleroi. 0. EU-Clinical Trials Register: ESKETamine for FIBromyalgia treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000473-25	Patientenpopulation
359	2012-001908-38 / 08042012	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie. 0. EU-Clinical Trials Register: The effect of intravenous ketamine on the MAC of sevoflurane - a randomized, placebo controlled, double blinded clinical trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001908-38	Patientenpopulation

360	2019-001621-27 / 201900242	University Medical Center Groningen. 0. EU-Clinical Trials Register: A pilot study on oral s-ketamine for depression and demoralization in patients with advanced cancer receiving palliative care. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001621-27	Patientenpopulation
361	2008-008597-31 /	Malmoe University Hospital. 0. EU-Clinical Trials Register: Comparative study to evaluate the effects of racemic ketamin versus s-ketamine on cerebral blood flow, blood volume and metabolism. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008597-31	Patientenpopulation
362	2009-012658-19 / Protocol_KET-MET_2009	Leiden University Medical Center. 0. EU-Clinical Trials Register: . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012658-19	Patientenpopulation
363	2013-003357-17 / Ketamin_SST01	Prof. Asbjørn Mohr Drewes. 0. EU-Clinical Trials Register: RESET Trial A randomized, double-blinded, single-centre, parallel-group, placebo-controlled, prospective trial of S-ketamine for pain treatment in chronic pancreatitis (RESET trial). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003357-17	Patientenpopulation
364	2013-005114-35 / KETAPLAST201300511435	Helsinki UNiversity Central Hospital. 0. EU-Clinical Trials Register: Administration of S-ketamine for negative pressure wound therapy dressing change associated pain: a randomized, prospective, placebo-controlled cross-over study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005114-35	Patientenpopulation
365	2008-001700-23 / ketapop08	None. 0. EU-Clinical Trials Register: Finding best practice: use of s-ketamine peroperatively and in patient controlled analgesia in the treatment of pain after major abdominal surgery.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001700-23	Patientenpopulation
366	2011-004733-14 / GSKET102011	Medizinische Universität Wien. 0. EU-Clinical Trials Register: Intravenous S-Ketamine as an Analgesic Adjunct to General Anesthesia in chronic opioid-tolerant patient. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004733-14	Patientenpopulation

367	2017-002616-13 / Unknown	Maastricht Universitair Medisch Centrum. 0. EU-Clinical Trials Register: The effect of perioperative intravenous s-ketamine on acute and chronic postoperative craniotomy pain compared to placebo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002616-13	Patientenpopulation
368	2007-003276-19 / 783	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI. 0. EU-Clinical Trials Register: Efficacy and safety of s- Ketamine and Remifentanil for endovenous analgesy in labour pains. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003276-19	Patientenpopulation
369	2009-012586-55 / Protocol_DNIC_2009	Leiden University Medical Center. 0. EU-Clinical Trials Register: Influence of S(+)-ketamine on Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) and offset analgesia (OA) in chronic pain patients (neuropathic pain, complex regional pain syndrome type 1, fibromyalgia) an.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012586-55	Patientenpopulation
370	2008-003693-17 / KetKet_2008	Leiden University Medical Center. 0. EU-Clinical Trials Register: Treatment of Complex Regional Pain Syndrome type I: A randomised, double-blind, placebo-controlled study with multiple rounds of S(+)-ketamine infusions . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003693-17	Patientenpopulation
371	2015-004982-10 / LOC-2016	Harry Scheinin. 0. EU-Clinical Trials Register: The Neural Mechanisms of Anesthesia and Human Consciousness (Part 6) . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004982-10	Patientenpopulation
372	2016-002887-14 / 2.0	University of Turku. 0. EU-Clinical Trials Register: Dose response study of Patient Controlled Analgesia (PCA) of S-ketamine in orthopaedic spine surgery patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002887-14	Patientenpopulation
373	2006-005635-25 / 1395	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI. 0. EU-Clinical Trials Register: Postoperative pain after cesarean section :efficacy of S-ketamine at antihyperalgesic doses.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005635-25	Patientenpopulation

374	2008-005178-10 / AM-101-CL-08-01	Auris Medical AG. 0. EU-Clinical Trials Register: Efficacy of AM 101 in Patients with Acute Inner Ear Tinnitus: A Multi-Centre, Double-Blind, randomised, Placebo-Controlled, Multiple Dose, Group Comparison Phase II Study . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005178-10	Patientenpopulation
375	2012-004099-20 / AM-101-CL-12-02	Auris Medical AG. 0. EU-Clinical Trials Register: Efficacy and Safety of AM-101 in the Treatment of Acute Peripheral Tinnitus 3 (TACTT3). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004099-20	Patientenpopulation
376	2013-001527-39 / AM-101-CL-12-04	Auris Medical AG. 0. EU-Clinical Trials Register: AM-101 in the Post-Acute Treatment of Peripheral Tinnitus 2 (AMPACT2) - an open-label extension to the TACTT3 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001527-39	Patientenpopulation
377	2013-005587-26 / AM-101-CL-12-01	Auris Medical Inc.. 0. EU-Clinical Trials Register: Efficacy and Safety of AM-101 in the Treatment of Acute Peripheral Tinnitus 2 (TACTT2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005587-26	Patientenpopulation
378	2018-002637-37 / NL66693.058.18	Leiden University. 0. EU-Clinical Trials Register: Manipulating NMDA-dependent learning to alter nocebo effects: A pharmacological fMRI study on pain and itch.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002637-37	Patientenpopulation
379	2021-005992-38 / CMIJ821B12201	Novartis Farmacéutica, S.A.. 0. EU-Clinical Trials Register: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of single subcutaneous MIJ821 injection in addition to stan.... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005992-38	Intervention
WHO ICTRP			
380	NCT05635955 / MCHH_001	Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province. 2022. WHO ICTRP: Remimazolam Versus Propofol for Painless Abortion. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05635955	Patientenpopulation
381	NCT05643066 / K2021-12-067	Fujian Provincial Hospital. 2022. WHO ICTRP: Esketamine-propofol Versus Propofol for Flexible Bronchoscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05643066	Patientenpopulation

382	RBR-6kmdtgb	Hospital Universitário Professor Edgard Santos. 2022. WHO ICTRP: Phase II, randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Esketamine as an adjunct to standard care in patients with Obsessive-Compulsive Disorder- OCD. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6kmdtgb	Patientenpopulation
383	NCT05603975 / 20223357006	Shenzhen Second People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: Analgesic Effect of Esketamine in DCSB in Adultscontrolled Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05603975	Patientenpopulation
384	NCT05603104 / 2022-502185-24-00 (EU CT #)	Dr. Inge Winter. 2022. WHO ICTRP: Intensified Pharmacological Treatment for Schizophrenia, Major Depressive Disorder and Bipolar Depression After a First-time Treatment Failure. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05603104	Patientenpopulation
385	NCT05582135 / XuanhanCo	Xuanhan County People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: Postoperative Analgesic Effect of Esketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582135	Patientenpopulation
386	NCT05571176 / 2021-006011-28;EBrinck / 2021-006011-28 EBrinck	Elina Brinck. 2022. WHO ICTRP: KetaMoHydBup: Pharmacokinetic Interaction of S-ketamine, Morphine, Hydromorphone and Buprenorphine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05571176	Patientenpopulation
387	CTRI/2022/09/046000 / NIL	S NIJALINGAPPA MEDICAL COLLEGE AND HSK HOSPITAL. 2022. WHO ICTRP: Comparison of heart rate and blood pressure changes between propofol and ketofol(ketamine and propofol) as sleep inducing agents in patients undergoing keyhole surgeries under general anaesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/09/046000	Patientenpopulation
388	IRCT20160307026950N46	Esfahan University of Medical Sciences. 2022. WHO ICTRP: Comparison of hemodynamic changes caused by induction of anesthesia with Ketamine-Propofol and Etomidate. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160307026950N46	Patientenpopulation
389	NCT05554627 / KEP-002-20S	VA Office of Research and Development. 2022. WHO ICTRP: VA Aripiprazole vs Esketamine for Treatment Resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05554627	Studienstatus

390	NCT05602428 / ChangzhouTCMH	Changzhou Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine. 2022. WHO ICTRP: Analysis of Clinical Effect of Subanesthetic Dose of Esketamine Combined With Hip Capsule Peripheral Nerve Block in Elderly Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05602428	Patientenpopulation
391	NCT05551910 / Yuting Li	The First Hospital of Jilin University. 2022. WHO ICTRP: Comparison of Analgesic and Sedative Effects of Esmketamine and Remifentanil Combined With Propofol Respectively in Septic Shock Patients With Invasive Mechanical Ventilation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05551910	Patientenpopulation
392	NCT05530668 / 8588	University Hospital, Strasbourg, France. 2022. WHO ICTRP: Tolerance and Potential Synergistic Effect of the Combination of Intranasal Esketamine and Non-selective (MAOI). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05530668	Patientenpopulation
393	NCT05515822	Qiang Fu. 2022. WHO ICTRP: Use of Oxycodone in Bariatric Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05515822	Patientenpopulation
394	NCT05508594 / PDC 01-0205	Cessatech A/S. 2022. WHO ICTRP: Efficacy and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Intranasally Administered Sufentanil, Ketamine, and CT001. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05508594	Patientenpopulation
395	NCT05506787	Jinling Hospital Affiliated to c University. 2022. WHO ICTRP: The Effects of Intraoperative Esketamine on Postoperative Pain and Mood in Patients With Inflammatory Bowel Disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05506787	Patientenpopulation
396	NCT05497492	Beijing Friendship Hospital. 2022. WHO ICTRP: Comparison of the Effects of Esketamine, Sufentanil, or Lidocaine on Tussis Reflection During Upper Gastroscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05497492	Patientenpopulation
397	NCT05464979	Wuhan Union Hospital, China. 2022. WHO ICTRP: Esketamine Induction Intubation in ICU Patients.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05464979	Patientenpopulation

398	NCT05466708	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Esketamine Combined With Dexmedetomidine for Sedation Iof Mechanically Ventilated Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05466708	Patientenpopulation
399	NCT05458453	The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. WHO ICTRP: An Exploratory Study of Esketamine in Patients After Thoracoscopic Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458453	Patientenpopulation
400	NCT05438758 / HREBA-CTC-22-0066	Zylorion Health. 2022. WHO ICTRP: Repeated Intranasal Esketamine Plus Almond Therapy in Participants With Treatment Resistant Depressive Disorder - 3 Month Extension Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05438758	Studienstatus
401	NCT05450432	Massachusetts General Hospital. 2022. WHO ICTRP: Long-Term Maintenance With Ketamine and Esketamine for Reduction of Suicide in High-Risk Patients With Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05450432	Patientenpopulation
402	EUCTR2021-003676-13-AT / 2.1_15052022	Medical University of Vienna. 2022. WHO ICTRP: Comparison of anesthesia with methohexital to anesthesia with a mixture of propofol and ketamin for electroconvulsive therapy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003676-13-AT	Intervention
403	NCT05414006 / S-ketamine and CS hyperalgesia	The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effect of S-ketamine in Cesarean Section Combined Anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05414006	Patientenpopulation
404	NCT05416073 / pain during TACE-HAIC	The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effect of Esketamine on Abdominal Pain During TACE-HAIC in Patients With Hepatocellular Carcinoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05416073	Patientenpopulation
405	NCT05403086 / 21-008459	Charles S. Grob, M.D.. 2022. WHO ICTRP: Pragmatic Trial of Psilocybin Therapy in Palliative Care. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05403086	Patientenpopulation
406	NCT05341375 / 201450450	The First Hospital of Qinhuangdao. 2022. WHO ICTRP: Effects of Thoracic Paravertebral Block Combined With S-ketamine on Postoperative Pain and Cognitive Function After Thoracoscopic Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05341375	Patientenpopulation

407	NCT05321160 / EA and esketamine	Eye & ENT Hospital of Fudan University. 2022. WHO ICTRP: Comparison of Esketamine and Sevoflurane on Emergence Agitation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05321160	Patientenpopulation
408	NCT05323019 / HREBA-CTC-22-0015	Zylorion Health. 2022. WHO ICTRP: Repeated Intranasal Esketamine Plus Almond Therapy in Patients With Treatment Resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05323019	Intervention
409	NCT05289440 / Zhumin	Anqing Municipal Hospital. 2022. WHO ICTRP: Esketamine Administration on Recovery Quality After Radical Mastectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05289440	Patientenpopulation
410	NCT05283408 / Xuwen521	Anqing Municipal Hospital. 2022. WHO ICTRP: The Clinical Study of Dexmedetomidine and Esketamine Combined Infusion Undergoing Modified Radical Mastectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05283408	Patientenpopulation
411	NCT05304559 / YShuang	Yangzhou University. 2022. WHO ICTRP: Effects of S-ketamine and Continuous Iliac Fascia Space Block on Perioperative Neurological Cognitive Impairment and Postoperative Rehabilitation in Elderly Patients With Hip Fracture. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05304559	Patientenpopulation
412	NCT05320120	Rupert Lanzenberger. 2022. WHO ICTRP: Investigation of Intranasal Ketamine Related Changes in Attentional Brain Networks With Functional and Structural MRI. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05320120	Patientenpopulation
413	NCT05289050 / YXLL-KY-2021(077)	Qianfoshan Hospital. 2022. WHO ICTRP: Analgesic Effect of Intraoperative Intravenous S-Ketamine During Total Knee Arthroplasty Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05289050	Patientenpopulation
414	NCT05299866 / YXLL-KY-2021(071)	Qianfoshan Hospital. 2022. WHO ICTRP: The Effect of S-ketamine Combined With Sufentanil for Postoperative PCIA in Patients Following Cesarean Section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05299866	Patientenpopulation
415	NCT05268497 / NATRD1001;CR109113 / CR109113 NATRD1001	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: A Study to Assess Feasibility of Using Clinician-directed and Digital Application Supported Cognitive Behavior Therapy (CBT) in Conjunction With Esketamine in Participants With Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05268497	Studientyp

416	EUCTR2021-002321-23-BE / V1ComplexitDOC;2021-211 / 2021-211 V1ComplexitDOC	University of Liège. 2022. WHO ICTRP: Ketamine to treat patients with post-comatose disorders of consciousness. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002321-23-BE	Patientenpopulation
417	CTRI/2022/01/039451 / NIL	Dr Aruna Bharti. 2022. WHO ICTRP: Comparison of Recovery Profile and Patient Hemodynamics after sedation with ketamine with either Dexmedetomidine or Propofol in patients undergoing Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039451	Patientenpopulation
418	NCT05242081	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022. WHO ICTRP: Study on Opioid-free Anesthesia Protocol With S-ketamine and Propofol. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05242081	Patientenpopulation
419	NCT05210764 / 2022-01-08	Peking University First Hospital. 2022. WHO ICTRP: General Anesthetics-related Changes in Prefrontal EEG During Pediatric Surgical Anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05210764	Patientenpopulation
420	CTRI/2022/01/039156 / NIL	Amrita Institute of Medical Sciences. 2022. WHO ICTRP: Efficacy of ketamine in reducing anxiety and pain during insertion of epidural. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039156	Patientenpopulation
421	ChiCTR2100054648	Xuzhou Cancer Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effect of Esketamine on Rebound Pain after Brachial Plexus Block: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054648	Patientenpopulation
422	NCT05242692	Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: The Effects of Subanesthetic S-ketamine on Postoperative Delirium and Cognitive Function in the Elderly Undergoing Non-cardiac Thoracic Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05242692	Patientenpopulation
423	CTRI/2021/12/038828 / NIL	Department of anaesthesia RNT medical college udaipur. 2022. WHO ICTRP: Low dose kitamine for prevention in postspinal shivering in cesarean section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/12/038828	Patientenpopulation
424	ChiCTR2100054608	Guangzhou Red Cross Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effect of esmketamine on circulation during perioperative period. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054608	Patientenpopulation

425	ChiCTR2100054524	Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University. 2022. WHO ICTRP: Half effective dose of esketamine combined with low-dose Sufentanil for MPR of Burn Scar in children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054524	Patientenpopulation
426	ChiCTR2100054508	Xuzhou Central Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effects of esketamine on postoperative quality of recovery and pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054508	Patientenpopulation
427	ChiCTR2100054411	Jinan Maternal and Child Health Hospital. 2022. WHO ICTRP: Application of butorphanol combined with esketamine in analgesia after cesarean section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054411	Patientenpopulation
428	ChiCTR2100054418	Gansu Provincial Hospital. 2022. WHO ICTRP: Clinical application of esketamine in postoperative intravenous analgesia of chest patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054418	Patientenpopulation
429	ChiCTR2100054348	Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine. 2022. WHO ICTRP: Effects of esketamine for epidural labor analgesia on EC50 and EC95 of ropivacaine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054348	Patientenpopulation
430	NCT05212571 / 2021-000640-21;MEC-2021-0426;NL77785.078.21 / MEC-2021-0426 2021-000640-21 NL77785.078.21	Erasmus Medical Center. 2022. WHO ICTRP: Long-term Pain Modulation by Intravenous Esketamine in CRPS. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05212571	Patientenpopulation
431	ChiCTR2100054287	Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University. 2022. WHO ICTRP: A clinical study of a single intravenous injection of esketamine combined with an oral antidepressant in improving cognitive function and social function in depressive disorders. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054287	Patientenpopulation
432	ChiCTR2100054199	Fujian Provincial Hospital. 2022. WHO ICTRP: The effect of esketamine on preventing postpartum depression in women after cesarean delievery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054199	Patientenpopulation

433	ChiCTR2100054178	Wenzhou Central Hospital. 2022. WHO ICTRP: Low doses of esketamine for prevention of postoperative agitation in children undergoing otolaryngology surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054178	Patientenpopulation
434	NCT05155969 / 10110815	Anshi Wu. 2021. WHO ICTRP: Intravenous Esketamine on Prevention of Postoperative Depression in Patients Undergoing Cardiac Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155969	Patientenpopulation
435	NCT05160493 / 20211206	Beijing Tiantan Hospital. 2022. WHO ICTRP: The Effect of Esketamine Combined With Pregabalin on Chronic Postsurgical Pain in Patients After Craniotomy.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05160493	Patientenpopulation
436	ChiCTR2100054038	The Third People's Hospital of Chengdu. 2022. WHO ICTRP: Effect of intraoperative use of esketamine on postoperative pain in weight loss patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054038	Patientenpopulation
437	ChiCTR2100053990	Shanghai East Hospital. 2022. WHO ICTRP: Application of S-Ketamine in single-port thoracoscopic surgery under spontaneous breathing laryngeal mask anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053990	Patientenpopulation
438	EUCTR2021-004927-34-DE / KET01-02	Ketabon GmbH. 2022. WHO ICTRP: Clinical study to investigate the efficacy, safety and tolerability of the test substance Ketamine hydrochloride prolonged release tablets compared to placebo in patients with treatment resistant depression.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004927-34-DE	Intervention
439	NCT05180318	Wuhan Union Hospital, China. 2022. WHO ICTRP: Prophylactic Effects of Esketamine in Surgical Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05180318	Patientenpopulation
440	ChiCTR2100053855	The Third Xiangya Hospital of Central South University. 2022. WHO ICTRP: A randomized, double-blind, active drug-parallel controlled, multicenter clinical trial evaluating the efficacy and safety of esketamine hydrochloride injection for general anesthesia in patients undergoing elective laparoscopic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053855	Patientenpopulation

441	ChiCTR2100053841	Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. WHO ICTRP: Perioperative mood disorders in patients with malignant tumors of Haifu and the effect of esketamine on them. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053841	Patientenpopulation
442	ChiCTR2100053641	Shu Haihua. 2022. WHO ICTRP: Effects of esketamine on postoperative mood and pain in patients with perioperative anxiety and depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053641	Patientenpopulation
443	ChiCTR2100053528	Shunde Hospital, Southern Medical University. 2022. WHO ICTRP: Application of subclinical dosage of esketamine in fiberbronchoscopy in elderly patients: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053528	Patientenpopulation
444	ChiCTR2100053589	The Second Affiliated Hospital of Soochow University. 2022. WHO ICTRP: Analgesic effect of esketamine in paravertebral block in patients undergoing thoracoscopic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053589	Patientenpopulation
445	ChiCTR2100053464	The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2022. WHO ICTRP: Survey of intravenous s-ketamine before one-lung ventilation in thoracoscopic surgery: influence on arterial oxygenation and postoperative pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053464	Patientenpopulation
446	ChiCTR2100053459	Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effect of Intravenous S-Ketamine on Opioid Consumption and Postoperative Pain in Patients Undergoing Thyroidectomy: A Randomized, Controlled Trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053459	Patientenpopulation
447	ChiCTR2100053451	Henan Children's Hospital. 2022. WHO ICTRP: Study on the best dose of esketamine in pediatric outpatient tongue frenulectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053451	Patientenpopulation
448	ChiCTR2100053437	Tianjin Medical University General Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effects of Esketamine on acute pain after coronary artery bypass grafting surgery a-single-center randomized double-blind control trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053437	Patientenpopulation

449	ChiCTR2100053422	Zhongda Hospital affiliated to Southeast University. 2022. WHO ICTRP: Effects of esketamine on the prevention of postpartum depression in cesarean section patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053422	Patientenpopulation
450	ChiCTR2100053376	Affiliated Hospital of Jining Medical University. 2022. WHO ICTRP: Study on analgesic effect and depression state of esketamine combined with sufentanil after cesarean section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053376	Patientenpopulation
451	ChiCTR2100053302	The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2022. WHO ICTRP: Application of subanesthetic dose of esketamine combined with intravenous general anesthesia in bronchoscopy of children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053302	Patientenpopulation
452	ChiCTR2100053153	Weifang People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: Clinical application of esketamine-based opioid-reducing anesthesia regimen in gynecological day surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053153	Patientenpopulation
453	ChiCTR2100053088	The Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2021. WHO ICTRP: Esketamine for continuous intravenous analgesia after spinal orthopedic surgery: a randomized controlled study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053088	Patientenpopulation
454	ChiCTR2100053106	Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University. 2022. WHO ICTRP: Remazolam toluenesulfonate combined with esketamine for the efficacy and safety of analgesic sedation in ICU patients on mechanical ventilation: a single arm trial clinical study protocol. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053106	Patientenpopulation
455	ChiCTR2100053035	Xuzhou Cancer Hospital. 2022. WHO ICTRP: Application of esketamine on brachial plexus block anesthesia and it's effect on rebound pain after peripheral nerve block: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053035	Patientenpopulation
456	ChiCTR2100053032	Xuzhou Cancer Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effect of esketamine for erector spinal block on postoperative delirium in elderly patients undergoing chest surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053032	Patientenpopulation

457	EUCTR2021-000041-40-NL / P131	Maastricht University. 2022. WHO ICTRP: A study to investigate the effects of repeated low doses of psilocybin and ketamine on cognitive and emotional dysfunctions in Parkinson's disease and to understand its mechanism of action. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000041-40-NL	Patientenpopulation
458	NCT05122338 / GWang021	Tianjin Medical University General Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effect of Transversus Abdominis Plane Block With Compound Lidocaine and Esketamine on Pain After Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05122338	Patientenpopulation
459	ChiCTR2100052973	Zhongshan Hospital, Fudan University. 2022. WHO ICTRP: Effect of Esketamine Hydrochloride on Haemodynamic Changes after Tracheal Intubation without Muscle Relaxants: A Randomized Controlled Trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052973	Patientenpopulation
460	ChiCTR2100052953	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022. WHO ICTRP: The effect of perioperative application of low-dose esketamine on postoperative pain and quality of life in patients with thoracoscopic lung surgery: a randomized controlled study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052953	Patientenpopulation
461	ChiCTR2100052830	Affiliated Hospital of Binzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: Clinical study of the median effective dose (ED50) of esketamine combined with propofol for pediatric in painless gastroscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052830	Patientenpopulation
462	RBR-4q6dtvw	Universidade de Fortaleza - Unifor. 2022. WHO ICTRP: Comparison between the effect of two analgesics on sedation in surgeries in children who fractured the upper limb. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4q6dtvw	Patientenpopulation
463	ChiCTR2100052761	Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University. 2022. WHO ICTRP: Application of opioid-free anesthesia under ERAS in gynecological laparoscopic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052761	Patientenpopulation

464	ChiCTR2100052750	Guangzhou Medical University Affiliated Cancer Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effects of sub-anesthetic doses of esketamine on postoperative delirium and cognitive function in elderly thoracic surgery patients: a randomized, double-blind, placebo-active controlled noninferiority study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052750	Patientenpopulation
465	EUCTR2021-003258-21-DK / PDC-01-0205	Cessatech A/S. 2022. WHO ICTRP: Analgesic Efficacy and Pharmacokinetic-pharmacodynamic Relationship of Intranasally Administered Sufentanil, Ketamine, and CT001 after Impacted Mandibular Third Molar Extraction. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003258-21-DK	Patientenpopulation
466	ChiCTR2100052742	Eye and Ear Nose and Throat Hospital Affiliated to Fudan University. 2022. WHO ICTRP: Pretreatment with esketamine for reduction of propofol injection pain: a randomized placebo-controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052742	Patientenpopulation
467	ChiCTR2100052708	The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2022. WHO ICTRP: Effects of esketamine on postpartum depression and postoperative epidural analgesia in women after cesarean section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052708	Patientenpopulation
468	ChiCTR2100052668	The Fourth Hospital of Shijiazhuang. 2022. WHO ICTRP: Clinical study on the application of Esketamine in perioperative period of puerpera: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052668	Patientenpopulation
469	ChiCTR2100052593	The General Hospital of the People's Liberation Army. 2022. WHO ICTRP: Safety and efficacy evaluation of S(+)-ketamine for Postoperative acute pain in adults in perioperative settings: a multicenter, randomized, open-label, active controlled pragmatic clinical trial (SAFE-SK-A). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052593	Patientenpopulation
470	CTRI/2021/11/037718 / NIL	JSSAHER. 2022. WHO ICTRP: COMPARISION OF PRE-INTUBATION LARYNGEAL SPRAY ON INCIDENCE AND SEVERITY OF POSTOPERATIVE SORE THROAT WITH KETAMINE, LIDOCAINE, DEXAMETHASONE IN ADULT PATIENTS UNDERGOING SURGERY UNDER GENERAL ENDOTRACHEAL ANAESTHESIA-A PROSPECTIVE RANDOMISED DOUBLE BLINDED STUDY.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/11/037718	Patientenpopulation

471	ChiCTR2100052505	Chengdu Women and Children's Central Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effects of different doses of Esketamine on postpartum depression in cesarean section under general anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052505	Patientenpopulation
472	ChiCTR2100052528	Xing'an League People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: The effect of esketamine on gastrointestinal function after gynecological laparoscopic surgery: a randomized, double-blind, controlled study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052528	Patientenpopulation
473	ChiCTR2100052520	Department of Anesthesiology of Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effects of S-ketamine and propofol on emergence agitation in children under sevoflurane anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052520	Patientenpopulation
474	ChiCTR2100052523	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022. WHO ICTRP: Ciprofol vs. propofol sedation combined with esketamine or placebo for same-visit bidirectional endoscopy: a randomized, double-blind, controlled trial with factorial design. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052523	Patientenpopulation
475	NCT05132595 / GWang020	Tianjin Medical University General Hospital. 2022. WHO ICTRP: Esketamine vs. Ketorolac for Prevention of Postoperative Pain and Cognitive Dysfunction After Total Knee Arthroplasty. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05132595	Patientenpopulation
476	ChiCTR2100052317	Yangzhou Jiangdu People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: Sequential method to determine the appropriate dose of esketamine + remifentanil for painless gastroscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052317	Patientenpopulation
477	ChiCTR2100052235	Liaocheng People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: Safety and efficacy evaluation of remazolam tosylate combined with esketamine in patients with endoscopic ligation of esophagogastric varices. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052235	Patientenpopulation
478	NCT05096468 / Z1911000066190673	Beijing Tiantan Hospital. 2022. WHO ICTRP: Esketamine Combined With Pregabalin on Acute Postoperative Pain in Patients Undergoing Resection of Spinal Neoplasms.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05096468	Patientenpopulation

479	NCT05092152 / PROMINA	Federal University of São Paulo. 2021. WHO ICTRP: Propofol Versus Esketamine for Rapid Sequence Intubation in Critically Ill Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05092152	Patientenpopulation
480	EUCTR2020-005457-25-IT / PCN-101-21;2020-005457-25-DE / 2020-005457-25-DE PCN-101-21	Perception Neuroscience. 2022. WHO ICTRP: Study to assess the safety and efficacy of PCN-101 in treatment-resistant depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005457-25-IT	Vergleichstherapie
481	EUCTR2021-005116-64-DK / 16092021	Aarhus University Hospital, Department of Anesthesiology. 2022. WHO ICTRP: Pain treatment in the Emergency Department. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005116-64-DK	Patientenpopulation
482	ChiCTR2100051969	ZhuJiang Hospital of Southern Medical University. 2022. WHO ICTRP: Clinical trial of effects of esketamine on perioperative anxiety, depression and cellular immunity in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051969	Patientenpopulation
483	ChiCTR2100051915	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: Esketamine plus propofol as MECT anesthetic in the treatment of refractory depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051915	Studienstatus
484	ChiCTR2100051518	The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effect of esketamine on lung function of patients undergoing thoracoscopic pneumonectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051518	Patientenpopulation
485	ChiCTR2100051465	The First Affiliated Hospital of Shihezi University. 2022. WHO ICTRP: Progress of esketamine in low opioid general anesthesia strategy in laparoscopic total hysterectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051465	Patientenpopulation
486	ChiCTR2100051258	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: A randomized controlled trial of combined esketamine and naltrexone for patients with major depression disorder. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051258	Studienstatus

487	ChiCTR2100051238	The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: The effect of sufentanil in combination with esketamine on patient-controlled intravenous analgesia after lower limb surgery: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051238	Patientenpopulation
488	ChiCTR2100051167	Qingyuan Municipal People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: To observe the effect of esketamine on hemodynamics and cardiac electrophysiology induced by general anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051167	Patientenpopulation
489	ChiCTR2100051169	Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effects of different doses of esketamine in the perioperative period on postoperative anxiety, depression and early recovery quality in breast cancer patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051169	Patientenpopulation
490	ChiCTR2100051179	Rinmin Hospital of Wuhan University. 2022. WHO ICTRP: Effects of esketamine on postoperative neurocognition and redox rhythm in patients undergoing general anesthesia: a prospective, single center, randomized, controlled, double-blind clinical trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051179	Patientenpopulation
491	ChiCTR2100051102	Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine. 2022. WHO ICTRP: Clinical study for dexmedetomidine combined with esketamine hydrochloride for awake nasotracheal intubation in patients with difficult airway. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051102	Patientenpopulation
492	ChiCTR2100051109	The Affiliated Hospital of Qingdao University. 2022. WHO ICTRP: Application of rectus abdominis sheath or transverse abdominis plane nerve block combined with dexmedetomidine and esketamine in anesthesia for gastrointestinal surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051109	Patientenpopulation
493	ChiCTR2100051000	Xuzhou Central Hospital. 2022. WHO ICTRP: A clinical study on the effect of a novel non-opioid drug esketamine on pain and rapid recovery after thoracic surgery under total intravenous anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051000	Patientenpopulation

494	ChiCTR2100050976	Affiliated Hospital of Southwest Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effects of sub-anesthetic dose of esketamine on pain and early depression after cesarean section in women with different personalities. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050976	Patientenpopulation
495	ChiCTR2100050988	The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. WHO ICTRP: Application of dexmedetomidine combined with sufentanil, tramadol and esketamine in PCIA after gynecological endoscopic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050988	Patientenpopulation
496	ChiCTR2100050889	The International Peace Maternity and Child Health Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University. 2022. WHO ICTRP: Application of esketamine in complete curettage of uterine cavity. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050889	Patientenpopulation
497	NL9717	CHDR. 2022. WHO ICTRP: PKPD of Oral vs IV S-Ketamine in HV. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL9717	Patientenpopulation
498	ChiCTR2100050874	Changzhou Second People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effects of subanaesthetic dose of esketamine on pain and mood after laparoscopic bariatric surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050874	Patientenpopulation
499	ChiCTR2100050859	Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effect of antidepressant effect of esketamine on early postoperative delirium in patients undergoing cardiac valve replacement: a prospective, randomized, double-blind, parallel-controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050859	Patientenpopulation
500	ChiCTR2100050802	He'nan Provincial People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: Study on the application of esketamine in comfort technique before anesthesia in children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050802	Patientenpopulation
501	ChiCTR2100050693	Guangxi medical university. 2022. WHO ICTRP: Exploring the mechanism of changes in BIS and cerebral oxygen metabolism in patients undergoing arthroscopic knee surgery induced by ketamine based on metabolomics and network pharmacology. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050693	Patientenpopulation

502	ChiCTR2100050618	The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effects of esketamine, remifentanil and lidocaine on withdrawal response of rocuronium in pediatrics: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050618	Patientenpopulation
503	ChiCTR2100050432	Nanchong Central Hospital. 2022. WHO ICTRP: Application of S-ketamine combined with sufentanil in postoperative analgesia of gastrointestinal tumor surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050432	Patientenpopulation
504	ChiCTR2100050307	The First Affiliated Hospital of Jinan University. 2022. WHO ICTRP: A randomized controlled trial on effect of esketamine on postoperative neurocognitive function in elderly patients under general anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050307	Patientenpopulation
505	ChiCTR2100050335	Beijing Anding Hospital, Capital Medical University. 2022. WHO ICTRP: Esketamine reactivates the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a double-blind, randomized, controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050335	Studienstatus
506	ACTRN12621001127897 / nil	Department of Psychological medicine, Otago University. 2021. WHO ICTRP: Pilot study of ketamine in pyschogenic non-epileptic seizures.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621001127897	Patientenpopulation
507	NCT05060068	The Second Hospital of Anhui Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effect of Intravenous S-ketamine on Opioid Consumption. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05060068	Patientenpopulation
508	ChiCTR2100050021	Hangzhou First People's Hospital. 2022. WHO ICTRP: A clinical study of sedative and analgesic effect of dexamethasone combined with esketamine or sufentanil in radiofrequency ablation of lung tumor. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050021	Patientenpopulation
509	ChiCTR2100050075	The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. 2022. WHO ICTRP: Effect of perioperative administration of S(+)-ketamine on anxiety and depression in patients undergoing radical mastectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050075	Patientenpopulation

510	ChiCTR2100050008	Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University. 2022. WHO ICTRP: The study on effects of esketamine on early postoperative mood in patients with preoperative anxiety and depression after undergoing laparoscopic total hysterectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050008	Patientenpopulation
511	ChiCTR2100049983	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022. WHO ICTRP: Preventive effects of esketamine on nausea and vomiting induced by carboprost tromethamine in caesarean. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049983	Patientenpopulation
512	ChiCTR2100049994	Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University. 2022. WHO ICTRP: The study on effects of esketamine on early postoperative mood in patients with preoperative anxiety and depression after undergoing laparoscopic total hysterectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049994	Patientenpopulation
513	ChiCTR2100049857	Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: The effect of sub-anaesthetic dose of esketamine on postoperative recovery quality and perioperative pain and depression of gynecological patients undergoing laparoscopic hysterectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049857	Patientenpopulation
514	NCT05016128 / 2021-0442	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2021. WHO ICTRP: Intraoperative S-ketamine to Prevent Postoperative Hyperalgesia in Patients Undergoing Video-assisted Thoracic Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05016128	Patientenpopulation
515	NCT05011214 / esketamine	Eye & ENT Hospital of Fudan University. 2021. WHO ICTRP: Comparison of Sedation by Esketamine and Sevflurane. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05011214	Patientenpopulation
516	EUCTR2021-000640-21-NL / KetCRPS-2	Center for Pain Medicine, Erasmus MC. 2021. WHO ICTRP: Esketamine via the bloodstream for Complex Regional Pain Syndrome. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000640-21-NL	Patientenpopulation
517	CTRI/2021/08/035373 / NIL	Dr Manasa S. 2021. WHO ICTRP: comparision of medicines and cartoon distraction to reduce anxeity in children before anaesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/08/035373	Patientenpopulation

518	ChiCTR2100049506	The Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: Low-dose esketamine combined with propofol sedation for outpatient colonoscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049506	Patientenpopulation
519	ChiCTR2100049398	The First Affiliated Hospital of USTC. 2022. WHO ICTRP: Effect of dexmedetomidine combined with esketamine on postoperative analgesia in accelerated rehabilitation surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049398	Patientenpopulation
520	EUCTR2020-005457-25-PL / PCN-101-21;2020-005457-25-DE	Perception Neuroscience, Inc. 2022. WHO ICTRP: Study to assess the safety and efficacy of PCN-101 in treatment-resistant depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005457-25-PL	Vergleichstherapie
521	ChiCTR2100049351	Shandong Provincial ENT Hospital (Shandong Provincial Western Hospital). 2022. WHO ICTRP: Study on the Safety and Efficacy of Different Doses of Esketamine Combined with Remimazolam Toluene Sulfonate in Painless Bronchoscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049351	Patientenpopulation
522	CTRI/2021/07/035237 / NIL	M S Ramiah Medical College. 2021. WHO ICTRP: Comparison oftwo drugs that help in relief of post operative pain in patients undergoing spine surgeries under General Anesthesia, where ketamine and lignocaine injection is used to reduce pain.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/07/035237	Patientenpopulation
523	ChiCTR2100049293	Jiangqiao Hospital, Jiading District, Shanghai. 2022. WHO ICTRP: An evaluation of the efficacy and safety of using esketamine for continuous intravenous analgesia after thoracic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049293	Patientenpopulation
524	ChiCTR2100049288	Qingdao Municipal Hospital. 2022. WHO ICTRP: Efficacy and safety of postoperative analgesia with esketamine for patients with depression after cardiac surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049288	Patientenpopulation
525	ChiCTR2100049256	People Hospital of Shiyan City. 2022. WHO ICTRP: Evaluation of the effect of esketamine hydrochloride in cesarean section under combined spinal-epidural anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049256	Patientenpopulation

526	ChiCTR2100049152	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2022. WHO ICTRP: The Use of Esketamine in CT-guided Percutaneous Liver Tumor Ablation Reduces the Consumption of Opioids: A Randomized, Controlled, Double-blind Trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049152	Patientenpopulation
527	ChiCTR2100049082	Shanghai Zhongye Hospital. 2022. WHO ICTRP: Esketamine for postoperative analgesia in elderly patients undergoing hip surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049082	Patientenpopulation
528	CTRI/2021/07/034985 / NIL	KASTURBA MEDICAL COLLEGE. 2021. WHO ICTRP: EFFECT OF A SMALL DOSE OF KETAMINE ON POST CAESAREAN PAIN AND ITS INCIDENTAL EFFECT ON POST CAESAREAN MOOD IN SOUTH INDIAN WOMEN. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/07/034985	Patientenpopulation
529	ChiCTR2100049003	The Second Xiangya Hospital of Central South University. 2022. WHO ICTRP: Effect of low dose ketamine on depression and plasma BDNF in patients with lung cancer after operation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049003	Patientenpopulation
530	ChiCTR2100048951	Boai Hospital of Zhongshan, Affiliated to Southern Medical University. 2022. WHO ICTRP: Study on effective dose of S-ketamine, remifentanil and lidocaine in relieving pain of propofol injection in patients of different ages. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048951	Patientenpopulation
531	ChiCTR2100048851	Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. 2022. WHO ICTRP: Effects of different doses of S-ketamine on hemodynamics and postoperative pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048851	Patientenpopulation
532	ChiCTR2100048790	The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University. 2022. WHO ICTRP: Comparison of the efficacy of propofol combined with esmketamine and propofol combined with remifentanil in nodynia fiberoptic bronchoscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048790	Patientenpopulation
533	ChiCTR2100048781	Henan Cancer Hospital. 2022. WHO ICTRP: Efficacy and safety of esketamine for postoperative analgesia in patients undergoing gneral anesthesia: prospecitve, randomized, double-blind, clinical trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048781	Patientenpopulation

534	ChiCTR2100048716	The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2022. WHO ICTRP: A randomized, controlled, double-blind clinical trial of esketamine injection for preventing hypotension during gastrointestinal surgery in elderly patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048716	Patientenpopulation
535	ChiCTR2100048713	Department of Anesthesiology, Peking University First Hospital. 2022. WHO ICTRP: The effect of S-ketamine with dexmeditomidine on the incidence of postoperative delirium in surgical pediatric patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048713	Patientenpopulation
536	ChiCTR2100048669	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022. WHO ICTRP: Effect of esketamine on postoperative pain, depression and complications in patients undergoing orthopedic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048669	Patientenpopulation
537	ChiCTR2100048587	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022. WHO ICTRP: Effect of esmketamine on postoperative sleep quality of patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048587	Patientenpopulation
538	ChiCTR2100048551	Xinxiang Central Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effects of esketamine multimodal analgesia on postoperative analgesia and inflammation in patients undergoing artificial total knee arthroplasty. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048551	Patientenpopulation
539	ChiCTR2100048556	Rizhao Central Hospital. 2022. WHO ICTRP: Multicenter study of different doses of esketamine in painless gastroscope and colonoscopy or colonoscopy patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048556	Patientenpopulation
540	ChiCTR2100048536	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022. WHO ICTRP: Efficacy and safety of propofol with or without esketamine for outpatient sedation of children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048536	Patientenpopulation
541	ChiCTR2100048477	Children's Hospital of Soochow University. 2022. WHO ICTRP: Comparison of low-dose esketamine and dexmedetomidine for sedation in children with 3T magnetic resonance imaging: a randomized double-blind controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048477	Patientenpopulation

542	ChiCTR2100048464	Shunde Women and Children's Hospital, Guangdong Medical University. 2022. WHO ICTRP: Effect of S-ketamine used in children with recent history of upper respiratory tract infection on airway compliance during surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048464	Patientenpopulation
543	ChiCTR2100048491	Beijing Chest Hospital,Capital Medical University. 2022. WHO ICTRP: Study on the application of esmketamine in painless tracheoscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048491	Patientenpopulation
544	ChiCTR2100048483	Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2022. WHO ICTRP: Analgesic effect of esmketamine on transversus abdominis plane block in laparoscopic inguinal hernia repair. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048483	Patientenpopulation
545	ChiCTR2100048444	People's Hospital of Honghuagang District, Zunyi City. 2022. WHO ICTRP: Clinical application of S-ketamine injection in patients with painless bronchoscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048444	Patientenpopulation
546	NCT04964219 / 2021-272	Peking University First Hospital. 2022. WHO ICTRP: Analgesic Effects of Low-dose S-ketamine in Major Spine Fusion Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04964219	Patientenpopulation
547	ChiCTR2100048377	Weihai Municipal Hospital. 2022. WHO ICTRP: The protective effect of esketamine on continuous application in open heart surgery under cardiopulmonary bypass. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048377	Patientenpopulation
548	ChiCTR2100048219	The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2022. WHO ICTRP: Clinical study of mixed use of esketamine and propofol to prevent propofol injection pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048219	Patientenpopulation
549	ChiCTR2100048311	Zhongda Hospital, Southeast University. 2022. WHO ICTRP: The Lowest Dose of Esketamine for Analgesia after Thoracoscopic Radical Resection of Esophageal Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048311	Patientenpopulation

550	ChiCTR2100048116	Zhongnan Hospital of Wuhan University. 2022. WHO ICTRP: Effect of Esketamine on Postoperative Delirium Induced by General Anesthesia during Elective Lobectomy in Adults. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048116	Patientenpopulation
551	ChiCTR2100047988	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022. WHO ICTRP: Effect of different dosage of esketamine on bispectral index in patients with general anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047988	Patientenpopulation
552	ChiCTR2100047881	Chengdu Public Health Clinical Medical Center. 2022. WHO ICTRP: Evaluation of the effect of esketamine combined with sufentanil on postoperative analgesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047881	Patientenpopulation
553	ChiCTR2100047883	Panzhihua Central Hospital. 2022. WHO ICTRP: Study on the effect of continuous pumping of esketamine on postpartum depression and pain after cesarean section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047883	Patientenpopulation
554	ChiCTR2100047541	Department of Anesthesiology, He'nan Provincial People's Hospital Heart Center-Huazhong Fuwai Hospital. 2022. WHO ICTRP: Comparison of intranasal dexmedetomidine and dexmedetomidine-ketamine combined sedation in preoperative sedation of children with congenital heart disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047541	Patientenpopulation
555	ChiCTR2100047536	Center for Anesthesiology, Beijing Anzhen Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effect of low-dose dextroketamine on induction of anaesthesia in patients with valvular heart disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047536	Patientenpopulation
556	ChiCTR2100047419	The First Pepole's Hospital of Huaihua. 2022. WHO ICTRP: Clinical application of esketamine in intravenous analgesia for primipara after cesarean section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047419	Patientenpopulation
557	ChiCTR2100047411	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effect of intraoperative application of esketamine on postoperative pain and postoperative delirium in patients with tumor after multiple organ resection. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047411	Patientenpopulation

558	NCT04938713 / KESK-FIQ	Centre Hospitalier Universitaire de Charleroi. 2021. WHO ICTRP: Comparison of Ketamine and Esketamine in Patients Suffering From Fibromyalgia Syndrome.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04938713	Patientenpopulation
559	ChiCTR2100047355	The First People's Hospital of Yancheng. 2022. WHO ICTRP: The research of esketamine combined with ultrasound-guided brachial plexus block for shoulder arthroscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047355	Patientenpopulation
560	ChiCTR2100047306	Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: Evaluation of esketamine combined with remazolam for painless abortion and its effect on postoperative depression: a prospective, randomized, double-blind, parallel-controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047306	Patientenpopulation
561	ChiCTR2100047190	Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: Evaluation of esketamine combined with remazolam for painless abortion and its effect on postoperative depression: a prospective, randomized, double-blind, parallel-controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047190	Patientenpopulation
562	ChiCTR2100047169	Department of Anesthesiology, Shanghai Yangpu District Shidong Hospital. 2022. WHO ICTRP: Effect of esketamine for opioid-free anesthesia on the incidence of postoperative nausea and vomiting. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047169	Patientenpopulation
563	ChiCTR2100047144	Shaoxing Centrol Hospital. 2022. WHO ICTRP: The anaesthetic value of S-ketamine undergoing thoracic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047144	Patientenpopulation
564	ChiCTR2100047067	Affiliated Hospital of Zunyi Medical University. 2022. WHO ICTRP: To investigate the effect of esketamine on negative emotions and cognitive disorders in patients undergoing thoracic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047067	Patientenpopulation
565	ChiCTR2100047032	Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. WHO ICTRP: Application of esketamine in the colonoscopy: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047032	Patientenpopulation

566	ChiCTR2100047033	Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022. WHO ICTRP: Application of esketamine in the painless gastroscopy: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047033	Patientenpopulation
567	NCT04924257	Medical University Innsbruck. 2022. WHO ICTRP: ECT vs. Esketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924257	Studienstatus
568	ChiCTR2100046939	Beijing Cancer Control and Research Institute. 2022. WHO ICTRP: A single-center randomized controlled study of esketamine combined with butorphanol versus butorphanol for perioperative analgesia and adverse reactions in patients undergoing elective general anesthesia thoracoscopic radical resection of lung cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046939	Patientenpopulation
569	ChiCTR2100046552	The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: The Effect of Subanesthetic Dose of S-Ketamine on the postoperative recevory of patients undergoing Thoracoscopic Lobectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046552	Patientenpopulation
570	ChiCTR2100046479	The First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University. 2022. WHO ICTRP: The effect of s-ketamine on the emergence time of sevoflurane anesthesia: a randomized double-blind controlled trial.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046479	Patientenpopulation
571	ChiCTR2100046489	The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: The Effect of Low Dose of S-ketamine on the Lung Protection and Postoperative Anxiety and Depression of Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046489	Patientenpopulation
572	ChiCTR2100046368	Liaoning Cancer Hospital. 2021. WHO ICTRP: Application of propofol target controlled infusion and esmketamine in radical operation of thyroid cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046368	Patientenpopulation
573	ChiCTR2100046317	Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. 2021. WHO ICTRP: A clinical study on the use of S-ketamine in patients controlled intravenous analgesia (PCIA) after thoracoscopic lobectomy and perioperative depression and anxiety. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046317	Patientenpopulation

574	ChiCTR2100046233	The Second Department of the First Hospital of Jilin University. 2021. WHO ICTRP: Anesthetic effects of esketamine as an adjuvant of ropivacaine on brachial plexus block. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046233	Patientenpopulation
575	EUCTR2020-005457-25-DE / PCN-101-21	Perception Neuroscience, Inc. 2021. WHO ICTRP: A randomized, placebo-controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of intravenous PCN-101 in treatment-resistant depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005457-25-DE	Vergleichstherapie
576	ChiCTR2100046194	Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022. WHO ICTRP: Effect of esketamine on postoperative depression in patients undergoing thoracoscopic lung cancer surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046194	Patientenpopulation
577	ChiCTR2100046166	Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. 2021. WHO ICTRP: A clinical study on the use of ketamine in patients controlled intravenous analgesia (PCIA) after thoracoscopic lobectomy and perioperative depression and anxiety. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046166	Patientenpopulation
578	ChiCTR2100046136	Affiliated Hospital of Guizhou Medical University. 2021. WHO ICTRP: Effect of subanesthetic dose of esketamine on postoperative depression and anxiety in kidney transplantation patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046136	Patientenpopulation
579	ChiCTR2100046049	Wuxi City Xishan People's Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effect of esketamine for preventing postpartum depression based on GABAA receptor genes: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046049	Patientenpopulation
580	CTRI/2021/05/033316 / NIL	Dr S N Medical College Jodhpur. 2021. WHO ICTRP: Postoperative pain management after lower abdominal suegeries. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/05/033316	Patientenpopulation
581	NCT04873479 / ASLAT20210430	Tianjin Nankai Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effect of S-ketamine Anesthetic on Inflammatory Response in Septic Patients Undergoing Abdominal Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04873479	Patientenpopulation

582	ChiCTR2100045914	Zhongnan Hospital of Wuhan University. 2021. WHO ICTRP: A Comparative Study on the Safety and Efficacy of Esmketamine Versus Dexmedetomidine During Drug Induced Sleep Endoscopy in Children With Positional Obstructive Sleep Apnea: A Consort-Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045914	Patientenpopulation
583	NCT04860661 / EKET	Ailin Luo. 2022. WHO ICTRP: Esketamine on Postpartum Depression in Cesarean Section Women. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860661	Patientenpopulation
584	NCT04856124 / #1262	Psych Atlanta. 2021. WHO ICTRP: Intranasal Esketamine to Maintain the Antidepressant Response to IV Racemic Ketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04856124	Studientyp
585	ChiCTR2100045498	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2021. WHO ICTRP: The effect of esketamine on postpartum depression of parturients after cesarean delivery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045498	Patientenpopulation
586	ChiCTR2100045459	Yangzhou University Affiliated Hospital. 2021. WHO ICTRP: Application of S-ketamine and lidocaine in the prevention of perioperative neurological dysfunction and chronic pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045459	Patientenpopulation
587	ChiCTR2100045409	Department of Anesthesiology, Shenzhen Children's Hospital. 2021. WHO ICTRP: Comparison of Esketamine and Dexmedetomidine in Reducing Agitation after Tonsillectomy in Children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045409	Patientenpopulation
588	NCT04850937	Yangzhou University. 2022. WHO ICTRP: Effect of Low-dose Esketamine on Postoperative Depression in Patients With Breast Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04850937	Patientenpopulation
589	ChiCTR2100045331	Department of Anesthesiology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital. 2021. WHO ICTRP: Study on the safety and effectiveness of intravenous injection of esketamine combined with propofol for gastroscopy in obese patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045331	Patientenpopulation

590	ChiCTR2100045298	The First People's Hospital of Lianyungang. 2021. WHO ICTRP: The effect of low-dose esketamine for patient-controlled analgesia after thoracoscopic surgery on acute and chronic pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045298	Patientenpopulation
591	NCT04843462 / 2467/2020	Lukas Pezawas. 2022. WHO ICTRP: Add-on Therapy With Edupression.Com(r) on Therapy Resistant Depressive Patients Treated With Nasal Esketamine Spray. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04843462	Studienstatus
592	NCT04837170 / SAFE-SK-A	Chinese PLA General Hospital. 2021. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Evaluation of S (+) - Ketamine in Adults. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04837170	Patientenpopulation
593	ChiCTR2100045020	Department of Anaesthesiology, the International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2021. WHO ICTRP: Study on maternal and infant safety of esketamine in cesarean section under general anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045020	Patientenpopulation
594	ChiCTR2100044974	Liaocheng People's Hospital. 2021. WHO ICTRP: Clinical study of oral esketamine for premedication on perioperative comfort of children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044974	Patientenpopulation
595	NCT04834427 / SAFE-SK-C	Chinese PLA General Hospital. 2021. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Evaluation of S (+) - Ketamine in Children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04834427	Patientenpopulation
596	NCT04829318 / 2020-004291-18;54135419TRD4010;CR108992	Janssen-Cilag Ltd.. 2022. WHO ICTRP: A Long-Term Extension Study for Participants With Treatment-resistant Major Depressive Disorder Who Are Continuing Esketamine Nasal Spray Treatment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829318	Studientyp
597	ChiCTR2100044943	Shanghai Children's Medical Center affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2021. WHO ICTRP: A sub-anesthetic dose esketamine adjunct to multimodal analgesia improve the postoperative recovery quality and parent satisfaction in preschool children undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044943	Patientenpopulation

598	ChiCTR2100044883	Women and Children's Hospital, School of Medicine, Xiamen university. 2021. WHO ICTRP: Effects of sub-anaesthetic dose of esketamine on stress response and immune function in patients with breast cancer during perioperative period. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044883	Patientenpopulation
599	CTRI/2021/03/032391 / NIL	S NIJALINGAPPA MEDICAL COLLEGE AND HANAGAL SHRI KUMARESHWAR HOSPITAL AND RESEARCH CENTRE. 2021. WHO ICTRP: Comparison of ketamine and normal saline giving before surgery for pain control in tonsil removal surgery patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/032391	Patientenpopulation
600	NCT04843982 / YSY202001	Wuhan Union Hospital, China. 2021. WHO ICTRP: Immunoinflammatory Regulation of Esketamine in Septic Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04843982	Patientenpopulation
601	ChiCTR2100044571	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2021. WHO ICTRP: Effects of Esketamine on hyperalgesia in patients after cesarean section under General Anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044571	Patientenpopulation
602	ChiCTR2100044551	Shanghai Children's Medical Center Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University. 2021. WHO ICTRP: A study protocol to determine the effective dose of S-ketamine and others in preoperative sedation in children with congenital heart disease. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044551	Patientenpopulation
603	ChiCTR2100044588	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2021. WHO ICTRP: Sedative and anti-anxiety effects of intranasal dexmedetomidine combined with esketamine premedication in children undergoing dental surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044588	Patientenpopulation
604	ChiCTR2100044595	The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2021. WHO ICTRP: Effects of different anesthetic methods on perioperative gastrointestinal function in patients undergoing laparoscopic radical resection of gastrointestinal tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044595	Patientenpopulation

605	ChiCTR2100044554	Zhangjiagang First People's Hospital. 2021. WHO ICTRP: A clinical study on the safety and effectiveness of esketamine injection on the paravertebral nerve in the treatment of post-herpetic neuralgia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044554	Patientenpopulation
606	ChiCTR2100044567	Shanxi Bethune Hospital. 2022. WHO ICTRP: Determination of the median effective dose of propofol in combination with different doses of esketamine during painless gastrointestinal endoscopy in adults. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044567	Patientenpopulation
607	ChiCTR2100044499	The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University. 2021. WHO ICTRP: Comparison of the effects of esketamine and dexmedetomidine on patients undergoing total hip arthroplasty. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044499	Patientenpopulation
608	EUCTR2020-004172-17-AT / ETES	Medizinische Universität Innsbruck. 2022. WHO ICTRP: Comparison of effectiveness of Electroconvulsive Therapy and Esketamine nasal spray in patients with depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004172-17-AT	Studienstatus
609	DRKS00024815 / 2020-000784-23;50/20 A-ff	Phillips Universität Marburg. 2022. WHO ICTRP: The effects of esketamine and treatment expectation in acute major depressive disorder:. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00024815	Patientenpopulation
610	RBR-5df3vz9	Universidade Federal de Santa Maria. 2022. WHO ICTRP: Single dose of esketamine for suicidality. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5df3vz9	Patientenpopulation
611	ChiCTR2100044419	Yantai Yuhuangding Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effects of different doses of S-ketamine on perioperative cognitive dysfunction in the elderly. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044419	Patientenpopulation
612	NCT04807335 / PDC 01-0204	Cessatech A/S. 2021. WHO ICTRP: Study of CT001 in Healthy Volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04807335	Patientenpopulation
613	ChiCTR2100044317	Qilu Children's Hospital of Shandong University. 2021. WHO ICTRP: the effective dose of propofol with s-ketamine for laryngeal airway mask insertion in pre-school children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044317	Patientenpopulation

614	ChiCTR2100044299	Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2021. WHO ICTRP: The 50% effective bolus dose of dexmedetomidine combined with S(+)-ketamine 1.0 mg/kg for drug-induced sleep endoscopy in pediatric obstructive sleep apnea. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044299	Patientenpopulation
615	ChiCTR2100044321	Qilu Children's Hospital of Shandong University. 2021. WHO ICTRP: Observational study of s-ketamine combined with propofol in children anesthetized for gastroscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044321	Patientenpopulation
616	ChiCTR2100044310	Reproductive Hospital Affiliated to Shandong University. 2021. WHO ICTRP: Effect of small dose of esketamine on lung compliance and oxygenation function in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044310	Patientenpopulation
617	ChiCTR2100044342	The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. 2021. WHO ICTRP: The effect of perioperative low-dose S(+)-ketamine on postoperative cognitive function in elderly patients: a single center randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044342	Patientenpopulation
618	EUCTR2021-000137-14-DK / PDC-01-0206	Cessatech A/S. 2021. WHO ICTRP: Nasal spray (CT001) as pain medication before anesthesia in planned surgical procedures - A study of pharmacokinetics in children and adolescents aged 1-17 years. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000137-14-DK	Patientenpopulation
619	NCT04847245 / Esketamine20210221	Peking University. 2021. WHO ICTRP: Esketamine Adjuvant Therapy for Patients With Chronic Visceral Pain Comorbid Major Depressive Disorder. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847245	Patientenpopulation
620	ChiCTR2100044230	Department of Anesthesiology, Nanjing Maternal and Child Health Hospital. 2021. WHO ICTRP: Opioid-free total intravenous anesthesia with dexmedetomidine, esketamine and lidocaine infusions for lumpectomy: a prospective randomized trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044230	Patientenpopulation

621	ChiCTR2100044217	Beijing Anding Hospital affiliated to Capital Medical University. 2021. WHO ICTRP: A pilot study for CYP3 Ainhibitor enhance the antidepressant effects of S-ketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044217	Vergleichstherapie
622	ChiCTR2100044178	Mengcheng County No.1 People's Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effect of intravenous analgesia pump with esketamine on postoperative analgesia and postpartum depression in parturients undergoing cesarean section: a double blind, randomized, controlled study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044178	Patientenpopulation
623	ChiCTR2100044218	The First Affiliated Hospital of Jinan University. 2021. WHO ICTRP: Sub-Anesthesia doses of Esketamine in the prevention of postpartum depression and enhancement of postoperative analgesia: a randomized, controlled clinical trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044218	Patientenpopulation
624	ChiCTR2100044061	Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2021. WHO ICTRP: The analgesia effect of topical application of esketamine for postoperative sore throat in patients undergoing double-lumen endobronchial intubation: a prospective, random, control study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044061	Patientenpopulation
625	NCT04791059 / 2020-465	Peking University First Hospital. 2022. WHO ICTRP: Low-dose S-ketamine and Dexmedetomidine in Combination With Opioids for Postoperative Analgesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04791059	Patientenpopulation
626	ChiCTR2100043960	Huai'an Maternity and Child Hleathcare Hospital. 2021. WHO ICTRP: The safety and effectiveness of esketamine combined with dexmedetomidine nasal drops for children sedation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043960	Patientenpopulation
627	ChiCTR2100043935	The Affiliated Huaian Hospital of Xuzhou Medical University, Huai'an Second Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effect of esketamine and lidocaine on early recovery quality and emotional state of patients after thyroidectomy: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043935	Patientenpopulation

628	ChiCTR2100043649	The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2021. WHO ICTRP: Application of esmketamine in patient-controlled intravenous analgesia after total hip replacement. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043649	Patientenpopulation
629	ChiCTR2100043583	Affiliated Hospital of Guangdong Medical University. 2021. WHO ICTRP: Efficacy and safety of (s)-ketamine as an adjuvant in paravertebral block in the prevention in video-assisted thoracic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043583	Patientenpopulation
630	ChiCTR2100043637	The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University. 2021. WHO ICTRP: Effect of preoperative oral administration of midazolam combined with esketamine on induction of anesthesia in children: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043637	Patientenpopulation
631	ChiCTR2100043633	Jinshan Hospital of Fudan University. 2021. WHO ICTRP: A randomized controlled trial of esketamine combined with sufentanil on postoperative rebound pain following single shot nerve block. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043633	Patientenpopulation
632	NCT04777110 / ESK-ECT20210222	First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2021. WHO ICTRP: The Effectiveness and Safety of Esketamine in Modified Electroconvulsive Therapy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04777110	Intervention
633	ChiCTR2100043492	The Hefei Affiliated Hospital of Anhui Medical University. 2021. WHO ICTRP: Safety and efficacy of S(+)-ketamine in painless flexible fiberoptic bronchoscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043492	Patientenpopulation
634	EUCTR2020-004291-18-CZ / 54135419TRD4010;2020-004291-18-DE	Janssen-Cilag International NV. 2021. WHO ICTRP: Open-label Extension Study to Assess Long-term Safety of Esketamine Nasal Spray for Participants Who are Continuing Treatment From Study 54135419TRD3013. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004291-18-CZ	Studientyp
635	NCT04757675 / Premedication s-ketamin	Eye & ENT Hospital of Fudan University. 2022. WHO ICTRP: S-ketamin Premedication in Pediatric EENT Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04757675	Patientenpopulation

636	ChiCTR2100043324	Ophthalmology and Otolaryngology Hospital Affiliated to Fudan University. 2021. WHO ICTRP: The clinical effects of small-dose esketamine on preventing the pain of injection with propofol.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043324	Patientenpopulation
637	EUCTR2020-004291-18-DE / 54135419TRD4010	Janssen-Cilag International NV. 2021. WHO ICTRP: Open-label Extension Study to Assess Long-term Safety of Esketamine Nasal Spray for Participants Who are Continuing Treatment From Study 54135419TRD3013. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004291-18-DE	Studientyp
638	NCT04760652 / 1265736169;20000294 73	Yale University. 2022. WHO ICTRP: Cognitive Behavioral Therapy Following Esketamine for Major Depression and Suicidal Ideation for Relapse Prevention. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04760652	Patientenpopulation
639	NCT04745286 / 20210106	Beijing Tiantan Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effects of Small-dose S-ketamine on Anesthesia-induced Atelectasis in Anesthetized Patients Accessed by Pulmonary Ultrasound. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04745286	Patientenpopulation
640	ChiCTR2100042765	Henan Province People's Hospital. 2021. WHO ICTRP: A multicenter randomized controlled clinical trial of the effect of esmketamine on postoperative delirium in elderly patients with gastrointestinal cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042765	Patientenpopulation
641	ChiCTR2100042704	Qilu Children's Hospital of Shandong University. 2021. WHO ICTRP: Observational study of different dose of S-Ketamine combined with propofol during endoscopy in children with different ages. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042704	Patientenpopulation
642	ChiCTR2100042622	The Second Affiliated Hospital of Nantong University. 2021. WHO ICTRP: Effect of esketamine used in thoracoscopic lung surgery on inflammatory indicators in exhaled breath condensate of ventilated lung. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042622	Patientenpopulation
643	ChiCTR2100042597	The Second Affiliated Hospital of Nantong University. 2021. WHO ICTRP: Application of esketamine as a local anesthetic adjuvant for ultrasound-guided paravertebral nerve block in thoracoscopic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042597	Patientenpopulation

644	ChiCTR2100042556	Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2021. WHO ICTRP: Median effective dose of esketamine for pediatric patients undergoing day surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042556	Patientenpopulation
645	ChiCTR2100042406	The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College. 2021. WHO ICTRP: The effect of propofol combined with esmketamine on painless gastroscopy: a randomized, double-blind, controlled study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042406	Patientenpopulation
646	ChiCTR2100042252	Department of Anesthesiology, Shanghai Yangpu District Shidong Hospital. 2021. WHO ICTRP: The median effective concentration of propofol with different doses of esketamine during gastrointestinal endoscopy in elderly patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042252	Patientenpopulation
647	ChiCTR2100042239	Jinling Hospital, Nanjing, China. 2022. WHO ICTRP: Effects of sub-anaesthetic doses of esketamine on acute and chronic pain and recovery quality after thoracoscopic partial lung resection. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042239	Patientenpopulation
648	ChiCTR2100042227	The First Affiliated Hospital of Nanchang University. 2021. WHO ICTRP: Study on the effect and mechanism of low-dose esketamine on postoperative cognition of elderly patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042227	Patientenpopulation
649	ChiCTR2100042232	Xiangya Hospital Central South University. 2021. WHO ICTRP: A randomized, controlled study on the effects of epidural analgesia with esketamine on postoperative analgesia and postpartum depression in cesarean section women. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042232	Patientenpopulation
650	NL9267	Leiden University Medical Center. 2022. WHO ICTRP: Esketamine Oral Thin Film (OTF) administration - a. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL9267	Patientenpopulation
651	ChiCTR2100042162	Department of Anesthesia and Surgery of Hunan Maternal and Child Health Hospital. 2021. WHO ICTRP: Clinical observation on the application of Esketamine in cesarean section under general anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042162	Patientenpopulation

652	ChiCTR2100042140	Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu. 2022. WHO ICTRP: Effects of low-dose S(+)-ketamine on chronic pain after thoracoscopic radical resection of lung cancer: a prospective randomized controlled study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042140	Patientenpopulation
653	ChiCTR2100042083	Guangdong Provincial People's Hospital Zhuhai Hospital (Zhuhai Golden Bay Center Hospital). 2021. WHO ICTRP: The study of the risk factors of airway obstruction after sleep induced by drugs. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042083	Patientenpopulation
654	EUCTR2020-005557-24-FR / 69HCL18_0996	Hospices Civils de Lyon - Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation. 2022. WHO ICTRP: Étude pilote visant à évaluer l'efficacité d'un mélange de kétamine/lidocaïne administré par mésothérapie dans la prise en charge des douleurs neuropathiques du Syndrome Douloureux Régional Complexe de type 1 (SDRC1) - Étude clinique monocentrique randomisée et contrôlée - Étude Méso-SDRC. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005557-24-FR	Patientenpopulation
655	ChiCTR2100041810	Liaocheng People's Hospital. 2021. WHO ICTRP: The application of sufentanil combined with esketamine and sufentanil combined with ketorolac PCIA in postoperative pain in rhinology. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100041810	Patientenpopulation
656	TCTR20201229003	Research Fund, Faculty of Medicine, Chiang Mai University. 2022. WHO ICTRP: Diaphragmatic dysfunction determined by Point-of-Care Ultrasound as a predictor of pulmonary complications after pulmonary resection. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20201229003	Patientenpopulation
657	TCTR20201229004	navamindradhiraj research fund. 2022. WHO ICTRP: Intranasal ketamine versus intravenous morphine for older adults with musculoskeletal pain in the emergency department: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20201229004	Patientenpopulation
658	DRKS00022440 / EK65022018	Klinik für Anästhesiologie und IntensivtherapieUniversitätsklinikum Carl Gustav Carus. 2022. WHO ICTRP: Hemodynamics and Cutaneous Microcirculation during the Induction of General Anesthesia With and Without Esketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022440	Patientenpopulation

659	ChiCTR2000041460	Shanghai Children's Medical Center. 2021. WHO ICTRP: Study on Dosage Measurement of Anesthetics in Painless Upper Gastrointestinal Endoscopy in Children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041460	Patientenpopulation
660	ChiCTR2000041457	Chaohu Hospital, Anhui Medical University. 2021. WHO ICTRP: Study on the effect of esketamine on non-suicidal self-injury in adolescents. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041457	Patientenpopulation
661	ChiCTR2000037607	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University. 2021. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037607	Intervention
662	ChiCTR2000041232	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University. 2022. WHO ICTRP: A Study to evaluate the efficacy and safety of Esketamine combined with oral antidepressants in the treatment of major depressive disorder with suicidal ideation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041232	Patientenpopulation
663	ChiCTR2000041187	Xiangya Hospital Central South University. 2021. WHO ICTRP: Effect of esketamine in anesthesia of vocal cord polypectomy under suspension laryngoscope. A randomized controlled study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041187	Patientenpopulation
664	ChiCTR2000041088	Liuzhou Workers Hospital. 2021. WHO ICTRP: The application of remidazolam combined with esketamine in hysteroscopic surgery: a randomized controlled trial.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041088	Patientenpopulation
665	ChiCTR2000041068	Chaohu Hospital, Anhui Medical University. 2021. WHO ICTRP: Study on the effectiveness and safety of esketamine in the treatment of treatment resisitant depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041068	Studientyp
666	ChiCTR2000041041	Sun Yat-Sen University Cancer Center. 2021. WHO ICTRP: The effects of pretreatment with single low dose esketamine on the pharmacodynamics of propofol and cisatracurium during anesthesia induction. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041041	Patientenpopulation

667	ChiCTR2000041038	Tianjin Union Medical Center. 2021. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Low-Dose Esketamine Combined With Target-Controlled Infusion of Propofol for Painless Gastroenteroscopy and Polypectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041038	Patientenpopulation
668	EUCTR2020-004488-14-DK / PDC01-0204	Cessatech A/S. 2021. WHO ICTRP: Clinical trial investigating bioavailability of sufentanil and ketamine in combination as nasal spray in healthy male volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004488-14-DK	Patientenpopulation
669	ChiCTR2000040885	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022. WHO ICTRP: Effect of continuous intravenous infusion of esketamine on the quality of recovery from general anesthesia, perioperative analgesia and long-term quality of life in patients undergoing thoracoscopic thoracic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040885	Patientenpopulation
670	EUCTR2020-005037-32-CZ / PSIKET_002CZE	Národní ústav duševního zdraví. 2022. WHO ICTRP: Psilocybin - a strategy of rapid antidepressant response in depression comorbid with cancer.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005037-32-CZ	Patientenpopulation
671	ChiCTR2000040739	Liaocheng People's Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effect of oral administration of esketamine on sedation and venipuncture analgesia for premedication in children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040739	Patientenpopulation
672	ChiCTR2000040682	The first affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2021. WHO ICTRP: Effects of combined induction of etomidate and esmolamine on intraoperative hemodynamic changes and postoperative recovery quality in elderly patients undergoing knee arthroplasty. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040682	Patientenpopulation
673	ChiCTR2000040659	Central Hospital of Zibo City, Shandong Province. 2021. WHO ICTRP: Observation analgesic effect of S-ketamine combined with ropivacaine in ultrasound-guided single erector spinae plane block undergoing thoracoscopic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040659	Patientenpopulation
674	NCT04664530 / 2020-1035	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2021. WHO ICTRP: The Study on the Esketamine in the Treatment of Postherpetic Neuralgia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04664530	Patientenpopulation

675	ChiCTR2000040584	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2021. WHO ICTRP: Study on the effect of esketamine on single-pore video-assisted pulmonary surgery under laryngeal mask airway (LMA) preserving spontaneous respiratory anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040584	Patientenpopulation
676	ChiCTR2000040567	Shunde Women and Children's Hospital, Guangdong Medical University. 2021. WHO ICTRP: Effect of subanesthetic s-ketamine on perioperative anxiety in preschoolers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040567	Patientenpopulation
677	NCT04666623 / ch20Benitez2	University Hospital, Basel, Switzerland. 2022. WHO ICTRP: Compare the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Chronic Opioid Refractory Pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666623	Patientenpopulation
678	ChiCTR2000040500	Shanghai Children's Medical Center. 2021. WHO ICTRP: A prospective, multi-center, randomized, double-blind, parallel-controlled clinical study on the effectiveness and safety of esketamine and nalbuphine for painless upper gastrointestinal endoscopic anesthesia in children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040500	Patientenpopulation
679	NCT04657107 / BeijingOGH	Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital. 2021. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of S-ketamine in Elective Cesarean Section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657107	Patientenpopulation
680	ChiCTR2000040406	Longyan Second Hospital of Fujian Province. 2021. WHO ICTRP: Clinical study on optimal dose of esketamine in pediatrc comfort medical treatment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040406	Patientenpopulation
681	ChiCTR2000040375	Dept. of Anesthesiology International Peace Maternity & Child Health Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2021. WHO ICTRP: Clinical effect of low-dose esketamine in assisting combined spinal-epidural anesthesia for cesarean section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040375	Patientenpopulation
682	ChiCTR2000040404	Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effect of intraoperative intravenous esketamine on depression in infertility and pregnancy loss patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040404	Patientenpopulation

683	ChiCTR2000040390	The First Affiliated Hospital of Jinan University. 2021. WHO ICTRP: Effect of subanaesthetic-dose Esketamine on rapid rehabilitation of patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040390	Patientenpopulation
684	ChiCTR2000040457	Zibo Central Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effects of a low dose esketamine adjunct to propofol sedation with sufentanil during cervical conization. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040457	Patientenpopulation
685	ChiCTR2000040447	First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2021. WHO ICTRP: The effect of Circadian rhythm on esketamine in general anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040447	Patientenpopulation
686	EUCTR2020-004812-81-FR / 2019-48	ASSISTANCE PUBLIQUE HOPITAUX DE MARSEILLE. 2022. WHO ICTRP: Evaluation of ketamine on opiods consumption in traumatic patient. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004812-81-FR	Patientenpopulation
687	ChiCTR2000040174	Department of Anesthesiology, Xiangya Second Hospital, Central South University. 2021. WHO ICTRP: Evaluation of postoperative pain and early recovery quality of elderly orthopedic patients with subanesthetic dose of esketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040174	Patientenpopulation
688	ChiCTR2000040184	Xiang'an Hospital of Xiamen University. 2021. WHO ICTRP: A randomized, controlled trial of esketamine in the perioperative period of thoracoscopic open reduction and fixation of rib fractures. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040184	Patientenpopulation
689	EUCTR2019-001621-27-NL / 201900242	University Medical Center Groningen. 2021. WHO ICTRP: A study on ketamine as a treatment for depression and demoralization in patients with advanced cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001621-27-NL	Patientenpopulation
690	ChiCTR2000040077	The Fourth Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine. 2021. WHO ICTRP: Effect of subanesthetic dose of esketamine on anesthetic recovery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040077	Patientenpopulation
691	ChiCTR2000040082	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital). 2021. WHO ICTRP: Adjunctive esketamine and MECT for treatment-refractory bipolar depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040082	Studientyp

692	ChiCTR2000040012	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022. WHO ICTRP: Effects of Esketamine on Acute and Chronic Pain After Thoracoscopy Pulmonary Surgery under General Anesthesia: a Multicenter-prospective, Randomized, Double-blind, Controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040012	Patientenpopulation
693	NCT04643132 / GWang011	Tianjin Medical University General Hospital. 2021. WHO ICTRP: S-ketamine Prevents Postoperative Pain and Cognitive Dysfunction After Tibial Fracture. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643132	Patientenpopulation
694	ChiCTR2000039950	The Second Affiliated Hospital of Nantong University. 2021. WHO ICTRP: Effect of intraoperative application of esketamine on perioperative analgesia of lumbar fusion. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039950	Patientenpopulation
695	ChiCTR2000039902	Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine (Qingdao Hiser Hospital). 2021. WHO ICTRP: Comparison of different anesthetics in bronchoscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039902	Patientenpopulation
696	ChiCTR2000039885	Shanghai Children's Medical Centre, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China. 2021. WHO ICTRP: Lidocaine plus low-dose ketamine prevents immediate side effects of three anesthesia-inducing drugs. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039885	Patientenpopulation
697	ChiCTR2000039750	The First Affiliated Hospital of Jinan University. 2021. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Application of Sub-Anesthesia Doses of Esketamine Combined With Propofol in Painless Gastrointestinal Endoscopy: a Double-Blind, Randomized, Controlled Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039750	Patientenpopulation
698	ChiCTR2000039639	Tongji Hospital Affiliated to Tongji University. 2021. WHO ICTRP: A study on the application of s-ketamine in modified electroconvulsive therapy for depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039639	Patientenpopulation
699	ChiCTR2000039529	Women and Children's Hospital, School of Medicine, Xiamen University. 2021. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of esketamine in Chinese pediatric patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039529	Patientenpopulation

700	ChiCTR2000039480	Shanghai Sixth People's Hospital Haikou Orthopedics and Diabetes Hospital in Haikou. 2021. WHO ICTRP: A comparative study on laryngeal mask airway (LMA) induced by S-ketamine or sufentanil combined with propofol in lower extremity orthopedic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039480	Patientenpopulation
701	ChiCTR2000039445	The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University. 2021. WHO ICTRP: Comparison of intranasal dexmedetomidine, esketamine and dexmedetomidine-esketamine for preoperative sedation in children undergoing general anesthesia: a randomized controlled, double-blind trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039445	Patientenpopulation
702	ChiCTR2000039440	Tangshan Central Hospital. 2021. WHO ICTRP: Evaluation of the perioperative circulatory stability and analgesic effect of S(+)-ketamine in general anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039440	Patientenpopulation
703	NCT04613869 / 2020-818	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2020. WHO ICTRP: The Effect of Esketamine on Patients Undergoing Tumor Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613869	Patientenpopulation
704	ChiCTR2000039304	Hu'nan Children's Hospital. 2021. WHO ICTRP: Efficacy and safety of esmketamine in laparoscopic high ligation of hernia sac in children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039304	Patientenpopulation
705	NL8994	Amsterdam University Medical Center, location AMC. 2022. WHO ICTRP: Pharmacological Magnetic Resonance Spectroscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL8994	Patientenpopulation
706	NCT04599855 / 54135419TRD4005; CR108741	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: A Study of Esketamine Nasal Spray, Administered as Monotherapy, in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599855	Intervention
707	ChiCTR2000039069	The Anesthesia Department of the Third Xiangya Hospital. 2021. WHO ICTRP: The effect of esketamine intervention on postpartum depressive following cesarean section in chinese women: a Randomized Placebo-Controlled Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039069	Patientenpopulation

708	ChiCTR2000039014	Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2021. WHO ICTRP: Esketamine infusion during percutaneous balloon compression (PBC) of trigeminal ganglion for the amelioration of hypoesthesia: a pragmatic randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039014	Patientenpopulation
709	ChiCTR2000038915	The Third People's Hospital of Mianyang City. 2021. WHO ICTRP: A randomized controlled study of esketamine combined with SSRI in the treatment of inpatients with severe depression with agitation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038915	Patientenpopulation
710	EUCTR2020-004487-25-SE / KETASELF-1	Linköpings Universitet. 2021. WHO ICTRP: Experiencing the self through touch - self-other-distinction in an altered state of self: An exploratory randomized placebo-controlled experimental medicine study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004487-25-SE	Patientenpopulation
711	NCT04587778 / v1.7_21.02.2020	Medical University of Vienna. 2020. WHO ICTRP: Imaging Neural Correlates of Ketamine Using PET/MR. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04587778	Patientenpopulation
712	ChiCTR2000038599	Nanchong Central Hospital. 2020. WHO ICTRP: Comparison of anesthesia effects of different doses of esketamine combined with propofol in painless electronic gastroscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038599	Patientenpopulation
713	ChiCTR2000038469	Sanbo Brain Hospital of Capital Medical University. 2021. WHO ICTRP: Application of Esketamine in Induction of General Anesthesia in Neurosurgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038469	Patientenpopulation
714	ChiCTR2000038262	Guiyang Second People's Hospital. 2020. WHO ICTRP: The effects on circRNAs' expression in the plasma exosomes of patients with Perioperative Neurocognitive Disorders after noncardiac surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038262	Patientenpopulation
715	ChiCTR2000038242	Shunde Hospital of Southern Medical University (the First People's Hospital of Shunde). 2020. WHO ICTRP: The effective dose of low-dose esketamine to propofol to inhibit visceral pain during gastroscopy by up-down method. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038242	Patientenpopulation

716	ChiCTR2000038124	Wuxi Xishan People's Hospital. 2020. WHO ICTRP: The effect of esketamine combined with pregabalin on chronic pain after breast cancer surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038124	Patientenpopulation
717	NCT04597320 / PKUSSIRB-202056103	Peking University. 2022. WHO ICTRP: Esketamine Sedation and Fentanyl Sedation in Pediatric Dental Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04597320	Patientenpopulation
718	ChiCTR2000038071	Wuxi Xishan People's Hospital. 2020. WHO ICTRP: Esketamine combined with pregabalin prevent chronic pain after thoracoscopy: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038071	Patientenpopulation
719	NCT04553536 / ZGuo20200826	Second Hospital of Shanxi Medical University. 2022. WHO ICTRP: Cardiovascular Protection Conservative Effects of Esketamine Versus μ-opioid Receptor Agonists in General Anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04553536	Patientenpopulation
720	ChiCTR2000037868	The Affiliated Hospital of Panzhihua University. 2020. WHO ICTRP: Exploring the effect of esketamine in occult penile lengthening surgery in children and its influence on inflammatory stress. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037868	Patientenpopulation
721	ChiCTR2000037818	The Second People's Hospital of Guiyang. 2020. WHO ICTRP: The effects of different doses S-ketamine on postoperative congnitive dysfunction and postoperation pain in orthopedic patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037818	Patientenpopulation
722	ChiCTR2000037747	Hu'nan Provincial People's Hospital. 2020. WHO ICTRP: Application of sub-anaesthetic dose of s-ketamine in controlled low central venous pressure hepatectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037747	Patientenpopulation
723	NCT04548973 / MZK20200831	Women's Hospital School Of Medicine Zhejiang University. 2022. WHO ICTRP: A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Esketamine for Analgesia During Cesarean Section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548973	Patientenpopulation

724	ChiCTR2000037603	the Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical Universtiy. 2020. WHO ICTRP: Single intravenous dexmedetomidine combined with esmketamine undergoing pediatric tonsillectomy and adenoid adenoidectomy: a prospective, randomized, controlled, double-blind, single center clinical trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037603	Patientenpopulation
725	ChiCTR2000036189	International Peace Maternal and Child Health Care Institute affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2020. WHO ICTRP: The application of low-dose esketamine in cesarean section with Preeclampsia: a randomized controlled trial.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036189	Patientenpopulation
726	ChiCTR2000036075	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University. 2020. WHO ICTRP: Observation on the effect of repeated infusion of sub-anaesthetic dose of esketamine on refractory late life depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036075	Intervention
727	EUCTR2020-000154-10-GB / SOC.12/19-20;ISRCTN14124474	University of Warwick. 2020. WHO ICTRP: Paramedic given pain relief comparing the use of ketamine and morphine in trauma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000154-10-GB	Patientenpopulation
728	ChiCTR2000035723	Affiliated Hospital of Capital Institute of Pediatrics. 2021. WHO ICTRP: Effects of s(+) -ketamine on anesthesia maintenance and recovery characteristics in pre-school children subjected to total intravenous venous anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035723	Patientenpopulation
729	ChiCTR2000035650	Shandong Provincial ENT Hospital, Shandong Provincial Western Hospital. 2020. WHO ICTRP: Study on effective dose and safety comparison of esketamine for tracheal intubation under separate anesthesia: a randomized controlled trial.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035650	Patientenpopulation
730	ChiCTR2000035353	The First People's Hospital of Longquanyi District, Chengdu. 2020. WHO ICTRP: Effect of epidural labor analgesia combined with low-dose s-ketamine on postpartum depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035353	Patientenpopulation

731	ChiCTR2000035331	Reproductive Hospital Affiliated to Shandong University. 2021. WHO ICTRP: Withdraw due to duplicate registration Effect of small dose of esketamine on lung compliance and oxygenation function in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035331	Patientenpopulation
732	NCT04698434 / Y015	Yangzhou University. 2022. WHO ICTRP: The Best Dose of Esketamine for Day Surgery of Pediatric Circumcision Pediatric Circumcision. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04698434	Patientenpopulation
733	EUCTR2015-000222-11-GB	University College London. 2020. WHO ICTRP: KARE: Ketamine for reduction of Alcoholic Relapse. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000222-11-GB	Patientenpopulation
734	ChiCTR2000034930	Cancer Center, Sun Yat-Sen University. 2020. WHO ICTRP: Effect of Esketamine on postoperative recovery quality and inflammatory response in patients with modified radical mastectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034930	Patientenpopulation
735	EUCTR2020-000784-23-DE / KKS-276	Philipps-Universität Marburg. 2021. WHO ICTRP: The effects of esketamine and treatment expectation in acute major depressive disorder. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000784-23-DE	Patientenpopulation
736	NCT04476446 / 54135419TRD4006; CR108690	Janssen-Cilag, S.A.. 2022. WHO ICTRP: An Expanded Access Protocol for Esketamine Treatment in Participants With Treatment Resistant Depression (TRD) Who do Not Have Other Treatment Alternatives. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04476446	Studientyp
737	ChiCTR2000034676	Xinxiang Central Hospital of Henan Province. 2020. WHO ICTRP: Comparison of Dexmedetomidine and esketamine in preventing restlessness during awake period in children undergoing tonsillectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034676	Patientenpopulation
738	NCT04480918 / 202003055	Mark Niciu. 2022. WHO ICTRP: University of Iowa Interventional Psychiatry Service Patient Registry. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04480918	Studientyp
739	NCT04459377 / 2014-004235-39;20140929sketamine	Dalarna County Council, Sweden. 2022. WHO ICTRP: Ketamine Analgesia in Third Molar Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04459377	Patientenpopulation

740	ChiCTR2000034136	Qilu Children's Hospital of Shandong University. 2020. WHO ICTRP: The application of S-ketamine during endoscopy in children. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034136	Patientenpopulation
741	ChiCTR2000034069	The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University. 2022. WHO ICTRP: The effect of perioperative administration of esketamine on acute brain stress responsiveness and the mechanism of brain-gut axis regulation in severely burned patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034069	Patientenpopulation
742	NCT04436250	Grand Hôpital de Charleroi. 2022. WHO ICTRP: ESKETamine for FIBromyalgia Treatment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04436250	Patientenpopulation
743	ChiCTR2000033715	The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University (Guangzhou Huiai Hospital). 2020. WHO ICTRP: Adjunctive modified electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033715	Studienstatus
744	NCT04425473 / Z191100006619067	Beijing Tiantan Hospital. 2022. WHO ICTRP: Esketamine and Perioperative Depressive Symptoms. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04425473	Patientenpopulation
745	NCT04414943 / 2019[336]	Peking University First Hospital. 2022. WHO ICTRP: Low-dose S-ketamine in Women With Prenatal Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04414943	Patientenpopulation
746	CTRI/2020/05/025229 / NIL	Dr Aarti Agarwal. 2021. WHO ICTRP: To study the efficacy of Midazolam and its combination with ketamine through the nasal route before transferring children from parent company to the operation theatre, who are scheduled for surgery.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025229	Patientenpopulation
747	NCT04399070 / West China Hospital Anes	Yan Qiu. 2020. WHO ICTRP: The Effect of S-ketamine for Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy (ECT). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04399070	Patientenpopulation
748	ChiCTR2000032704	Chaohu Hospital, Anhui Medical University. 2020. WHO ICTRP: Efficacy and safety of esketamine in combination with oral antidepressants in Chinese Han patients with treatment-resistant depression: a randomized and controlled study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032704	Vergleichstherapie

749	ChiCTR2000032648	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2020. WHO ICTRP: Effects of use esketamine and dexmedetomidine during and after cesarean section on postpartum depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032648	Patientenpopulation
750	ChiCTR2000032358	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2020. WHO ICTRP: Double-blind randomized controlled study of esketamine general anesthesia combined with TAP in gynecological laparoscopic surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032358	Patientenpopulation
751	ChiCTR2000032305	Department of Anesthesiology, Shengli Oilfield Central Hospital. 2020. WHO ICTRP: Clinical observation of the painless dressing change effectof esketamine combined with dexmedetomidine in burn patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032305	Patientenpopulation
752	ChiCTR2000032131	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2020. WHO ICTRP: A randomized controlled study of Esketamine in patients undergoing transurethral ureteroscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032131	Patientenpopulation
753	ChiCTR2000032083	Shunde Hospital of Southern Medical University (the First People's Hospital of Shunde). 2020. WHO ICTRP: Clinical observation of propofol / etomidate mixed liquid combined with low-dose esketamine for gastroscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032083	Patientenpopulation
754	ChiCTR2000031960	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2020. WHO ICTRP: Effect of esketamine on hip replacement patients on postoperative pain, depression and recovery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031960	Patientenpopulation
755	ChiCTR2000031819	The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College. 2020. WHO ICTRP: Study on the Safety and Efficacy of Esmolamine in General Anesthesia After Cesarean Section. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031819	Patientenpopulation
756	TCTR20200409008	Matula Tareerath. 2022. WHO ICTRP: Accuracy of cuffed oral preformed tracheal tube size using Motoyamaâ€(tm)s formula and depth using age based formula in children undergoing tonsillectomy and/or adenoidectomy: A retrospective study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200409008	Patientenpopulation

757	ChiCTR2000030808	Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital, China Medical University. 2020. WHO ICTRP: Effect of low-dose esketamine in gynecological surgery on postoperative cognitive impairment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030808	Patientenpopulation
758	ChiCTR2000030698	Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital, China Medical University. 2020. WHO ICTRP: Low-dose esketamine for cesarean section effects on postpartum depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030698	Patientenpopulation
759	ChiCTR2000030631	Shengjing Hospital affiliated to China Medical University. 2020. WHO ICTRP: The influence of low dose of esmketamine on the bad mood after gynecological operation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030631	Patientenpopulation
760	NCT04300621 / 2019-004428-39;54135419EDI1003;CR108774 / 54135419EDI1003 2019-004428-39 CR108774	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study of Different Oral Thin Film (S)-Ketamine Formulations for Sublingual Administration in Healthy Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04300621	Patientenpopulation
761	NCT04303325 / 20200225	China Medical University, China. 2021. WHO ICTRP: Effect of Esketamine on Postoperative Depression?Gut Microbiota?Bispectral Index Data of Depression Patients Undergoing Breast Cancer Operation (ESPOD-BI). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04303325	Patientenpopulation
762	ACTRN12620000226909 / PCN-101-02	PERCEPTION NEUROSCIENCE, INC.. 2021. WHO ICTRP: Study in healthy volunteers of the safety and how the body handles PCN-101. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000226909	Patientenpopulation
763	NCT04282746 / 54135419EDI1002;2019-004129-25;CR108751 / 54135419EDI1002 2019-004129-25 CR108751	Janssen Research & Development, LLC. 2021. WHO ICTRP: A Study of Sublingually Administered (S)-Ketamine Oral Solution in Healthy Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04282746	Intervention
764	CTRI/2020/02/023498 / Nil	Bangalore medical college and research institute. 2021. WHO ICTRP: TO SEE THE EFFECT OF LOW DOSE INTRAVENOUS KETAMINE ON PAIN FOLLOWING CAESEREAN SECTION UNDER SPINAL ANAESTHESIA.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023498	Patientenpopulation

765	ChiCTR1900028030	Sun Yat-Sen University Cancer Center. 2020. WHO ICTRP: Comparison of Dexmedetomidine and esketamine in Preventing Cardiovascular Response to Sufentanil-Etomidate-induced Double-lumen Endotracheal Intubation under Cardiac Ultrasound. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028030	Patientenpopulation
766	EUCTR2019-003109-92-IE / CRFSPN004	Trinity College Dublin. 2020. WHO ICTRP: A study to look at Ketamine as an additional treatment for people with depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003109-92-IE	Patientenpopulation
767	NCT04103892 / CLE100-MDD-201	Clexio Biosciences Ltd.. 2022. WHO ICTRP: A Study of CLE-100 (Oral Esketamine) in Addition to Standard Antidepressant Drug for Major Depressive Disorder - CLEO Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04103892	Intervention
768	EUCTR2019-000515-84-BE / AGO/2019/001	Ghent University Hospital. 2021. WHO ICTRP: Comparison of pain and comfort in patients following cardiac surgery: opioid-morphine managed vs multimodal pain-management. - MONDAY. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000515-84-BE	Patientenpopulation
769	EUCTR2019-001260-29-DK / CCH01	CCH Pharmaceuticals. 2021. WHO ICTRP: Clinical pilot study for evaluation of the effect of ketamine intranasal spray in treatment of chronic Cluster Headache. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001260-29-DK	Patientenpopulation
770	IRCT20160105025859N1	Shiraz University of Medical Sciences. 2019. WHO ICTRP: evaluation of s-ketamine effects on reducing suicidal thoughts and behaviors in major depressive disorder. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160105025859N1	Patientenpopulation
771	ChiCTR1900023687	Guo ping Yang. 2019. WHO ICTRP: Pharmacokinetics study of esketamine hydrochloride injection. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023687	Patientenpopulation
772	NCT03965871 / 03KET2018	Celon Pharma SA. 2021. WHO ICTRP: Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Treatment-resistant Bipolar Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03965871	Intervention
773	NCT03965858 / 02KET2018	Celon Pharma SA. 2020. WHO ICTRP: Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03965858	Intervention

774	NL7706	Investigator-initiated. 2022. WHO ICTRP: A pilot study on oral S-ketamine for depression and demoralisation in patients with advanced cancer receiving palliative care. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL7706	Patientenpopulation
775	NCT03927378 / 2018[224]	Peking University First Hospital. 2022. WHO ICTRP: Low-dose S-Ketamine and Postpartum Depression in Parturients With Prenatal Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03927378	Patientenpopulation
776	EUCTR2018-003002-12-ES / CMIJ821X2201;NCT03756129 / CMIJ821X2201 NCT03756129	Novartis Farmacéutica, S.A.. 2022. WHO ICTRP: Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of MIJ821 in. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003002-12-ES	Intervention
777	KCT0003721	The Catholic University of Korea, St. Vincent's Hospital. 2019. WHO ICTRP: Perioperative care in myringotomy with tympanostomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003721	Patientenpopulation
778	CTRI/2019/03/018344 / NIL	S Nijalingappa Medical college and HSK Hospital. 2021. WHO ICTRP: Sedation of children prior to the surgery using medication to reduce parenteral separation anxiety. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018344	Patientenpopulation
779	EUCTR2018-004480-31-CZ / PSIKET_001CZE	Národní ústav duševního zdraví. 2022. WHO ICTRP: Antidepressant effects of psilocybin in pharmaco-resistant depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004480-31-CZ	Vergleichstherapie
780	NCT03852160 / 2018-001890-26;54135419TRD3011;CR108567 / 2018-001890-26 54135419TRD3011 CR108567	Janssen-Cilag International NV. 2020. WHO ICTRP: A Study of Esketamine Nasal Spray Plus a New Standard-of-care Oral Antidepressant or Placebo Nasal Spray Plus a New Standard-of-care Oral Antidepressant in Adult and Elderly Participants With Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03852160	Studienstatus
781	NCT03829579 / 54135419TRD3012; CR108572 / 54135419TRD3012 CR108572	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: Pre-Approval Access to Esketamine Nasal Spray for the Treatment of Treatment-Resistant Depression (TRD). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829579	Studientyp

782	CTRI/2019/02/017382 / NIL	Dr VIJI S PILLAI. 2021. WHO ICTRP: A clinical trial to compare the effects of nebulisation with Lignocaine and Ketamine in reducing rise in blood pressure and heart rate during intubation and in reducing incidence of sore throat in post operative period. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017382	Patientenpopulation
783	DRKS00016527 / 07-AnIt-18;2018-523-f-S / 2018-523-f-S 07-AnIt-18	Universitätsklinikum Münster, Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie. 2022. WHO ICTRP: The impact of opioid-free anesthesia on the incidence of postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00016527	Patientenpopulation
784	NCT03808259 / 2018-003435-30;54135419EDI1001;CR108553 / 54135419EDI1001 CR108553 2018-003435-30	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Different Modes of (S) Ketamine Administration in Healthy Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808259	Patientenpopulation
785	EUCTR2018-002637-37-NL / NL66693.058.18	Leiden University. 2020. WHO ICTRP: Manipulating learning mechanisms to alter nocebo effects: A pharmacological neuroimaging study on pain and itch.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002637-37-NL	Patientenpopulation
786	EUCTR2018-001601-82-NL / MR311-3506(AMBU-001)	Mundipharma Pharmaceuticals B.V.. 2021. WHO ICTRP: Study comparing pain relief between low-dose methoxyflurane and the usual treatment in patients with pain due to accidents in the emergency medical services in the Netherlands. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001601-82-NL	Patientenpopulation
787	IRCT20181021041399N1	Artesh University of Medical Sciences. 2019. WHO ICTRP: The effective of opioid-ketamine on pain relief in traumatic patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181021041399N1	Patientenpopulation
788	NCT03756961 / 2017-003830-97;OS-PCC-2017 / 2017-003830-97 OS-PCC-2017	Göteborg University. 2022. WHO ICTRP: Effects of an Opioid Free/Sparing Care Pathway for Patients Undergoing Obesity Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03756961	Patientenpopulation
789	EUCTR2018-002383-38-FI / OY062018	University of Oulu. 2018. WHO ICTRP: Premedication for less invasive surfactant administration. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002383-38-FI	Patientenpopulation

790	EUCTR2018-003421-28-IE / 11-18	St Patrick's Mental Health Services. 2021. WHO ICTRP: Ketamine interleaved with electroconvulsive therapy for depression, a pragmatic randomised controlled pilot trial (KITE-Dep). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003421-28-IE	Patientenpopulation
791	NTR7471	Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands. 2022. WHO ICTRP: Effects of S-ketamine on brain activation in healthy women, healthy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR7471	Patientenpopulation
792	CTRI/2018/08/015209 / NIL	Sri Guru Ram Das Institute Of Medical Sciences And Research. 2021. WHO ICTRP: Comparison of two doses of ketamine along with steroid and local anaesthetic agent for relief of low backpain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015209	Patientenpopulation
793	EUCTR2018-002669-20-PL / 03KET2018	Celon Pharma SA. 2021. WHO ICTRP: The planned study is to determined the Esketamine's efficacy (it's effectiveness and dose response) and pharmacokinetic properties (the fate of a substance in the body based on its concentration in the blood) and safety assessments (the occurrence of possible side effects) after multiple dose of inhaled Esketamine, compared to placebo in subject with treatment resistant bipolar depression.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002669-20-PL	Intervention
794	EUCTR2018-001963-22-PL / 02KET2018	Celon Pharma SA. 2021. WHO ICTRP: The planned study is to determined the Esketamine's efficacy (it's effectiveness and dose response) and pharmacokinetic properties (the fate of a substance in the body based on its concentration in the blood) and safety assessments (the occurrence of possible side effects) after multiple dose of inhaled Esketamine, compared to placebo in subject with treatment resistant depression in the course of major depressive disorder.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001963-22-PL	Intervention
795	EUCTR2018-001539-39-CZ / NV18-04-00260	Národní ústav duševního zdraví. 2022. WHO ICTRP: A study searching for the factors predicting ketamine´s antidepressant effect. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001539-39-CZ	Patientenpopulation
796	EUCTR2018-000142-18-FI / 1.0	Turku University Hospital. 2018. WHO ICTRP: Feasibility and effects of subcutaneously given combination of dexmedetomidine and ketamine in ALS patients receiving palliative care. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000142-18-FI	Patientenpopulation

797	JPRN-UMIN000032355	HUPES - Hospital Universitario Professor Edgard Santos. 2022. WHO ICTRP: COMPARATIVE STUDY OF ESKETAMINE AND RACEMIC KETAMINE IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, NON-INFERIORITY TRIAL. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032355	Vergleichstherapie
798	ChiCTR1800015879	The Affiliated Wuxi Mental Health Center of Nanjing Medical University. 2019. WHO ICTRP: Efficacy and safety of ketamine, S-ketamine and R-ketamine in the treatment of resistant depression: a randomized controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015879	Vergleichstherapie
799	CTRI/2018/02/011995 / Nil	Peoples College of Medical Sciences. 2021. WHO ICTRP: Comparasion of effect of two drug regimes 1) combination of Ketamine plus Midazolam and 2) Tramadol in prevention of shivering in immediate post operative period after surgery under spinal analgesia.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011995	Patientenpopulation
800	NCT03434041 / ESKETINTRD3006; CR108418 / ESKETINTRD3006 CR108418	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434041	Studiendauer
801	NCT03421275 / FK_0001	Anna Meuronen, MD. 2020. WHO ICTRP: Intranasal Esketamine and Fentanyl for Pain in Minor Trauma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03421275	Patientenpopulation
802	EUCTR2017-003643-38-FR / 17-HPNCL-01	Fondation Lenval - Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-LENVAL. 2018. WHO ICTRP: INTRANASAL KETAMINE IN THE REDUCTION OF THE ISOLATED FRACTURES OF THE HIGHER MEMBER OF THE CHILD TO PEDIATRIC EMERGENCIES. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003643-38-FR	Patientenpopulation
803	NCT03407872 / 01KET2017	Celon Pharma SA. 2020. WHO ICTRP: Safety and Pharmacokinetic Study of Inhaled Esketamine in Healthy Volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407872	Patientenpopulation
804	EUCTR2017-003830-97-SE / OS-PCC-2017	Sahlgrenska University Hospital. 2021. WHO ICTRP: Effects of an Opiod Sparing Care Pathway for Patients undergoing Obesity Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003830-97-SE	Patientenpopulation

805	ChiCTR-INR-17013710	Anesthesiology Dept. Shenzhen Hospital, Southern Medical University. 2017. WHO ICTRP: Optimization of anesthesia managements for gastrointestinal endoscopy in old patients: prospective, randomized, controlled clinical study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-17013710	Patientenpopulation
806	DRKS00013208 / 2017064323;6021R / 2017064323 6021R	Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin der Universitätsklinik Düsseldorf. 2022. WHO ICTRP: The influence of esketamine analgesia on emotional distress of palliative inpatients. A retrospective analysis.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013208	Patientenpopulation
807	NCT03298906 / 54135419TRD1020;2017-003174-14;CR108377 / 2017-003174-14 54135419TRD1020 CR108377	Janssen Research & Development, LLC. 2018. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Ticlopidine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03298906	Patientenpopulation
808	CTRI/2017/09/009808 / Nil	Dayanand Medical College Hospital. 2021. WHO ICTRP: Comparing pain relief after Cesarean Section by using different drug combinations at surgical wound.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009808	Patientenpopulation
809	ISRCTN59349598 / KME 39/08/16	University Clinical Centre Maribor. 2017. WHO ICTRP: Hemodynamic stability during anesthesia induction with ketofol mixture - identifying optimal ratio. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN59349598	Patientenpopulation
810	EUCTR2017-002167-18-FI / FK_0001	Anna Meuronen. 2017. WHO ICTRP: Nenäsuihkeena käytettävät vahvat kipulääkkeet vammakivun hoidossa. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002167-18-FI	Patientenpopulation
811	NTR6480	Maastricht Universitair Medisch Centrum. 2022. WHO ICTRP: S-ketamine for acute and chronic headache after brainsurgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR6480	Patientenpopulation
812	NCT03185819 / 2016-004422-42;ESKETINSUI2002;CR108323 / 2016-004422-42 CR108323 ESKETINSUI2002	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses 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 Pediatric Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03185819	Intervention

813	EUCTR2016-003990-17-ES / 54135419SUI3001;2016-003990-17-SK / 2016-003990-17-SK 54135419SUI3001	Janssen-Cilag Internacional NV. 2019. WHO ICTRP: A Study of the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in the Rapid Reduction of Symptoms of Major Depressive Disorder, in Adults at Imminent Risk for Suicide. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003990-17-ES	Patientenpopulation
814	EUCTR2016-003990-17-HU / 54135419SUI3001;2016-003990-17-SK / 2016-003990-17-SK 54135419SUI3001	Janssen-Cilag International NV. 2019. WHO ICTRP: A Study of the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in the Rapid Reduction of Symptoms of Major Depressive Disorder, in Adults at Imminent Risk for Suicide. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003990-17-HU	Patientenpopulation
815	NCT03097133 / 2016-003992-23;54135419SUI3002;CR108285 / 54135419SUI3002 CR108285 2016-003992-23	Janssen Research & Development, LLC. 2021. WHO ICTRP: 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. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03097133	Patientenpopulation
816	NCT03039192 / 2016-003990-17;54135419SUI3001;CR108284 / CR108284 54135419SUI3001 2016-003990-17	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: 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. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03039192	Patientenpopulation
817	EUCTR2017-000057-40-SE / dex_vs_ket	Karolinska University Hospital. 2017. WHO ICTRP: Comparison of intranasally given drug dexmedetomidine with. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000057-40-SE	Patientenpopulation
818	EUCTR2016-004764-18-IE / 01-17	St Patrick's Mental Health Services. 2021. WHO ICTRP: Ketamine as an adjunctive therapy for Major Depression - a randomised controlled pilot trial: The KARMA-Dep Trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004764-18-IE	Patientenpopulation
819	EUCTR2016-002068-14-AT / KET_po	Medical University of Vienna. 2021. WHO ICTRP: Investigation of antidepressant efficacy of oral ketamine treatment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002068-14-AT	Patientenpopulation

820	NCT02994173 / T281/2016	Turku University Hospital. 2020. WHO ICTRP: Dose-response of Ketamine in Patient Controlled Analgesia in Orthopaedic Surgery Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994173	Patientenpopulation
821	NTR6161	UMCG. 2022. WHO ICTRP: Orale ketamine als aanvullende behandeling bij patiënten met een therapieresistente depressie. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR6161	Vergleichstherapie
822	JPRN-JapicCTI-163408 / NCT02918318	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2020. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Japanese Participants With Treatment Resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163408	Intervention
823	NCT02940509 / STUDY00006048	Milton S. Hershey Medical Center. 2022. WHO ICTRP: Ketamine and Magnesium in Post-operative Pain Control in Patients Treated With Opioids. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940509	Patientenpopulation
824	EUCTR2016-002887-14-FI / 2.0	University of Turku. 2020. WHO ICTRP: Dose-response of ketamine in patient controlled analgesia in orthopaedic surgery patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002887-14-FI	Patientenpopulation
825	NCT02918318 / 54135419TRD2005; CR108227 / 54135419TRD2005 CR108227	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2020. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine in Japanese Participants With Treatment Resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918318	Intervention
826	NCT02919579 / 2016-002424-86;54135419TRD1019;CR108228 / 2016-002424-86 CR108228 54135419TRD1019	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of a Single-Dose and Repeat-Administration of Intranasal Esketamine on On-Road Driving in Participants With Major Depressive Disorder. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919579	Patientenpopulation
827	EUCTR2015-003957-16-NL / ZonMw80-83600-98-3074	University Medical Centre Groningen. 2016. WHO ICTRP: Oral ketamine for treating depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003957-16-NL	Intervention
828	NCT02857777 / 54135419TRD1018; CR108213 / 54135419TRD1018 CR108213	Janssen Research & Development, LLC. 2017. WHO ICTRP: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Elderly Japanese, and Healthy Younger Adult Japanese Subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857777	Patientenpopulation

829	NCT02846519 / ESKETINTRD1008; CR108128 / CR108128 ESKETINTRD1008	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Han Chinese, Korean, Japanese, and Caucasian Participants and the Effects of Rifampin on the Pharmacokinetics of Intranasally Administered Esketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02846519	Patientenpopulation
830	IRCT2016060528283N1 / 90-122	Vice Chancellor for research Mazandaran University of Medical Sciences.. 2018. WHO ICTRP: Comparison of the effects of ketamine, magnesium sulfate and nesdonal on propofol injection pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016060528283N1	Patientenpopulation
831	EUCTR2016-002148-17-NL / ORKA	LUMC. 2018. WHO ICTRP: Reversal of opioid-induced respiratory depression by ketamine in healthy volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002148-17-NL	Patientenpopulation
832	NCT02782104 / 54135419TRD3008;2015-003578-34;CR108149 / CR108149 2015-003578-34 54135419TRD3008	Janssen Research & Development, LLC. 2022. WHO ICTRP: A Long-term Safety Study of Esketamine Nasal Spray in Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782104	Studientyp
833	NCT02737605 / 2014-004457-14;ESKETINTRD1013;CR106218 / ESKETINTRD1013 2014-004457-14 CR106218	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of Esketamine on Cardiac Repolarization in Healthy Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737605	Patientenpopulation
834	RBR-247s9q	Centro De Psiquiatria E Pesquisas Sandra Ruschel Ltda. 2022. WHO ICTRP: Study of Intranasal Rapid Action Esketamine for treatment of Major Depressive Disorder Treatment Resistant. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-247s9q	Studiendauer
835	RBR-9pgk4f	Centro De Psiquiatria E Pesquisas Sandra Ruschel Ltda. 2022. WHO ICTRP: A study of Intranasal Rapid Action Esketamine for Major Depression Treatment Resistant. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9pgk4f	Studienstatus
836	RBR-3xk32h	Clinica Dr. Norton Sayeg Ltda. EPP. 2022. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Participants with Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3xk32h	Studienstatus

837	RBR-3dccf6	Clinica Dr. Norton Sayeg Ltda. EPP. 2022. WHO ICTRP: A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Avoiding in Adult Participants With Treatment-resistant. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3dccf6	Vergleichstherapie, Studienstatus
838	RBR-5vkxts	Centro De Psiquiatria E Pesquisas Sandra Ruschel Ltda. 2022. WHO ICTRP: A Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in Treatment resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5vkxts	Studientyp
839	NCT02717052 / 2014-003280-38;1643/2014 / 1643/2014 2014-003280-38	Medical University of Vienna. 2020. WHO ICTRP: Positron Emission Tomography Assessment of Ketamine Binding of the Serotonin Transporter. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717052	Patientenpopulation
840	CTRI/2016/03/006704 / NIL	St Stephens Hospital Delhi. 2021. WHO ICTRP: Assessing effectiveness and safety of two medications :nasal ketamine and oral promethazine as premedication in pediatric patients undergoing routine operations. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/03/006704	Patientenpopulation
841	KCT0001822	The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital. 2019. WHO ICTRP: Preventive effect of ketamine on postsurgical widespread increase of pain sensitivity. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001822	Patientenpopulation
842	EUCTR2016-000216-14-GB / AUT021206	Autifony Therapeutics Limited. 2016. WHO ICTRP: Study of effects of AUT00206 in healthy males - ketamine challenge. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000216-14-GB	Patientenpopulation
843	NCT02682225 / 54135419TRD1015; CR108104 / 54135419TRD1015 CR108104	Janssen Research & Development, LLC. 2017. WHO ICTRP: Crossover Study to Evaluate the Abuse Potential of Intranasal Esketamine Compared to Racemic Intravenous Ketamine in Nondependent, Recreational Drug Users. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02682225	Patientenpopulation
844	NCT02674295 / 54135419TRD1016; CR108107 / 54135419TRD1016 CR108107	Janssen Research & Development, LLC. 2016. WHO ICTRP: A Mass Balance Study With a Microtracer Dose of 14C-esketamine in Healthy Male Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02674295	Patientenpopulation
845	EUCTR2015-004982-10-FI / LOC-2016	Harry Scheinin. 2017. WHO ICTRP: The Neural Mechanisms of Anesthesia and Human Consciousness (Part 6). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004982-10-FI	Patientenpopulation

846	NCT02624401 / LOC-2016	University of Turku. 2017. WHO ICTRP: The Neural Mechanisms of Anesthesia and Human Consciousness (Part 6). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624401	Patientenpopulation
847	NCT02611505 / ESKETINTRD1011; CR108098 / CR108098 ESKETINTRD1011	Janssen Research & Development, LLC. 2017. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611505	Patientenpopulation
848	NTR5486	Department of Anesthesiology and , Department of Gastroenterology & Hepatology, Academic Medical Centre,. 2022. WHO ICTRP: Comparison of different forms of sedation during endoscopie of the bile ducts. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR5486	Patientenpopulation
849	NCT02606084 / 54135419TRD1014; CR108058 / 54135419TRD1014 CR108058	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606084	Patientenpopulation
850	PACTR201510001293646	Cairo University hospitals, faculty of medicine. 2022. WHO ICTRP: Effect of S (+) ketamine on the release of proinflammatory cytokines. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201510001293646	Patientenpopulation
851	NCT02568176 / ESKETINTRD1010; 2015-002654-13;CR108043 / ESKETINTRD1010 CR108043 2015-002654-13	Janssen Research & Development, LLC. 2017. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Study of Intranasal Esketamine and Its Effects on the Pharmacokinetics of Orally-Administered Midazolam and Bupropion in Healthy Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568176	Patientenpopulation
852	NCT02543385 / 2008/905/D	KK Women's and Children's Hospital. 2015. WHO ICTRP: S Ketamine Use in Total Abdominal Hysterectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543385	Patientenpopulation
853	NCT03231683 / EC 200801014	KK Women's and Children's Hospital. 2017. WHO ICTRP: Use of S+Ketamine During Target-Controlled Intravenous Anaesthesia After Abdominal Hysterectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03231683	Patientenpopulation
854	EUCTR2015-002667-42-NL / ABR53999	AMC. 2015. WHO ICTRP: Comparison of two forms of sedation during endoscopic inspection of the liver and bile ducts. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002667-42-NL	Patientenpopulation

855	NTR5359	LUMC anesthesiology department. 2022. WHO ICTRP: Effect of Sodium NItroprusside (SNP) on R,S•] and S•]Ketamine•]induced psychotropic side effects, hemodynamic changes and pain relief in healthy volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR5359	Patientenpopulation
856	NTR5358	anesthesiology department of LUMC. 2022. WHO ICTRP: Feasibility and pharmacokinetics of nebulized S-ketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR5358	Patientenpopulation
857	IRCT2014053117927N1	Vice chancellor for research, Aja university of medical sciences. 2018. WHO ICTRP: Comparison of Ketofol with Ketamine for procedural sedation and analgesia in emergency department. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014053117927N1	Patientenpopulation
858	EUCTR2015-000202-20-FR / RC-P0041	Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL). 2017. WHO ICTRP: Observe the analgesia effect and tolerance of IV injected ketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000202-20-FR	Patientenpopulation
859	NCT02497287 / ESKETINTRD3004; 2014-004587-38;CR107148 / CR107148 2014-004587-38 ESKETINTRD3004	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Long-term, Safety and Efficacy Study of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02497287	Studientyp
860	NCT02493868 / ESKETINTRD3003; 2014-004586-24;CR107128 / ESKETINTRD3003 CR107128 2014-004586-24	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493868	Vergleichstherapie
861	EUCTR2014-002451-26-FI / 538264464328	Department of Psychiatry, Helsinki University Central Hospital. 2015. WHO ICTRP: The effect of ketamine on suicidality. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002451-26-FI	Patientenpopulation
862	NCT02421913 / CMCampinas;CMCampinas	Centro Medico Campinas. 2015. WHO ICTRP: Efficacy of S(+)-Ketamine Administered as a Continuous Infusion for the Control of Postoperative Pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421913	Patientenpopulation

863	NCT02422186 / ESKETINTRD3005; 2014-004588-19;CR107129 / ESKETINTRD3005 2014-004588-19 CR107129	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Elderly Participants With Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422186	Studiendauer
864	NCT02418585 / ESKETINTRD3002; 2014-004585-22;CR107147 / CR107147 2014-004585-22 ESKETINTRD3002	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02418585	Studiendauer
865	NCT02417064 / ESKETINTRD3001; 2014-004584-20;CR107146 / 2014-004584-20 CR107146 ESKETINTRD3001	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Fixed Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417064	Intervention
866	NTR5139	Catharina Hopsital Eindhoven. 2022. WHO ICTRP: Procedural propofol sedation with ketamine versus alfentanil and remifentanil in patients for cardiac ablation.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR5139	Patientenpopulation
867	EUCTR2015-000550-37-NL / NL52444.058.15	LUMC. 2015. WHO ICTRP: Treatment of ketamine side effects using nitroprusside. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000550-37-NL	Patientenpopulation
868	EUCTR2014-004535-40-HU / 0189/DEV	Develco Pharma Schweiz AG. 2016. WHO ICTRP: Clinical study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of Ketamine HCl PR tablets in patients with chronic non-malignant neuropathic pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004535-40-HU	Patientenpopulation
869	NCT02345148 / ESKETINTRD1012; 2014-003690-42;CR106172 / CR106172 ESKETINTRD1012 2014-003690-42	Janssen Research & Development, LLC. 2017. WHO ICTRP: Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability Study of Intranasally Administered Esketamine in Elderly and and Healthy Younger Adult Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345148	Patientenpopulation
870	NCT02343289 / ESKETINTRD1009; 2014-004055-31;CR106240 / CR106240 2014-004055-31 ESKETINTRD1009	Janssen Research & Development, LLC. 2015. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Absolute Bioavailability of Intranasal and Oral Esketamine and the Effects of Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Intranasal Esketamine in Healthy Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343289	Patientenpopulation

871	NTR5032	Catharina Hospital Eindhoven. 2022. WHO ICTRP: Procedural propofol sedation with ketamine versus alfentanil and remifentanil in patients for cardiac ablation.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR5032	Patientenpopulation
872	NCT02334059 / STUDY00001623	Milton S. Hershey Medical Center. 2020. WHO ICTRP: Effect of Single Dose Ketamine and Magnesium on Postoperative Pain in Patients Undergoing Bariatric Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02334059	Patientenpopulation
873	NCT02397356 / 2014-000837-22;R14066M / 2014-000837-22 R14066M	Tampere University Hospital. 2020. WHO ICTRP: Inhaled Nebulised S(+)-Ketamine for Postoperative Analgesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397356	Patientenpopulation
874	NTR4852	Leiden University Medical Center. 2022. WHO ICTRP: Effect of perioperative ketamine on postoperative cognition - a randomized placebo-controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR4852	Patientenpopulation
875	NCT02228239 / 2014-002005-38;ESKETINTRD1006;CR104764 / 2014-002005-38 CR104764 ESKETINTRD1006	Janssen Research & Development, LLC. 2015. WHO ICTRP: Study to Assess the Effects of Esketamine on Safety of On-road Driving in Healthy Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228239	Patientenpopulation
876	NTR4633	Catharina Hospital Eindhoven. 2022. WHO ICTRP: Procedural Propofol Sedation with ketamine versus alfentanil and remifentanil.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR4633	Patientenpopulation
877	NCT02154334 / ESKETINTRD1007; 2014-000534-38;CR104359 / CR104359 2014-000534-38 ESKETINTRD1007	Janssen Research & Development, LLC. 2016. WHO ICTRP: Study to Assess the Effects of Allergic Rhinitis and Co-administration of Mometasone or Oxymetazoline on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasal Esketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154334	Patientenpopulation
878	NCT02133001 / ESKETINSUI2001;CR103162 / CR103162 ESKETINSUI2001	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Participants Who Are Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133001	Patientenpopulation

879	ACTRN12614000444684 / None	Impax Pharmaceuticals,A Division of Impax Laboratories, Inc.. 2020. WHO ICTRP: Evaluation of the Pharmacokinetics of Sublingual IPX237 in Healthy Volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000444684	Patientenpopulation
880	NCT02129088 / ESKETINTRD1003; 2013-005372-18;CR103806 / CR103806 2013-005372-18 ESKETINTRD1003	Janssen Research & Development, LLC. 2015. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Esketamine in Healthy Elderly and Adult Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129088	Patientenpopulation
881	NCT02094378 / ESKETINTRD1005; 2014-000468-16;CR103823 / 2014-000468-16 CR103823 ESKETINTRD1005	Janssen Research & Development, LLC. 2015. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Intranasal Esketamine on Cognitive Functioning in Healthy Subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094378	Patientenpopulation
882	EUCTR2014-000839-16-DK / SM3-RS-2014	HovedOrtoCentret, Rigshospitalet. 2015. WHO ICTRP: The effect og ketamine og morphine consumption and pain after spine surgery in patients with a daily morphine use. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000839-16-DK	Patientenpopulation
883	EUCTR2013-005587-26-CZ / AM-101-CL-12-01	Auris Medical Inc.. 2016. WHO ICTRP: Study to observe efficacy and safety of AM-101 in patients with tinnitus. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005587-26-CZ	Patientenpopulation
884	EUCTR2013-005588-24-CZ / AM-101-CL-12-03	Auris Medical Inc.. 2017. WHO ICTRP: Study to observe long-term safety of AM-101 in patients with tinnitus. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005588-24-CZ	Patientenpopulation
885	NCT02060929 / ESKETINTRD1004; CR102971 / CR102971 ESKETINTRD1004	Janssen Research & Development, LLC. 2015. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Intranasal Esketamine Administered With and Without a Nasal Guide on the Intranasal Device. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060929	Patientenpopulation
886	ISRCTN90985804 / 2013-005114-35;Nil known;Nil known / 2013-005114-35 Nil known	Helsinki University Central Hospital (Finland). 2022. WHO ICTRP: S-ketamine to reduce negative pressure wound therapy dressing change associated pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90985804	Patientenpopulation

887	NCT01998958 / 2013-004005-11;JNJ-54135419;ESKETINTRD2003;CR102968 / JNJ-54135419 2013-004005-11 CR102968 ESKETINTRD2003	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998958	Vergleichstherapie
888	EUCTR2013-004005-11-BE / ESKETINTRD2003	Janssen-Cilag International NV. 2022. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intranasal Esketamine in Treatment-resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004005-11-BE	Vergleichstherapie
889	NCT01980303 / ESKETINTRD1002; CR101101 / CR101101 ESKETINTRD1002	Janssen Research & Development, LLC. 2015. WHO ICTRP: A Study to Assess the Pharmacokinetics of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Japanese and Caucasian Volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980303	Patientenpopulation
890	EUCTR2013-003357-17-DK / Ketamin_SST01	Prof. Asbjørn Mohr Drewes. 2020. WHO ICTRP: The Ketamine - a novel approach to treating painful chronic pancreatitis.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003357-17-DK	Patientenpopulation
891	EUCTR2013-001527-39-HU / AM-101-CL-12-04	Auris Medical AG. 2017. WHO ICTRP: Study to observe long-term safety of AM-101 in patients with tinnitus. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001527-39-HU	Patientenpopulation
892	EUCTR2013-001527-39-BE / AM-101-CL-12-04;2013-001527-39-HU / AM-101-CL-12-04 2013-001527-39-HU	Auris Medical AG. 2017. WHO ICTRP: Study to observe long-term safety of AM-101 in patients with tinnitus. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001527-39-BE	Patientenpopulation
893	IRCT2013072911676N2	Vice chancellor for Research, Tehran University of Medical Sciences and Health Services. 2018. WHO ICTRP: Effect of midazolam-fentanyl versus propofol-ketamine sedation for peribulbar nerve block. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013072911676N2	Patientenpopulation
894	ACTRN12613001097730 / None	Impax Pharmaceuticals, A Division of Impax Laboratories, Inc.. 2020. WHO ICTRP: Evaluation of the Pharmacokinetics of IPX237 Formulations in Healthy Volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001097730	Patientenpopulation

895	EUCTR2013-002012-27-SE / KEDOB	LANDSTINGET I ÖSTERGÖTLAND. 2018. WHO ICTRP: Ketamine dose finding study in pediatric burn wound care. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002012-27-SE	Patientenpopulation
896	EUCTR2013-000956-16-NL / 43907	Erasmus Medical Center. 2013. WHO ICTRP: Confusion after noncardiac surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000956-16-NL	Patientenpopulation
897	IRCT201305165362N5	Anesthesiology and Critical Care Research Center,Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Ir. 2018. WHO ICTRP: Evaluation of the effect of Intravenous dexamethasone vs. ketamine gargle vs. intravenous dexamethasone combined with ketamine gargle on post operative sore throat and hoarseness. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201305165362N5	Patientenpopulation
898	NCT01809340 / KETIVEDI2001;2012-002954-21;CR100957 / CR100957 KETIVEDI2001 2012-002954-21	Janssen Research & Development, LLC. 2015. WHO ICTRP: The Effect of Minocycline on Relapse After Successful Intravenous Ketamine/Minocycline-induced Symptoms Response in Subjects With Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01809340	Vergleichstherapie
899	NCT01807429 / 390284	Isfahan University of Medical Sciences. 2015. WHO ICTRP: Is Analgesic Effect of Low Dose Ketamine-midazolam the Same as Morphine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807429	Patientenpopulation
900	NCT01780259 / ESKETINTRD1001; 2012-004374-25;CR100942 / ESKETINTRD1001 CR100942 2012-004374-25	Janssen Research & Development, LLC. 2015. WHO ICTRP: A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intranasally Administered Esketamine in Healthy Participants. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780259	Patientenpopulation
901	ISRCTN44502774 / KETTO201200074726	Helsinki University Central Hospital (Finland). 2021. WHO ICTRP: Ketamine to reduce postoperative pain in back surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44502774	Patientenpopulation
902	EUCTR2012-002518-38-ES / KETASONE	Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. 2013. WHO ICTRP: Study of ketamine and dexamethasone to treat pain from back surgery (lumbar fusion). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002518-38-ES	Patientenpopulation

903	NCT01640080 / ESKETIVTRD2001; 2011-005992-17;CR100843 / CR100843 2011-005992-17 ESKETIVTRD2001	Janssen Research & Development, LLC. 2020. WHO ICTRP: A Study of the Efficacy of Intravenous Esketamine in Adult Patients With Treatment-Resistant Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01640080	Intervention
904	EUCTR2012-001341-41-AT / EKTKet01	Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie I. 2012. WHO ICTRP: Propofol vs. Ketamin. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001341-41-AT	Intervention
905	EUCTR2012-001908-38-AT / 08042012	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie. 2022. WHO ICTRP: The interaction of intravenous s-ketamine on sevoflurane anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001908-38-AT	Patientenpopulation
906	EUCTR2012-001175-36-NO / Keta-1	Haukeland University hospital. 2013. WHO ICTRP: LOW-DOSE KETAMINE AS ADJUVANT TREATMENT TO MORPHINE IN NEUROPATHIC CANCER PAIN.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001175-36-NO	Patientenpopulation
907	EUCTR2011-004005-24-ES / EC04-2010	Complejo Hospitalario Torrecárdenas. 2015. WHO ICTRP: N/A. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004005-24-ES	Patientenpopulation
908	EUCTR2011-005476-41-GB / MMHSCT1096	Manchester Mental Health and Social Care Trust. 2019. WHO ICTRP: Ketamine augmentation of (meaning addition to) ECT to improve outcomes in depression.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005476-41-GB	Patientenpopulation
909	EUCTR2012-000747-26-FI / KETTO201200047426	Helsinki Universiy Central Hospital. 2019. WHO ICTRP: Ketamine to reduce postoperative pain in back surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000747-26-FI	Patientenpopulation
910	ISRCTN39347168 / 11-N-94	Atrium Medisch Centrum (Netherlands). 2015. WHO ICTRP: A comparison of two sleep induction drugs used in the intensive care. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN39347168	Patientenpopulation

911	EUCTR2010-024265-40-ES / KETA-FAN	HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE. 2012. WHO ICTRP: Administration of Ketamine, an anaesthetic drug, in the perineural space vs intravenous, to reverse the peripheral and central pain sensitization in phantom limb pain, a phenomena thought to be linked with the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors which are activated both in the peripheral and central nervous system and are related to the maintenance of pain.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024265-40-ES	Patientenpopulation
912	DRKS00003527 / U1111-1127-4851;2010-023414-31;4038024;72/10 / 4038024 72/10 2010-023414-31 U1111-1127-4851	Otto-von-Guericke University Magdeburg. 2022. WHO ICTRP: Ketamine in treatment resistant major depression (TRD) -. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003527	Vergleichstherapie
913	EUCTR2011-005992-17-DE / ESKETIVTRD2001	Janssen-Cilag International N.V.. 2014. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Esketamine in the Treatment of Patients With Treatment Resistant Major Depression. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005992-17-DE	Intervention
914	EUCTR2011-000407-41-ES / FSJD-ESCOKETA-2010	FUNDACIÓ SANT JOAN DE DEU. 2014. WHO ICTRP: ASSESSMENT OF THE ANALGESIC EFFICACY AND TOLERABILITY OF THE PERIOPERATIVE ASSOCIATION OF KETAMINE WITH OPIATES AFTER POSTERIOR VERTEBRAL FUSION SURGERY IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000407-41-ES	Patientenpopulation
915	EUCTR2011-000329-66-ES / HS/EC2010004	Ana Vallejo de la Cueva. 2013. WHO ICTRP: NO. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000329-66-ES	Patientenpopulation
916	NCT01506921 / 11 MRI-ASL	Lund University. 2015. WHO ICTRP: Racemic Ketamine Versus S-ketamine With Arterial Spin Labeling (ASL)-MRI in Healthy Volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01506921	Patientenpopulation
917	EUCTR2011-004733-14-AT / GSKET102011	Medizinische Universität Wien. 2014. WHO ICTRP: Intravenous S-Ketamine as an Analgesic Adjunct to General Anesthesia in chronic opioid-tolerant patient. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004733-14-AT	Patientenpopulation
918	EUCTR2011-003786-14-BE / AGO/2011/006	Ghent University Hospital. 2017. WHO ICTRP: Heeft het toedienen van ketamine of sevoflurane bij kinderen van 0 tot 14 jaar een meerwaarde tijdens het verwijderen van chirurgische thoraxdrains?. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003786-14-BE	Patientenpopulation

919	NTR3140	Leiden University Medical Center. 2022. WHO ICTRP: PK STUDY.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR3140	Patientenpopulation
920	EUCTR2010-022336-36-FR / RBHP2010CONSTANTIN	CHU de Clermont-Ferrand. 2016. WHO ICTRP: Place de la Kétamine à dose anti-hyperalgésique dans l'épargne morphinique en réanimation. - KETAREA. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022336-36-FR	Patientenpopulation
921	KCT0000180	Asan Medical Center. 2019. WHO ICTRP: Clinical trial for ketamine effect using electroencephalography and electromyography during induction period of anesthesia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000180	Patientenpopulation
922	EUCTR2011-003654-40-IE / APC031	Department of Psychiatry. 2022. WHO ICTRP: A study to see if the medication Ketamine can relieve depression in people who have not responded to another class of medication called Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRIs). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003654-40-IE	Intervention
923	IRCT201011164819N2	Isfahan University of Medical Sciences. 2018. WHO ICTRP: Comparison of efficacy of ketamine and tramadol in preventing post-operative shivering. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201011164819N2	Patientenpopulation
924	CTRI/2011/06/001850 / NIL	lady hardinge medical college and S S K Hospital university of delhi. 2021. WHO ICTRP: To study and comparatively evaluate the ketamine-propofol with fentanyl-propofol combination for procedural sedation and analgesia in patients undergoing laparoscopic tubal ligation and to study which drug combination leads to an earlier recovery and discharge.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001850	Patientenpopulation
925	EUCTR2011-000672-34-FR / PHRC IR 2011 PICKERING	CHU de Clermont-Ferrand. 2016. WHO ICTRP: Etude Antagonistes NMDA et douleur neuropathique. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000672-34-FR	Patientenpopulation
926	ISRCTN17811636 / N/A	Maastricht University Medical Centre (Netherlands). 2015. WHO ICTRP: Does S(+)-ketamine or the combination of S(+)-ketamine and magnesium reduce post-operative opioid requirements after abdominal surgery?. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17811636	Patientenpopulation

927	EUCTR2011-000506-21-GB / Chumbley1	Imperial College Healthcare NHS Trust. 2019. WHO ICTRP: A double-blind, randomised placebo-controlled trial to determine whether low-dose intravenous ketamine peri-operatively can prevent chronic post-surgical pain, in patients undergoing thoracotomy or video assisted thoracic surgery (VATS). - RCT of ketamine versus placebo after thoracotomy or VATS surgery (1). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000506-21-GB	Patientenpopulation
928	EUCTR2011-000396-14-GB / 3/006/11	University of Aberdeen. 2019. WHO ICTRP: The use of Ketamine as an anaesthetic during electroconvulsive therapy (ECT) for depression: does it improve treatment outcome? - The use of Ketamine as an anaesthetic during electroconvulsive therapy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000396-14-GB	Patientenpopulation
929	NTR2761	no sponsor,. 2022. WHO ICTRP: Effect of Pregabaline and S-Ketamine on knee function after total knee arthroplasty.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR2761	Patientenpopulation
930	EUCTR2010-022772-31-AT / 20100812v2	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. 2015. WHO ICTRP: Brain Network Dysfunction as a Model for Schizophrenia: Connectivity Alterations using Ketamine and pharmacological Magnetic Resonance Imaging - Network Dysfunction, Schizophrenia and phMRI. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022772-31-AT	Patientenpopulation
931	EUCTR2010-024462-21-GB / Reda 007583	Research and Development, Barts and The London NHS Trust. 2017. WHO ICTRP: Prospective, double-blinded, randomised, placebo controlled trial of pre-emptive analgesia to prevent pain following sternotomy for cardiac surgery. - Preventing Pain After Heart Surgery. Version 2.0. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024462-21-GB	Patientenpopulation
932	NTR2717	Leiden University Medical Center. 2022. WHO ICTRP: Influence of ketamine on the brain.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR2717	Patientenpopulation
933	NCT01275547 / EKBB28/10	University Hospital, Basel, Switzerland. 2015. WHO ICTRP: The Analgesic Effect of Combined Treatment With Intranasal S-ketamine and Intranasal Midazolam. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275547	Patientenpopulation

934	CTRI/2010/091/006091 / Naprod/CT/S-ketamine/102010,version noIND/10/V.1	Naprod Life Science Pvt. Ltd. 304, town center Andheri- kurla Andheri (E)Mumbai 400059. 2021. WHO ICTRP: A clinical trial to study of two drugs, ketamine and s-ketamine in surgeries for lower abdomen or other lower extremities.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006091	Patientenpopulation
935	NCT01270282 / AM-101-CL-10-02;AM-101-CL-10-02	Auris Medical, Inc.. 2015. WHO ICTRP: Comparison of Single Versus Repeat Doses of AM-101 in the Treatment of Acute Inner Ear Tinnitus. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01270282	Patientenpopulation
936	NTR2693	No sponsor. 2022. WHO ICTRP: Patient Controlled Intravenous Analgesia (PCiA) with the combination of morphine and S-ketamine.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR2693	Patientenpopulation
937	ACTRN12610001090000 / None	Margarida Castanheira Rodrigues Bretas Bastos, MD. 2020. WHO ICTRP: Effect of intra-operative sedation with low-doses of S-Ketamine on depression in the elderly: randomized double-blind controlled trial. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001090000	Patientenpopulation
938	NTR2465	Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden, The Netherlands. 2022. WHO ICTRP: The F-KET study.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR2465	Patientenpopulation
939	NCT01250418 / STU00031783	Northwestern University. 2017. WHO ICTRP: SNAP VS BIS(OAA/S) Scale During a Sedation Regimen With and Without Ketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250418	Patientenpopulation
940	NCT01165294 / CR017368	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.. 2015. WHO ICTRP: The Effect of Ketamine on Attentiveness. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01165294	Patientenpopulation
941	EUCTR2009-010625-39-CZ / MZ09-PCP-SosPeter	Prague Psychiatric Center. 2012. WHO ICTRP: QEEG cordance and EEG connectivity changes after administration of subanesthetic ketamine doses in depressive disorder patients - AD-KET-QEEG. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010625-39-CZ	Patientenpopulation
942	EUCTR2009-017682-33-FR / 2009_05/0943	CHRU de Lille. 2022. WHO ICTRP: L'intérêt de la Xylocaine(r) et de la kétamine per et postopératoire sur la prise en charge de la douleur postopératoire aigue et chronique après colectomie par Laparoscopie - KETALIDO. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017682-33-FR	Patientenpopulation

943	NCT01022840 / 180808	Medical University of Graz. 2015. WHO ICTRP: The Preemptive Analgetic Potency of Low Dose S-Ketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01022840	Patientenpopulation
944	NTR2039	Leiden University Medical Centre (LUMC). 2022. WHO ICTRP: The effect of ketamine and methadon on healthy volunteers with special. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR2039	Patientenpopulation
945	NTR2005	This study is part of TREND (Trauma RElated Neuronal Dysfunction).. 2022. WHO ICTRP: The effect of ketamine on inhibitory pain mechanimsm in the central nervous system in chronic pain patients.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR2005	Patientenpopulation
946	EUCTR2009-013801-33-DK / 201010	Steen W. Henneberg, Børnesmerteenheden, Anæstesi afd. 4013, Juliane Marie Centeret, Rigshospitalet. 2014. WHO ICTRP: Nasal administration af sufentanil+ketamin til procedure-relaterede smerter hos børn.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013801-33-DK	Patientenpopulation
947	EUCTR2009-010883-40-ES / META-KETA	IMAS. 2012. WHO ICTRP: Efecto de la administración endovenosa combinada de metadona y ketamina en PCA sobre la analgesia postoperatoria de pacientes intervenidos de artrodesis lumbar.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010883-40-ES	Patientenpopulation
948	EUCTR2009-013110-27-GB / D2285C00001	AstraZeneca AB. 2012. WHO ICTRP: A phase I, multi-centre, double-blind, placebo-controlled parallel group study to assess the pharmacoMRI effects of AZD6765 in male and female patients fulfilling the criteria for Major Depressive Disorder. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013110-27-GB	Patientenpopulation
949	ISRCTN12885779 / 2008-001642-19;EudraCT: 2008-001642-19 / EudraCT: 2008-001642-19 2008-001642-19	University Hospital of Northern Sweden (University Hospital of Umeå). 2020. WHO ICTRP: Peri-operative pain management in children and adolescents undergoing scoliosis surgery: pain, nausea and psychological impact. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12885779	Patientenpopulation
950	EUCTR2009-012658-19-NL / Protocol_KET-MET_2009	Leiden University Medical Center. 2012. WHO ICTRP: N/A. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012658-19-NL	Patientenpopulation

951	EUCTR2009-012586-55-NL / Protocol_DNIC_2009	Leiden University Medical Center. 2012. WHO ICTRP: Influence of S(+)-ketamine on Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) and offset analgesia (OA) in chronic pain patients (neuropathic pain, complex regional pain syndrome type 1, fibromyalgia) and healthy volunteers - DNIC. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012586-55-NL	Patientenpopulation
952	EUCTR2008-008597-31-SE	Malmoe University Hospital. 2012. WHO ICTRP: Comparative study to evaluate the effects of racemic ketamin versus s-ketamine on cerebral blood flow, blood volume and metabolism - S-ketaminv1,2008-12-16. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008597-31-SE	Patientenpopulation
953	NCT00847418 / EKBB 351/08, 2009DR1015	University Hospital, Basel, Switzerland. 2015. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nasally Applied Esketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847418	Patientenpopulation
954	EUCTR2008-007987-40-IT / KetaminaEsse	AZIENDA OSPEDALIERA MAGGIORE DELLA CARITA` DI NOVARA. 2012. WHO ICTRP: Low dose intravenous ketamine (S) associated to thoracic epidural analgesia: effects on the ?post-thoracotomy pain syndrome? (PTPS) - ND. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007987-40-IT	Patientenpopulation
955	EUCTR2008-001236-13-IT / 2008-001236-13	AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA. 2012. WHO ICTRP: Sperimental controlled and randomized in singol blind study.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001236-13-IT	Patientenpopulation
956	NTR1550	Leiden University Medical Center (LUMC), Department of Anesthesiology. 2022. WHO ICTRP: Treatment of Complex Regional Pain Syndrome type I; A randomised, single-blind, placebo-controlled study with multiple rounds of S(+)-ketamine infusions.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR1550	Patientenpopulation
957	EUCTR2008-005178-10-DE / AM-101-CL-08-01;NCT00860808 / AM-101-CL-08-01 NCT00860808	Auris Medical AG. 2012. WHO ICTRP: Efficacy of AM 101 in Patients with Acute Inner Ear Tinnitus: A Multi-Centre, Double-Blind, randomised, Placebo-Controlled, Multiple Dose, Group Comparison Phase II Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005178-10-DE	Patientenpopulation
958	EUCTR2008-003293-18-GB / RGHT000470	Belfast Health and Social Care Trust. 2019. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of ketamine in infants - Pharmacokinetics of ketamine in infants. Version 3. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003293-18-GB	Patientenpopulation

959	EUCTR2008-004961-25-FR / 2008/0827	CHRU de Lille. 2012. WHO ICTRP: ETUDE COMPARATIVE KETAMINE DOSE UNIQUE VERSUS KETAMINE BOLUS ET PERFUSION CONTINUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ANALGESIE DES DOULEURS TRAUMATIQUES DES MEMBRES EN MEDECINE D'URGENCE PREHOSPITALIERE - KETAPERF. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004961-25-FR	Patientenpopulation
960	EUCTR2008-001493-32-IT / RC 16/07	ISTITUTO PER L'INFANZIA BURLO GAROFOLO. 2012. WHO ICTRP: Comparison between two different sedation strategies (propofol versus propofol plus ketamine) in deep sedation managed by non anesthesiologists. - Propofol versus propofol plus ketamine in non anesthesiologists managed deep sedation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001493-32-IT	Patientenpopulation
961	EUCTR2008-001787-36-DE / ANA-07113G	Universitätsklinikum Mannheim, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin. 2012. WHO ICTRP: Verbessert die perioperative Applikation von Esketamin in subanästhetischer Dosierung die postoperative Analgesie? - Periketa. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001787-36-DE	Patientenpopulation
962	ISRCTN15105737 / N/A	Saint Luc University Clinic (Cliniques Universitaires Saint Luc) (Belgium). 2015. WHO ICTRP: Remifentanil versus sufentanil regimen for intensive care unit (ICU) postoperative sedation after coronary artery bypass graft surgery: a prospective, randomised and double-blinded study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15105737	Patientenpopulation
963	EUCTR2008-001642-19-SE / scolios1	Umeå University. 2012. WHO ICTRP: Perioperative pain management in children and adolscents undergoing scoliosis surgery. Intravenous analgesia with S-Ketamine and Morphine versus epidural analgesia with Fentanyl-Bupivacaine-Epinephrine. Pain, nausea and psychological impact. - Scoliosis surgery pain. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001642-19-SE	Patientenpopulation
964	EUCTR2008-004002-14-NL / BSIK3016 P08.xxx	TREND. 2012. WHO ICTRP: pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-ketamine in fibromyalgia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004002-14-NL	Patientenpopulation
965	NTR1343	LUMC, department of anesthesiology. 2022. WHO ICTRP: Fibromyalgia ketstudy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR1343	Patientenpopulation

966	EUCTR2008-003693-17-NL / KetKet_2008	Leiden University Medical Center. 2012. WHO ICTRP: Treatment of Complex Regional Pain Syndrome type I: A randomised, double-blind, placebo-controlled study with multiple rounds of S(+)-ketamine infusions. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003693-17-NL	Patientenpopulation
967	EUCTR2008-002638-31-NL / 2008_norket	LUMC. 2012. WHO ICTRP: Contribution of norketamine to ketamine-induced antinociception,. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002638-31-NL	Patientenpopulation
968	NTR1328	Leiden University Medical Center (LUMC), Department of Anaesthesiology. 2022. WHO ICTRP: The NorKet Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR1328	Patientenpopulation
969	EUCTR2008-001700-23-NL / ketapop08	None. 2012. WHO ICTRP: Finding best practice: use of s-ketamine peroperatively and in patient controlled analgesia in the treatment of pain after major abdominal surgery.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001700-23-NL	Patientenpopulation
970	NTR1259	Department of Anaesthesiology. 2022. WHO ICTRP: Perioperative analgesia and postoperative pain processing. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR1259	Patientenpopulation
971	EUCTR2007-003277-19-IT	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI. 2012. WHO ICTRP: modifications on the pain-threshold in labour and the effects of the epidural analgesia and S-Ketamina on the pai-threshold - ND. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003277-19-IT	Patientenpopulation
972	EUCTR2007-003276-19-IT / 783	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI. 2014. WHO ICTRP: Efficacy and safety of s- Ketamine and Remifentanil for endovenous analgesy in labour pains - ND. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003276-19-IT	Patientenpopulation
973	NCT00534586 / 603/01	Technische Universität München. 2015. WHO ICTRP: Anesthetics and Auditory, Visceral, and Heat Evoked Potentials. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00534586	Patientenpopulation
974	NCT00532662 / 86-02-78-56790	Tehran University of Medical Sciences. 2015. WHO ICTRP: Postoperative Analgesia by Epidural vs IV Ketamine Concurrent With Caudal Anesthesia in Pediatric Orthopedic Surgery. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532662	Patientenpopulation

975	EUCTR2004-004141-18-IT / U.O.A.R. 1 06-2004	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO A.O. DI RILIEVO NAZIONALE. 2012. WHO ICTRP: STUDY RANDOMIZED, CONTROLLED, DOUBLE BLIND, PHASE III, TO CONFRONTED LEVOBUPIVACAINA 0.2 , LEVOBUPIVACAINE 0.15 KETAMINE S 0.5 MG/KG AND LEVOBUPIVACAINA 0.125 KETAMINE S 0.5 MG/KG. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004141-18-IT	Patientenpopulation
976	EUCTR2006-005635-25-IT / 1395	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI. 2012. WHO ICTRP: Postoperative pain after cesarean section :efficacy of S-ketamine at antihyperalgesic doses. - ND. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005635-25-IT	Patientenpopulation
977	EUCTR2007-002239-97-FR / P060402	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2012. WHO ICTRP: Ketamine en association avec une PCA morphine dans le traitement analgésique postopératoire de patients opérés de prothèse totale de hanche (PTH). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002239-97-FR	Patientenpopulation
978	ISRCTN49116945 / NCT01316744;KPS 2006-001 / NCT01316744 KPS 2006-001	Greater Glasgow and Clyde Health Board/Glasgow University (UK). 2022. WHO ICTRP: A randomised double-blind controlled trial of s-ketamine versus placebo in conjunction with best pain management in neuropathic pain in cancer patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN49116945	Patientenpopulation
979	EUCTR2007-000336-20-FR / 2007-04	Assistance Publique Hopitaux de marseille. 2012. WHO ICTRP: Kétamine IV et analgésie péridurale thoracique: effet sur la douleur et l afonction respiratoire postopératoires après thoracotomie. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000336-20-FR	Patientenpopulation
980	EUCTR2006-006445-13-FR / PROM 2006/0634	Centre hospitalier Régional et Universitaire. 2012. WHO ICTRP: Programme de réhabilitation précoce dans les Néphrectomie totales pour cancer du rein - PRP. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006445-13-FR	Patientenpopulation
981	ISRCTN20522161 / N/A	Leiden University Medical Centre (LUMC) (The Netherlands). 2019. WHO ICTRP: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-KETamine in healthy volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN20522161	Patientenpopulation

982	EUCTR2006-003217-40-IT / 801	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI. 2012. WHO ICTRP: Analgo-sedative therapy in neurosurgical pediatric patients Ketamine plus midazolam versus Remifentanyl plus Midazolam - ND. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003217-40-IT	Patientenpopulation
983	EUCTR2006-005761-19-FR / P060213	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2012. WHO ICTRP: Ketamine versus etomidate au cours de l'intubation en séquence rapide : conséquences sur la morbidité hospitalière. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005761-19-FR	Patientenpopulation
984	EUCTR2006-002495-18-GB / SG2006/1	Wrightington, Wigan and Leigh NHS Trust. 2019. WHO ICTRP: The use of ketamine in combination with midazolam for the induction of conscious sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). - Alternative sedation in endoscopy.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002495-18-GB	Patientenpopulation
985	EUCTR2006-002692-41-DE / AM-101-AAT-PHA1	Laboratoires Auris SAS. 2012. WHO ICTRP: Safety of AM-101 in Patients with Acute Inner Ear Tinnitus from Noise Trauma: a Dose-Finding Phase I/II Study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002692-41-DE	Patientenpopulation
986	EUCTR2006-000767-28-AT / 20061	Vienna Medical University. 2016. WHO ICTRP: Standardisierte Verlaufsbeobachtung von Patienten mit intrathekalem S(+)-Ketamin. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000767-28-AT	Patientenpopulation
987	EUCTR2006-003285-34-AT	. 2013. WHO ICTRP: Vergleich unterschiedlicher Strategien zur Analgosedierung in der interventionellen Radiologie bei der PTCD (perkutane transhepatische Cholangiodrainage): Eine kontrollierte, prospektive, randomisierte Untersuchung. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003285-34-AT	Patientenpopulation
988	NCT00354029 / 2006-001082-41	Asker & Baerum Hospital. 2017. WHO ICTRP: Effect of Perioperative i.v. Low-dose S(+) Ketamine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00354029	Patientenpopulation
989	EUCTR2006-002024-41-FR / P051048	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2012. WHO ICTRP: Etude de l'efficacité de la kétamine à faibles doses analgésiques, en association avec les morphiniques, dans le traitement de la douleur cancéreuse rebelle - KETADOL. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002024-41-FR	Patientenpopulation

990	EUCTR2006-002979-40-NL / 2006.05	LUMC. 2012. WHO ICTRP: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-ketamine in healthy volunteers - KET STUDY. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002979-40-NL	Patientenpopulation
991	NTR696	. 2022. WHO ICTRP: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of S(+)-ketamine in healthy volunteers.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR696	Patientenpopulation
992	NTR507	Leiden University Medical Center, dep. Anaesthesiology. 2022. WHO ICTRP: Treatment of Complex Regional Pain Syndome type 1: a randomised, double-blind, placebo-controlled study with S(+)-ketamine.. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR507	Patientenpopulation
993	NCT00209885 / OMA-LC01	Hvidovre University Hospital. 2015. WHO ICTRP: Optimal Multimodal Analgesia in Laparoscopic Cholecystectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00209885	Patientenpopulation
994	NCT00209872 / eudraCT # 2005-003595-38;OMA-AH01 / eudraCT # 2005-003595-38 OMA-AH01	Hvidovre University Hospital. 2015. WHO ICTRP: Optimal Multimodal Analgesia in Abdominal Hysterectomy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00209872	Patientenpopulation
995	NCT00115102 / AO1	University of Aarhus. 2015. WHO ICTRP: Sensory Examination and Pharmacological Modulation of Oral Hyperexcitability in Patients With Atypical Odontalgia and Matched Healthy Controls. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00115102	Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-151 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-151 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ESCAPE-TRD

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung** Ist unter (fortgesetzter) Behandlung mit einem SSRI oder SNRIs in beiden Behandlungsarmen, flexibel dosiertes Esketamin-Nasenspray zur Behandlung von Patienten mit therapieresistenter Major Depression (TRD) der Behandlung mit Quetiapin XR überlegen? ***Primäres Ziel*** • Remission zu Woche 8 Bestimmung des Anteils erwachsener Patienten mit TRD, die sich bei Studienstart in einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode und zum Zeitpunkt der 8 Wochen Visite in Remission befinden. Der Anteil Patienten in Remission ist in der Gruppe der Patienten größer, die mit flexibel dosiertem Esketamin-Nasenspray behandelt werden, als in der Gruppe, die mit Quetiapin XR behandelt werden. Beide Gruppen werden (zusätzlich) kontinuierlich mit einem SSRI oder SNRI behandelt. ***Sekundäres Ziel*** • Rückfallfrei nach Remission Bestimmung des Anteils erwachsener Patienten, die zur Woche 8 Visite eine Remission erreicht haben und bis Woche 32 rückfallfrei bleiben. Der Anteil Patienten, die bis Woche 32 rückfallfrei bleiben ist in der Gruppe der Patienten größer, die mit flexibel dosiertem Esketamin-Nasenspray behandelt werden, als in der Gruppe, die mit Quetiapin XR behandelt werden. Beide Gruppen werden (zusätzlich) kontinuierlich mit einem SSRI oder SNRI behandelt. ***Weitere Ziele*** • Bestimmung der Veränderung gegenüber Baseline zu allen Erhebungszeitpunkten für folgende Messinstrumente: ◦ MADRS Gesamtscore ◦ MADRS einzelne Items ◦ CGI-S (Clinical Global Impression - Severity) ◦ PHQ-9 (9 Item - Patient Health Questionnaire) ◦ SDS (Sheehan Disability Scale) ◦ SF-36 (36 Item - Short-Form Health Survey) ◦ QLDS (Quality of Life in Depression Scale) ◦ EQ-5D-5L (European Quality of Life Group, 5-Dimension, 5-Level Questionnaire) ◦ WPAI:D (Productivity and Activity Impairment (WPAI): Depression (D) Questionnaire) Patienten, die mit flexibel dosiertem Esketamin-Nasenspray behandelt werden, zeigen größere „positive“ Veränderungen gegenüber Baseline, als Patienten, die mit Quetiapin XR behandelt werden. Beide Gruppen werden (zusätzlich) kontinuierlich mit einem SSRI oder SNRI behandelt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestimmung des Messwerts zu allen Erhebungszeitpunkten für folgendes Messinstrument: • CGI-C (Clinical Global Impression - Change) **Sicherheit & Verträglichkeit** Bestimmung der Häufigkeit interventionsbedingter unerwünschter Ereignisse (AEs), einschließlich interventionsbedingter AEs von besonderem Interesse. Bestimmung der Häufigkeit von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltens auf Basis der C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale). ***Explorativ*** • Untersuchung des potenziellen Zusammenhangs zwischen Biomarkern und dem Ansprechen/Nichtansprechen auf die Studienintervention bei Studienteilnehmern mit TRD. • Pharmakogenomische Forschung (DNA und RNA) an ausgewählten Standorten.
Methoden		
3	Studiendesign	

3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**
		• Randomisiert
		• Zuteilungsverhältnis 1:1
		• Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer
		• Stratifizierung der Randomisierung nach Alter (18-64/65-74) und Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (2; 3 oder mehr) [inklusive der derzeitigen antidepressiven Therapie, die der Patient bei Screening erhalten hat, die verwendet wurde, um den Studieneinschluss zu bestimmen]
		Verblindung
		• Offen (open-label)
		• Verblindung der Endpunkterheber (MADRS)
		Zeithorizont
		• Screeningphase
		  • Woche -2 bis 0
		• Baseline
		  • Tag 1
		• Akutphase
		  • Tag 1 bis Woche 8 (primärer Endpunkt)
		• Erhaltungsphase
		  • Woche 9 bis Woche 32 (sekundärer Endpunkt)
		• Sicherheitsnachuntersuchung
		  • 2 Wochen nach letzter Behandlung
		Design
		• Parallel, zweiarmig, aktivkontrolliert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienorganisation • Multinational und -zentrisch **Phase** • III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	***Datum des Ursprungsprotokolls*** • 13. Januar 2020 (EDMS-ERI-192877595, 1.0) ***Amendment 1*** • 8. Oktober 2020 (EDMS-ERI-192877595, 2.0) Um die Auswirkungen der Coronavirus-Pandemie (COVID-19) auf die Durchführung der Studie und Kommentare regionaler Gesundheitsbehörden zu berücksichtigen. • Hinzufügen eines Leitfadens für Prüfärzte und Patienten um während der Coronavirus-Pandemie z. B. auftretende Selbstisolierung/Quarantäne, Reisebeschränkungen, Zugang zu Einrichtungen (inkl. Krankenhäuser) zu adressieren (Appendix 8). • Hinzufügen von Ausschlusskriterium 30; um sicherzustellen, dass Esketamin-Nasenspray entsprechend der Fachinformation verabreicht wird, werden Patienten mit vorbestehender Schilddrüsenerkrankung/-störung ausgeschlossen, die (1) innerhalb der letzten drei Monate vor Beginn des Screenings nicht in gleichbleibender (stabiler) Dosierung mit Schilddrüsenhormonen behandelt wurden sowie (2) Patienten, unabhängig von der Dosierung, deren Spiegel des schilddrüsenstimulierenden Hormon (TSH) außerhalb des zulässigen Bereichs liegt und deren freies Thyroxin (FT4-Wert) ebenfalls außerhalb des zulässigen Bereichs liegt. • Modifizieren von Ausschlusskriterium 6; um konsistent mit anderen klinischen Esketaminstudien zu sein, werden Patienten mit einer aktuell diagnostizieren Zwangsstörung sowie Patienten mit einer aktuell oder früher diagnostizieren histrionischen Persönlichkeitsstörung, einer narzisstischen Persönlichkeitsstörung oder einer intellektuellen Entwicklungsstörung (DSM-V Kodierung 317, 318.0, 318.1, 318.2, 315.8 und 319), ausgeschlossen. • Modifizieren von Ausschlusskriterium 13; um sicherzustellen, dass Seroquel XR entsprechend der Fachinformation verabreicht wird, werden Patienten mit bestätigter oder vermuteter Kardiomyopathie oder Myokarditis ausgeschlossen. • Hinzufügen von Ausschlusskriterium 31; um das vermeintliche Risiko einer Neutropenie, entsprechend der Fachinformation von Seroquel XR, zu adressieren werden Patienten mit einer Anzahl weißer Blutkörperchen ≤ 2,0 ×

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		103/µL beim Screening oder einer medikamenteninduzierten Neutropenie in der Vorgeschichte, ausgeschlossen. • Entscheidung des Sponsors und Wunsch der Gesundheitsbehörden, die Suizidalität während der Studie engmaschiger zu monitorieren. Der C-SSRS, in der „Seit der letzten Visite Version“ wird zusätzlich entsprechend Untersuchungsplan [Schedule of Activities] wöchentlich während der ersten 4 Wochen der Studie, d. h. innerhalb der Akutphase und während der Sicherheitsnachuntersuchung eingesetzt. • Um das metabolische Risiko im Zusammenhang mit der Einnahme von Seroquel XR entsprechend der Fachinformation zu adressieren, wird das Körpergewicht zusätzlich entsprechend dem Untersuchungsplan [Schedule of Activities] auch während der Sicherheitsnachuntersuchung und während der Erhaltungsphase der Studie alle vier Wochen erhoben. • Um die nach akutem Absetzen von Quetiapin beschriebenen Absetzsymptome zu lindern, wird das Absetzen der Behandlung mit Quetiapin durch schrittweise Dosisreduktion über 1 bis 2 Wochen an entsprechenden Stellen im Protokoll (1.2 Schema, 1.3 Untersuchungsplan [Schedule of Activities], 6.1.2) angepasst. • Um die Sicherheit der Patienten zu erhöhen die mit Seroquel XR behandelt werden, wird Magnesium zur Liste der klinischen Labortests (Appendix 2) aufgenommen. Die Fachinformation von Seroquel XR weist darauf hin, dass bei der Verschreibung von Quetiapin an Patienten mit Hypomagnesiämie Vorsicht geboten ist. • Die Liste der verbotenen Begleitmedikationen (Appendix 4) wurde auf Forderung von Gesundheitsbehörden aktualisiert und um anticholinerge Medikamente und um Medikamente, die ein Elektrolytungleichgewicht oder eine QT-Veränderung verursachen, erweitert und der Kommentar zum Einsatz von Antipsychotika entfernt. • Die Liste unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse wurde aufgrund von Veränderungen der Rechtslage und der Selbstverpflichtung der Janssen-Cilag GmbH um Ereignisse, die auf ein Missbrauchspotenzial hindeuten, Blasenentzündung (Zystitis) und hepatische Beeinträchtigung erweitert. Es wurde klargestellt, dass Suizidalität auch Suizidgedanken und suizidales Verhalten umfasst. • Zur Vereinfachung und um Verwechslungen zu vermeiden, wurde der Hinweis für die dreifache Aufzeichnung von EKGs entfernt, da sie für diese Studie nicht erforderlich ist. • Zur Präzisierung des bestehenden Wortlauts wurden die Einschlusskriterien 4, 5 und 6 umformuliert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Um die Konsistenz des Protokolls mit dem bestehenden Wortlaut zu erhöhen, wurde als Abbruchgrund explizit hinzugefügt, dass die Studienteilnahme zu beenden ist, wenn der Prüfer der Ansicht ist, dass es keine Anzeichen für eine klinische Verbesserung gibt und eine weitere Fortsetzung der Studienintervention nicht im besten Interesse des Studienteilnehmers wäre. • Zur Spezifizierung der erlaubten Behandlungen, inklusive der minimalen Dosierung und Substanzklassen, wird eine Tabelle der erlaubten vorangegangenen antidepressiven Behandlungen eingefügt. • Zur Präzisierung des bestehenden Wortlauts sind die Punktevergabe und die verwendeten Skalen des SF-36 detaillierter beschrieben. • Präzisierung des Wortlauts zu den geplanten Subgruppenanalysen. Subgruppenanalysen werden für das Alter (18-64 Jahre; 65-74 Jahre), die Anzahl Behandlungen auf die Patienten nicht angesprochen haben (2; 3 oder mehr) sowie für das Geschlecht und den Schweregrad der Depression durchgeführt. Bei Bedarf ist eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region möglich. • Angleichung an die neuesten Leitlinien und Protokollverfahren innerhalb von Janssen bezüglich der Meldung von Kombinationsprodukten mit einem Medizinproduktbestandteil. Textliche Klarstellung, dass bei Kombinationsprodukten mit einem Medizinproduktbestandteil Fehlfunktionen oder Mängel als Produktbeanstandungen („Product Quality Complaint“, PQCs) und nicht als unerwünschte Medizinproduktwirkungen gemeldet werden. Streichung von Abschnitt 8.3.8: Mängel an Medizinprodukten und Anhang 7: Unerwünschte Ereignisse von Medizinprodukten, unerwünschte Medizinproduktnebenwirkungen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Produktmängel: Definition und Verfahren zur Erhebung, Bewertung, Weiterverfolgung und Berichterstattung. • Ersetzung von Anhang 7 (siehe vorausgehende Änderung), durch eine Tabelle, die zulässige vorausgehende Antidepressiva benennt, inklusive deren Minimaldosierung nach Fachinformation und zugehöriger Substanzklasse. • Klärung wissenschaftlicher und operativer Aspekte des Studiendesigns und Korrektur oder Klärung kleinerer Fehler, die festgestellt wurden: (1) Quelldaten wurden geändert, sodass diese direkt im eCRF erfasst werden können. (2) Erhebung der Körpergröße während des Screenings hinzugefügt. (3) Der Fragebogen zur Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und -tätigkeit wurde von Spezifisches Gesundheitsproblem (WPAI:SHP) auf Depression (WPAI:D) aktualisiert. (4) Geringfügige Änderungen in Bezug auf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Grammatik, Formatierung, Rechtschreibung, redaktionelle Klarstellungen oder Konsistenz. (5) Die Vertraulichkeitserklärung wurde überarbeitet, um einer Aktualisierung durch die Rechtsabteilung zu entsprechen.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien** Jeder potenzielle Studienteilnehmer, der in die Studie eingeschlossen wird, muss alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen: 1. Zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung muss der Studienteilnehmer, männlich oder weiblich, 18 Jahre (oder älter, wenn das gesetzliche Mindestalter für das Einverständnis in dem Land, in dem die Studie durchgeführt wird, >18 Jahre ist) bis einschließlich 74 Jahre alt sein. 2. Zum Zeitpunkt des Screenings die DSM-V-Diagnosekriterien für eine einmalige oder rezidivierende MDD ohne psychotische Merkmale erfüllen, basierend auf einer klinischen Beurteilung und bestätigt durch das MINI 3. Zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline einen IDS-C30-Gesamtwert von >34 haben. 4. Kriterium modifiziert durch Amendment 1 4.1. Zum Zeitpunkt des Screenings eine aktuelle antidepressive Behandlung mit einem SSRI/SNRI erhalten, die zu einem Nicht-Ansprechen (Verbesserung der Symptome um weniger als 25 %) führte, nachdem sie in einer angemessenen Dosierung (basierend auf den Dosierungsangaben der Fachinformation [bzw. dem lokalen Äquivalent, falls zutreffend] für eine angemessene Dauer von mindestens 6 Wochen verabreicht und auf die maximal verträgliche Dosis hochtitriert wurde; der Studienteilnehmer muss zum Zeitpunkt des Screenings Anzeichen einer minimalen klinischen Verbesserung zeigen, um in die Studie aufgenommen werden zu können (Siehe auch Ausschlusskriterium 4.) Die klinische Verbesserung eines Studienteilnehmers während der aktuellen AD-Behandlung wird rückwirkend in einem qualifizierten psychiatrischen Interview durch einen erfahrenen Kliniker bewertet. Zu Beginn der Studie (Tag 1), vor der Randomisierung, bewertet der Studienarzt alle Veränderungen der Anzeichen/Symptomen der Depression des Studienteilnehmers seit der Screeninguntersuchung und bestätigt, dass die Einschlusskriterien für die derzeitige AD-Behandlung immer noch erfüllt sind (d. h. Nicht-Ansprechen und minimale klinische Verbesserung). 5. Kriterium modifiziert durch Amendment 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5.1. Der aktuellen antidepressiven Behandlung ging unmittelbar ein Nicht-Ansprechen auf mindestens eine, jedoch nicht mehr als fünf verschiedene aufeinanderfolgende Behandlungen (alle innerhalb der aktuellen mittelschweren bis schweren antidepressiven Episode) mit ADs voraus, die in angemessener Dosierung über eine angemessene Dauer von mindestens 6 Wochen eingenommen wurden und während des Screenings dokumentiert worden sind. 6. Kriterium modifiziert durch Amendment 1 6.1. Muss mit mindestens zwei verschiedenen antidepressiven Substanzklassen (unter den vorangegangenen Behandlungen) in angemessener Dosierung über eine angemessene Dauer von mindestens 6 Wochen behandelt worden sein, was zu einem Nicht-Ansprechen innerhalb der aktuellen mittelschweren bis schweren depressiven Episode führte (einschließlich der aktuellen Behandlung mit einem SSRI/SNRI). 7. Muss am Tag 1 vor der Randomisierung ein einziges orales SSRI/SNRI einnehmen. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Kombination von ADs und/oder ergänzenden Substanzen[1] einnehmen, sind zur Studienteilnahme berechtigt. Alle AD-Behandlungen, einschließlich aller ergänzenden Substanzen, müssen vor der Randomisierung am Tag 1 gemäß den geltenden Fachinformationen (oder ggf. lokalen Äquivalenten) abgesetzt werden, mit Ausnahme des fortzusetzenden SSRI/SNRI. [1] Mit Ausnahme von Quetiapin XR, das bei einer Dosierung von mehr als 50 mg/Tag für die aktuelle mittelschwere bis schwere depressive Episode ausgeschlossen ist; siehe Ausschlusskriterium 2. 8. Muss bei der körperlichen Untersuchung, der Anamnese und den Vitalwerten (einschließlich Blutdruck) zum Zeitpunkt des Screenings medizinisch stabil sein. Bei Auffälligkeiten, die nicht in den Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt sind, muss deren klinische Bedeutung vom Studienarzt abgeklärt und in den Originalunterlagen des Studienteilnehmers festgehalten werden. 9. Muss mit der Selbstverabreichung der intranasalen Medikation zurechtkommen und in der Lage sein, den Anweisungen zur intranasalen Verabreichung zu folgen. 10. Muss eine Einverständniserklärung unterzeichnen, in dem er/sie bestätigt, dass er/sie den Zweck und die erforderlichen Abläufe der Studie verstanden hat und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. 11. Muss zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (Tag 1) eine separate Einverständniserklärung unterzeichnen, wenn er oder sie einverstanden ist, fakultativ Biomarker- und/oder genomische (DNA- und RNA-) Proben für die Forschung zur Verfügung zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		stellen (sofern die örtlichen Bestimmungen dies zulassen). Die Ablehnung des Einverständnisses für die fakultativen Biomarker- und/oder genomischen DNA- und RNA-Proben für die Forschung schließt einen Studienteilnehmer nicht von der Teilnahme an der Hauptstudie aus. 12. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss einen negativen hochsensitiven Serumschwangerschaftstest (β-humanes Choriongonadotropin [β-hCG]) zum Zeitpunkt des Screenings und einen negativen Urinschwangerschaftstest vor der ersten Dosis der Studienintervention an Tag 1 aufweisen. 13. Eine Frau darf entweder: 13.1. Nicht gebärfähig sein 13.2. Oder muss, falls sie gebärfähig ist, eine hochwirksame, vorzugsweise anwenderunabhängige Methode der Empfängnisverhütung anwenden (Versagensrate von <1 % pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung) und sich bereit erklären, so lange sie Studienintervention erhält und bis mindestens 6 Wochen nach der letzten Dosis - dem Ende der relevanten systemischen Exposition, eine hochwirksame Methode anzuwenden. 14. Ein Mann, der während der Studie (d. h. ab dem 1. Tag vor der ersten Dosis) mit einer gebärfähigen Frau und für mindestens einen Spermatogenesezyklus (definiert als ca. 90 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis der Studienintervention (d. h. Esketamin-Nasenspray in Kombination mit einem fortlaufend eingenommenen SSRI/SNRI oder Quetiapin XR als Augmentation eines fortlaufend eingenommenen SSRI/SNRI) sexuell aktiv ist, muss die folgenden Kriterien erfüllen: 14.1. Muss mit seiner Partnerin eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung praktizieren. 14.2. Muss ein Kondom benutzen, wenn seine Partnerin schwanger ist. 14.3. Muss zustimmen, kein Sperma zu spenden. Hinweis: Ändert sich die Gebärfähigkeit nach Beginn der Studie, muss die Partnerin eines männlichen Studienteilnehmers eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, wie oben beschrieben. Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen sollte mit den örtlichen Vorschriften über die Verwendung von Verhütungsmethoden für Studienteilnehmer an klinischen Studien übereinstimmen. 15. Muss bereit und in der Lage sein, die in diesem Protokoll genannten Einschränkungen der Lebensführung einzuhalten **Ausschlusskriterien** Jeder potenzielle Studienteilnehmer, der eines der folgenden Kriterien erfüllt, wird von der Studienteilnahme ausgeschlossen: 1. Ist während der aktuellen mittelschweren bis schweren depressiven Episode mit Esketamin oder Ketamin behandelt worden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Ist in der aktuellen mittelschweren bis schweren depressiven Episode mit Quetiapin mit verlängerter oder sofortiger Wirkstofffreisetzung mit einer Dosis von mehr als 50 mg/Tag behandelt worden. Hinweis: Wenn die Studienteilnehmer in der aktuellen Episode mit Quetiapin (mit verlängerter oder sofortiger Wirkstofffreisetzung) in einer Dosierung von ≤ 50 mg behandelt wurden, muss dies mindestens 7 Tage vor der Randomisierung abgesetzt werden (Washout-Periode). 3. Hatte in der aktuellen mittelschweren bis schweren depressiven Episode depressive Symptome, die nicht auf eine angemessene Behandlung mit Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ansprachen, definiert als mindestens 7 Behandlungen mit einseitiger/beidseitiger EKT. 4. Zeigt keine Anzeichen für eine klinische Verbesserung oder eine deutliche Verbesserung unter der aktuellen AD-Behandlung, die ein SSRI /SNRI einschließt, wie während des Screenings durch einen erfahrenen Kliniker während des qualifizierten psychiatrischen Interviews festgestellt wurde. Hinweis: Wenn ein Studienteilnehmer während des Screenings keine Anzeichen für eine minimale klinische Verbesserung bei seiner derzeitigen Behandlung mit AD, die einen SSRI/SNRI einschließt, zeigt, kann er bei der nächsten aufeinander folgenden Behandlungslinie mit AD (wenn diese einen SSRI/SNRI einschließt) erneut gescreent werden (1 Mal), nachdem er diese in einer angemessenen Dosierung für eine angemessene Dauer von mindestens 6 Wochen eingenommen hat. 5. Erhielt während der aktuellen depressiven Episode eine Vagalnervstimulation oder eine tiefe Hirnstimulation. 6. Kriterium modifiziert durch Amendment 1 6.1. Es liegt eine aktuelle oder frühere DSM-V-Diagnose einer psychotischen Störung oder Depression mit psychotischen Merkmalen, einer bipolaren oder verwandten Störung (bestätigt durch den MINI), einer Zwangsstörung (nur aktuell), einer geistigen Behinderung (DSM-V-Diagnose-codes 317, 318.0, 318.1, 318.2, 315.8 und 319), einer Autismus-Spektrum-Störung, einer Borderline-Persönlichkeitsstörung, einer antisozialen Persönlichkeitsstörung, einer histrionischen Persönlichkeitsstörung oder einer narzisstischen Persönlichkeitsstörung vor. 7. Das Alter zu Beginn der ersten depressiven Episode (MDD) war >55 Jahre. 8. Es liegen, entsprechend dem klinischen Urteil des Studienarztes, Tötungsgedanken oder -absichten vor; oder es liegen, entsprechend dem klinischen Urteil des Studienarztes, Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht innerhalb eines Monats vor dem Screening vor; oder, basierend auf dem C-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		SSRS, eine Antwort von „Ja“ auf Item 4 (Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan) oder Item 5 (Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz) für Suizidgedanken oder eine Vorgeschichte von suizidalem Verhalten innerhalb des letzten Jahres vor dem Screening. Studienteilnehmer, die Suizidgedanken mit Handlungsabsichten oder suizidales Verhalten vor Beginn der Akutphase angeben, sollten ebenfalls ausgeschlossen werden. 9. Eine Vorgeschichte einer mittelschweren oder schweren Substanzmissbrauchsstörung oder einer schweren Alkoholmissbrauchsstörung gemäß den DSM-V-Kriterien, mit Ausnahme von Nikotin oder Koffein, innerhalb von 6 Monaten vor Beginn des Screenings oder bei Vorliegen aktueller klinischer Symptome. 10. Eine Vorgeschichte (lebenslang) von Ketamin-, PCP-, Lysergsäurediethylamid- (LSD) oder 3,4-Methylendioxy-Methamphetamin (MDMA) Halluzinogen-bezogener Substanzmissbrauchsstörung. 11. Eine neurodegenerative Erkrankung (z. B. Alzheimer-Krankheit, vaskuläre Demenz, Parkinson-Krankheit mit klinischen Anzeichen einer kognitiven Beeinträchtigung) oder Anzeichen für eine leichte kognitive Beeinträchtigung. 12. Leidet derzeit an Anfällen, hat eine Vorgeschichte mit Epilepsie, neuroleptischem malignem Syndrom oder Tardiver Dyskinesie. 13. Kriterium modifiziert durch Amendment 1 13.1. Leidet an einer der folgenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen: • Zerebrovaskuläre Erkrankungen mit Schlaganfall in der Vorgeschichte oder transitorischer ischämischer Attacke. • Aneurysmatische Gefäßerkrankung (einschließlich intrakranielle, thorakale oder abdominale Aorta oder periphere arterielle Gefäße). • Vorgeschichte intrazerebraler Blutungen. • Herzkranzgefäßerkrankung mit Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder Revaskularisations-verfahren (z. B. Koronarangioplastie oder Bypassoperation) innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn (Tag 1). Studienteilnehmer, bei denen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening eine Revaskularisation durchgeführt wurde und die nach dem klinischen Urteil des Studienarztes klinisch stabil und symptomfrei sind, können eingeschlossen werden. • Unkontrollierte bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen, die zu hämodynamischer Instabilität führen. • Hämodynamisch signifikante Herzklappenerkrankungen wie Mitralinsuffizienz, Aortenstenose oder Aorteninsuffizienz.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestätigte oder vermutete Kardiomyopathie oder Myokarditis. • Herzinsuffizienz der New York Heart Association der Stadien III-IV jeglicher Ätiologie. 14. Eine klinisch relevante oder instabile Atemwegserkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: • Schwere Lungeninsuffizienz, einschließlich chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. • Schlafapnoe mit morbider Adipositas (Body-Mass-Index ≥ 35). 15. Ein unkontrollierter Bluthochdruck trotz Diät, Bewegung oder antihypertensiver Therapie an Tag 1 oder eine hypertensive Krise in der Vorgeschichte oder anhaltende Anzeichen für unkontrollierten Bluthochdruck, definiert als ein SBP in Rückenlage >140 mmHg oder ein DBP >90 mmHg. Hinweis: Am Tag 1 (vor Beginn der Studienintervention) ist ein SBP >140 mmHg oder DBP >90 mmHg in Rückenlage ein Ausschlusskriterium. Potenzielle Studienteilnehmer können ihre derzeitige(n) blutdrucksenkende(n) Medikation(en) während der Screeningphase anpassen lassen und vor der Randomisierung erneut bewerten lassen, um ihre Blutdruckkontrolle zu beurteilen. 16. Eine Vorgeschichte mit zusätzlichen Risikofaktoren für Torsade de pointes (z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie oder familiäres Auftreten des Long-QT-Syndroms). 17. Eine Krankengeschichte mit Symptomen und Hinweisen auf eine Leberzirrhose (z. B. Ösophagusvarizen, Aszites und erhöhte Prothrombinzeit) oder Alanin-Aminotransferase (ALT)- oder Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werte ≥ 3× der oberen Grenze des Normalwerts im Routinelabor oder in der Krankenakte oder während des Screenings. 18. Eine Triglyceridkonzentration (nüchtern) ≥ 500 mg/dL während des Screenings. 19. Ein positiver Urintest auf Drogenmissbrauch (einschließlich Barbituraten, Cannabinoiden, Methadon, Opiaten, Kokain, PCP und Amphetamin/Methamphetamin) am Tag 1 vor der Randomisierung, ODER Falls Psychostimulanzien (z. B. Amphetamin, Methylphenidat) für MDD verschrieben wurden, müssen die Medikamente beim Screening abgesetzt werden und die Studienteilnehmer müssen sich bereit erklären, sie während der Studie nicht einzunehmen. Studienteilnehmer werden ausgeschlossen, wenn sie am Tag 1 vor der Randomisierung einen positiven Urintest auf ein verschriebenes Psychostimulans gegen MDD aufweisen. Studienteilnehmer, denen Psychostimulanzien für andere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Indikationen als MDD (z. B. Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) verschrieben wurden, dürfen diese Medikamente jedoch während der Studie weiter einnehmen. Die Einnahme von Psychostimulanzien für den Freizeitgebrauch ist ausgeschlossen. Hinweis: Der zeitweilige Konsum von Cannabinoiden vor Beginn der Screeningphase ist kein Ausschlusskriterium, solange der Studienteilnehmer nicht die Kriterien für eine Substanzkonsumstörung erfüllt oder am ersten Tag vor der Randomisierung einen positiven Urintest auf Cannabinoide vorweisen kann. 20. Ein unkontrollierter Diabetes mellitus, nachgewiesen durch einen HbA1c-Wert von >9 % in den Krankenakten, Routinelabortests oder in der Anamnese der letzten 3 Monate vor der Baseline; oder diabetische Ketoazidose, hyperglykämisches Koma oder schwere Hypoglykämie mit Bewusstseinsverlust, wie sie in der Anamnese festgestellt wurden. 21. Ein unbehandeltes Glaukom, eine aktuelle penetrierende oder perforierende Augenverletzung, eine Hirnverletzung, eine hypertensive Enzephalopathie, eine intrathekale Therapie mit ventrikulären Shunts oder eine andere Erkrankung, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck oder einem erhöhten Augeninnendruck einhergeht, oder eine geplante Augenoperation hat, wie in der Anamnese festgestellt wurde. 22. Anatomische oder medizinische Gegebenheiten, die entsprechend dem klinischen Urteil des Studienarztes die Abgabe oder Absorption von Esketamin-Nasenspray beeinträchtigen könnten. 23. Maligne Erkrankungen in der Anamnese innerhalb der letzten 5 Jahre vor Studienbeginn (Ausnahmen sind Plattenepithel- und Basalzellkarzinome der Haut und Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses oder maligne Erkrankungen, die nach Meinung des Studienarztes in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors als geheilt gelten und ein minimales Risiko für ein Wiederauftreten aufweisen). 24. Eine bekannte Allergie, Überempfindlichkeiten, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegen Esketamin/Ketamin, Quetiapin XR und/oder einen der Hilfsstoffe. 25. Einnahme verbotener Medikamente, die die Dosierung an Tag 1, wie im Protokoll definiert, nicht erlaubt. 26. Nimmt täglich eine Gesamtdosis von Benzodiazepinen ein, die höher liegt als das Äquivalent von 4 mg/Tag Lorazepam an Tag 1. 27. Hat innerhalb der letzten 60 Tage vor Beginn der Screeningphase an einer klinischen Studie mit Ketamin oder Esketamin teilgenommen oder ein Prüfmedikament (einschließlich Prüfimpfstoffe) erhalten oder ein invasives

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		medizinisches Prüfgerät verwendet, oder hat im letzten Jahr vor Studienbeginn an 2 oder mehr klinischen Interventionsstudien zu Depression (MDD) oder anderen psychiatrischen Erkrankungen (mit unterschiedlichen Prüfmedikamenten) teilgenommen, oder nimmt derzeit an einer Interventionsstudie teil. 28. Ein Zustand, in dem nach Ansicht des Studienarztes die Teilnahme nicht im besten Interesse des Studienteilnehmers ist (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder der die im Protokoll vorgesehenen spezifizierten Erhebungen verhindert, einschränkt oder verzerrt. 29. Ist eine Frau, die schwanger ist, stillt oder plant, schwanger zu werden, oder ein Mann, der plant, ein Kind zu zeugen, während er an dieser Studie teilnimmt oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. 30. Kriterium hinzugefügt durch Amendment 1 Eine Schilddrüsenerkrankung/-störung hat, die bislang nicht angemessen behandelt wurde: • Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung/-störung die innerhalb der letzten drei Monate vor Beginn des Screenings nicht in gleichbleibender (stabiler) Dosierung mit Schilddrüsenhormonen behandelt wurde. • Unabhängig von der bisherigen Schilddrüsenanamnese wird, wenn der Wert des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH) außerhalb des zulässigen Bereichs liegt, eine Bestimmung des freien Thyroxins (FT4) durchgeführt. Wenn der FT4-Wert von der Norm abweicht und als klinisch signifikant angesehen wird (nach Rücksprache mit dem medizinischen Betreuer), ist der Proband nicht teilnahmeberechtigt. 31. Kriterium hinzugefügt durch Amendment 1 Eine Anzahl weißer Blutkörperchen $\leq 2{,}0 \times 10^3/\mu L$ beim Screening oder einer medikamenteninduzierten Neutropenie in der Vorgeschichte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische und Multinationale Studie durchgeführt in 121 Studienzentren in 24 Ländern (Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Dänemark, Finnland, Griechenland, Israel, Kasachstan, Malaysia, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Schweden, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigte Arabische Emirate, Österreich).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Esketaminarm** Einnahme von Esketamin-Nasenspray (28 Milligramm [mg] [Anfangsdosis für ältere Studienteilnehmer im Alter von 65 bis 74 Jahren und Erwachsene japanischer Abstammung; kann während der gesamten Studie in diesen Bevölkerungsgruppen verwendet werden; kann in 28-mg-Schritten hochtitriert werden], 56 mg [Anfangsdosis für erwachsene Studienteilnehmer im Alter von 18 bis 64 Jahren und darf während der gesamten Studie für alle Altersgruppen verwendet werden] oder 84 mg [Höchstdosis, auf die das Esketamin-Nasenspray hochtitriert werden darf]) zweimal wöchentlich mit einem flexiblen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierungsschema von Tag 1 bis Woche 4, einmal wöchentlich von Woche 5 bis Woche 8 und einmal wöchentlich oder einmal alle 2 Wochen von Woche 9 bis Woche 32, in Kombination mit einer (weiterhin) bestehenden Behandlung mit einem SSRI oder SNRI. **Kontrollarm** Einnahme von Quetiapin mit retardierter Wirkstofffreisetzung (XR) gemäß Fachinformation (oder, falls zutreffend, gemäß der lokalen Entsprechung). Bei erwachsenen Studienteilnehmern im Alter von 18 bis 64 Jahren beträgt die Anfangsdosis 50 mg/Tag an den Tagen 1 bis 2 und 150 mg/Tag an den Tagen 3 bis 4 [niedrigste wirksame Dosis]; eine weitere Dosissteigerung auf 300 mg/Tag ab Tag 5 erfolgt auf der Basis einer individuellen Studienteilnehmerevaluation. Bei älteren Teilnehmern im Alter von 65 bis 74 Jahren beträgt die Anfangsdosis 50 mg/Tag an den Tagen 1 bis 3, 100 mg/Tag an den Tagen 4 bis 7 und 150 mg/Tag an Tag 8; eine weitere Dosierung auf 300 mg/Tag erfolgt auf der Basis einer individuellen Studienteilnehmerevaluation, frühestens ab Tag 22, als Augmentation einer (weiterhin) bestehenden Behandlung mit einem SSRI oder SNRI.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Das primäre Zielkriterium ist: Remission der Erkrankung zu Woche 8, operationalisiert als Gesamtscore von ≤ 10 Punkten der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Die MADRS wird (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor der Endpunkterheber zum Einsatz kommt. **Sekundäres Zielkriterium** Das sekundäre Zielkriterium ist: Rückfallfrei zu Woche 32, der Patienten, die sich zu Woche 8 in Remission der Erkrankung befinden (primäres Zielkriterium). Rückfall ist operationalisiert als: • Verschlechterung der depressiven Symptomatik, definiert als MADRS Gesamtscore ≥ 22, bestätigt durch eine weitere Messung des MADRS Gesamtscore ≥ 22 innerhalb der darauffolgenden 5 bis 15 Tage. Das Datum der zweiten MADRS-Bewertung wird als Zeitpunkt des Rückfalls herangezogen. • Jeder Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik wegen: I. Verschlechterung der Depression II. Suizidprävention oder aufgrund eines Suizidversuchs Bei diesen Ereignissen wird der Beginn des Krankenhausaufenthalts als Zeitpunkt des Rückfalls herangezogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Suizidversuch, vollendeter Suizid oder ein anderes klinisch relevantes Ereignis, das nach dem klinischen Urteil des Studienarztes auf einen Rückfall der depressiven Erkrankung hindeutet, wegen dem der Studienteilnehmer jedoch nicht ins Krankenhaus eingewiesen wurde. Als Datum des Rückfalls wird der Beginn des jeweiligen Ereignisses herangezogen. Falls mehr als eines dieser Rückfallkriterien erfüllt ist, wird das früheste Datum als Rückfalldatum für diesen Studienteilnehmer herangezogen. **Weitere sekundäre Zielkriterien - A** Veränderung gegenüber Baseline zu allen Messzeitpunkten (Visiten) für die folgenden Messgrößen: *Arztberichtet* • Schweregrad der depressiven Erkrankung (MADRS Gesamtscore) • Symptome der depressiven Erkrankung (individuelle MADRS Items) • Schweregrad der depressiven Erkrankung (Clinical Global Impression of Severity [CGI-S] Score) *Patientenberichtet* • Schweregrad der depressiven Erkrankung (Patient Health Questionnaire Severity [PHQ-9] Gesamtscore) • Funktionaler Beeinträchtigung und damit verbundene Behinderung (Sheehan Disability Scale [SDS] Gesamtscore) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Short-Form Health Survey [SF-36v2] Zwei Summenskalen: Körperliche Gesundheit (PSC) sowie Psychische Gesundheit (MSC) und acht Domänen: Körperliche Funktion, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheit, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychische Gesundheit. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of Life in Depression Scale [QLDS] Gesamtscore) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (European Quality of Life Group, 5-Dimension, 5-Level Questionnaire [EQ-5D-5L] Gesamt- und VAS-Score) • Funktionsfähigkeit und Produktivität (Work Productivity and Activity Impairment: Depression [WPAI:D]), Differenziert vier Bereiche (Scores): (1) Abwesenheit von der Arbeit, (2) Beeinträchtigung der Produktivität, (3) Verlust der Produktivität insgesamt sowie (4) Beeinträchtigung von Aktivitäten **Weitere sekundäre Zielkriterien - B** Andere Erhebungszeitpunkte und Analysemethodik als „Weitere sekundäre Zielkriterien – A“

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Arztberichtet • Schnelle Wirksamkeit der Behandlung (MADRS Gesamtscore, Veränderung des Schweregrads der depressiven Erkrankung zu Tag 8 gegenüber Baseline) • Veränderung des Schweregrads der depressiven Erkrankung im Vergleich zum Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Clinical Global Impression of Change [CGI-C] zu allen Messzeitpunkten [Visiten]) **Weitere Erhebungen** • therapiebedingte UE inkl. UE von besonderem Interesse • lokale nasale Verträglichkeit • Vitalparameter (Puls/Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz) • 12-Kanal EKG • Überwachung des Suizidrisikos • Untersuchung des potenziellen Zusammenhangs zwischen Biomarkern und dem Ansprechen/Nichtansprechen auf die Studienintervention bei Studienteilnehmern mit TRD. Pharmakogenomische Forschung (DNA und RNA) an ausgewählten Standorten. **Erhebungszeitpunkte** Sämtliche visitenspezifischen und patientenberichtete Endpunkte (PHQ-9, QLDS, EQ-5D-5L, SF-36, SDS und WPAI:D) sind vor den arztberichteten Endpunkten, Untersuchungen (außer dem Urin-Drogenscreening bei der Erstuntersuchung [Tag 1]), Verfahren, anderen Konsultationen oder der Verabreichung des Esketamin-Nasensprays (sofern zutreffend) durchzuführen/auszufüllen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Primäres Ziel** Für das primäre Zielkriterium wird zur Bestimmung der Stichprobengröße angenommen, dass der Anteil Patienten in Remission zum Zeitpunkt der Woche 8 Visite im Esketaminarm bei 50 % und im Kontrollarm bei 35 % liegt. Der Anteil Patienten, die die Studienbehandlung zwischen Baseline und der Woche 8 Visite abbrechen, wird in beiden Studienarmen mit 17,5 % angenommen (diese werden als „Nicht-Remitter“ imputiert). Diese Annahmen führen, zum Zeitpunkt der Woche 8 Visite, zu Remissionsraten von 41,25 % im Esketaminarm und 28,88 % im Kontrollarm in einer „nicht-Remitter“ Imputationsanalyse (statistisch eine „non-responder imputation“ [NRI]). Bei einer statistischen Power von 90 %, einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 ergibt sich, bei Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests, eine Fallzahl von 311 Studienteilnehmern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		pro Studienarm (622 Studienteilnehmer insgesamt), um den Unterschied zwischen den beiden Studienarmen nachzuweisen. **Sekundäres Ziel** Das sekundäre Zielkriterium bezieht sich auf Studienteilnehmer, die sich zum Zeitpunkt der Woche 8 Visite in Remission befinden. Für diese Studienteilnehmer wird zur Berechnung der Stichprobengröße eine Rückfallrate von 30 % in beiden Studienarmen im Zeitraum zwischen der Woche 8 und Woche 32 Visite und 10 % Studienabbrecher im Esketaminarm und 20 % im Kontrollarm angenommen (werden als „Nicht-Rückfallfrei“ nach Remission imputiert; stat. NRI). Zusammengenommen resultiert aus diesen Annahmen der Anteil Patienten ohne Rückfall nach Remission zum Zeitpunkt der Woche 32 Visite in einer NRI Analyse von 25,99 % im Esketaminarm und 16,17 % im Kontrollarm. Bei einer statistischen Power von 80 %, einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 ergibt sich bei Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests eine Fallzahl von 270 Studienteilnehmern pro Studienarm (540 Studienteilnehmer insgesamt), um den Unterschied zwischen den beiden Studienarmen nachzuweisen. **Gesamtbetrachtung** Insgesamt ergibt sich aus den beiden Berechnungen eine Stichprobengröße von 311 Studienteilnehmern pro Studienarm (622 Studienteilnehmer insgesamt). Damit kann ein Unterschied zwischen dem Esketamin- und Kontrollarm mit einer Power von 90 % im primären und einer Power von 80 % im sekundären Zielkriterium nachgewiesen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung erfolgt mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	• Zentrale Randomisierung mittels IWRS. • Studienteilnehmer werden in einem 1:1 Verhältnis in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert. • Das IWRS erzeugt einen eindeutigen Behandlungscode, welcher die Behandlungszuordnung und das passende Medikationsset (Esketamin-Nasenspray oder Quetiapin XR) für den Studienteilnehmer festlegt. • Stratifizierung der Randomisierung nach Alter (18-64; 65-74) und Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (2; 3 oder mehr) [inklusive der derzeitigen antidepressiven Therapie, die der Patient bei Screening erhalten hat, die verwendet wurde, um den Studieneinschluss zu bestimmen].

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Block-Randomisierung (Blockgröße=4) durch zufällige permutierte Blöcke.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	• Zentrale Randomisierung mittels IWRS. • Das IWRS erzeugt einen eindeutigen Behandlungscode, welcher die Behandlungszuordnung und das passende Medikationsset (Esketamin-Nasenspray oder Quetiapin XR) für den Studienteilnehmer festlegt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	• Zentrale Randomisierung mittels IWRS. • Rekrutierung der Patienten durch beteiligte Prüfärzte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet* (primäre Zielgröße) nicht verblindet (andere Zielgrößen) **Die MADRS, das Messinstrument zur Erhebung des primären und sekundären Endpunktes wird (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert.* *Die Erhebung der MADRS soll in dieser Studie vor Ort durchgeführt werden. Wenn es einem Studienteilnehmer nicht möglich ist (aufgrund von Selbstquarantäne, Lockdown, lokalen Beschränkungen usw.), das Studienzentrum zu besuchen, kann die MADRS Erhebung per Videoanruf (z. B. Skype, Zoom) anstelle der Erhebung vor Ort durchgeführt werden. So bald wie möglich soll die MADRS Erhebung wieder Vor-Ort erfolgen.*
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Patienten, die, aus welchen Grund auch immer, aus der Studie ausscheiden, werden ab diesem Zeitpunkt als „nicht-Remitter“

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(statistisch „non-responder-imputation“ (NRI); siehe Item 7) gewertet. Die Wirksamkeitsanalysen dieser Studie werden auf der Grundlage des Full Analysis Set durchgeführt, das alle randomisierten Patienten beinhaltet. Die statistischen Analysen werden mit zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. **Primäres Zielkriterium** Die Remissionsrate zur Woche 8 wird zwischen den beiden Studienarmen mit einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Chi-Quadrat-Test untersucht, der für das Alter (18 bis 64 Jahre [einschließlich]; 65 bis 74 Jahre [einschließlich]) und die Gesamtzahl der Behandlungsabbrüche (2; 3 oder mehr) adjustiert wird, analysiert. Die Schätzung des Behandlungsunterschieds als Anteil, die Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und die zugehörigen 95%-KI‘s sowie p-Werte werden berichtet. **Sekundäres Zielkriterium** Die Remissionsrate zu Woche 8 und das Ausbleiben eines Rückfalls in den darauffolgenden 24 Wochen bis zum Ende des prospektiven Beobachtungszeitraums zu Woche 32 wird zwischen den beiden Studienarmen mit einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Chi-Quadrat-Test untersucht, der für das Alter (18 bis 64 Jahre [einschließlich]; 65 bis 74 Jahre [einschließlich]) und die Gesamtzahl der Behandlungsabbrüche (2; 3 oder mehr) adjustiert wird. Die Schätzung des Behandlungsunterschieds als Anteil, die Odds Ratio, das Relative Risiko, die Risikodifferenz und die zugehörigen 95%-KI‘s werden berichtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Subgruppenanalysen werden für das Alter (18 bis 64 Jahre [einschließlich]; 65 bis 74 Jahre [einschließlich]), die Anzahl der Behandlungsabbrüche (2; 3 oder mehr), das Geschlecht, Schweregrad der Depression (mäßig, MADRS ≤ 34 bei Studienbeginn; schwer, MADRS >34 bei Studienbeginn) und Substanzlasse des fortlaufend eingenommenen ADs (SSRI; SNRI) durchgeführt. **Notiz zu Stratifizierungsfaktoren** Die Randomisierung in der Studie wurde anhand zweier Merkmale stratifiziert: Alter (18 bis 64 Jahre [einschließlich]; 65 bis 74 Jahre [einschließlich]) und Gesamtzahl der Behandlungsabbrüche (2; 3 oder mehr). Diese beiden Merkmale wurden gewählt, da sie als wichtige/starke Prädiktoren für die Behandlungsergebnisse der Patienten angesehen werden, sodass ein Ungleichgewicht zwischen den Studienarmen bei diesen beiden Merkmalen zu einer Verzerrung der Schätzung der Unterschiede zwischen den Studienarmen führen könnte. Aus demselben Grund werden die Analysen, wann immer möglich, hinsichtlich dieser beiden Faktoren adjustiert oder stratifiziert (abhängig von der Art des Endpunkts und der verwendeten statistischen Methode).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die stratifizierte Randomisierung stellt außerdem sicher, dass die Randomisierung in allen Subgruppenanalysen, die auf den beiden Stratifikationsfaktoren basieren, erhalten bleibt. Diese Randomisierungsfaktoren sind in zwei Datenquellen erfasst: • Das „interacte web response system" (IWRS) • Das „electronic Case Report Form" (eCRF), unter Verwendung des soziodemografischen Fragebogens für das Alter und des retrospektiven Fragebogens zum Behandlungsabbruch für die Gesamtzahl der Behandlungsabbrüche Es kann zu Widersprüchen zwischen den beiden Datenquellen kommen. In diesen Fällen wird der eCRF als der wahre Wert für diese Parameter angesehen, da er einer sorgfältigen Kontrolle, medizinischen Überprüfung und Klärung mit den Prüfärzten unterzogen wurde. Alle Stratifizierungsfehler werden dokumentiert und als schwerwiegende Protokollabweichung im klinischen Studienbericht aufgeführt. Wenn die Stratifizierung zur Definition von Subgruppen verwendet wird, erfolgt die Hauptanalyse unter Verwendung der IWRS-Werte für diese Faktoren, um so die Randomisierung innerhalb der Subgruppen beizubehalten, und zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Werte aus dem eCRF durchgeführt. **Fehlende Werte** Falls bei einem Patienten eine Visite oder ein Fragebogen während einer Visite fehlt, der Patient aber noch an der Studie teilnimmt, wird der fehlende Wert mit Hilfe der „Last Observation Carried Forward"-Methode imputiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden: ESK + SSRI/SNRI: n=336; QTP + SSRI/SNRI: n=340 b) Tatsächlich behandelt wurden: ESK + SSRI/SNRI: n=334; QTP + SSRI/SNRI: n=336 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: ESK + SSRI/SNRI: n=336; QTP + SSRI/SNRI: n=340
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen	**Intranasales Esketamin + SSRI/SNRI** • 336 Studienteilnehmer an der Akutphase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Abbruch während der Akutphase</u> Gesamt: n=41 UE: n=9 Abbruch SSRI/SNRI: n=0 Fehlende Wirksamkeit: n=13 Lost to Follow-up: n=1 Intoleranz gegenüber der minimal erforderlichen Dosis der Studienmedikation: n=0 Non-Compliance: n=0 Arztentscheidung: n=1 Schwangerschaft: n=0 Abbruch durch Teilnehmer: n=16 Andere: n=1 Behandlungsabbruch, aber Studienteilnehmer mit Follow-up: n=26 • 295 Studienteilnehmer an der Erhaltungsphase <u>Abbruch während der Erhaltungsphase</u> Gesamt: n=78 UE: n=14 Tod: n=1 Abbruch SSRI/SNRI: n=0 Fehlende Wirksamkeit: n=28 Lost to Follow-up: n=3 Intoleranz gegenüber der minimal erforderlichen Dosis der Studienmedikation: n=0 Non-Compliance: n=0 Arztentscheidung: n=2 Schwangerschaft: n=0 Abbruch durch Teilnehmer: n=28 Andere: n=2 Behandlungsabbruch, aber Studienteilnehmer mit Follow-up: n=57 **Quetiapin XR + SSRI/SNRI** • 340 Studienteilnehmer an der Akutphase <u>Abbruch während der Akutphase</u> Gesamt: n=90 UE: n=29 Abbruch SSRI/SNRI: n=1 Fehlende Wirksamkeit: n=32 Lost to Follow-up: n=2 Intoleranz gegenüber der minimal erforderlichen Dosis der Studienmedikation: n=3 Non-Compliance: n=2 Arztentscheidung: n=0 Schwangerschaft: n=1 Abbruch durch Teilnehmer: n=19 Andere: n=1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsabbruch, aber Studienteilnehmer mit Follow-up: n=73 • 250 Studienteilnehmer an der Erhaltungsphase <u>Abbruch während der Erhaltungsphase</u> Gesamt: n=137 UE: n=39 Tod: n=1 Abbruch SSRI/SNRI: n=3 Fehlende Wirksamkeit: n=51 Lost to Follow-up: n=4 Intoleranz gegenüber der minimal erforderlichen Dosis der Studienmedikation: n=3 Non-Compliance: n=2 Arztentscheidung: n=1 Schwangerschaft: n=1 Abbruch durch Teilnehmer: n=29 Andere: n=3 Behandlungsabbruch, aber Studienteilnehmer mit Follow-up: n=108
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 21.08.2020 – 15.07.2022 Studienende: 15.07.2022 (Datum der letzten Visite eines Studienteilnehmers)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

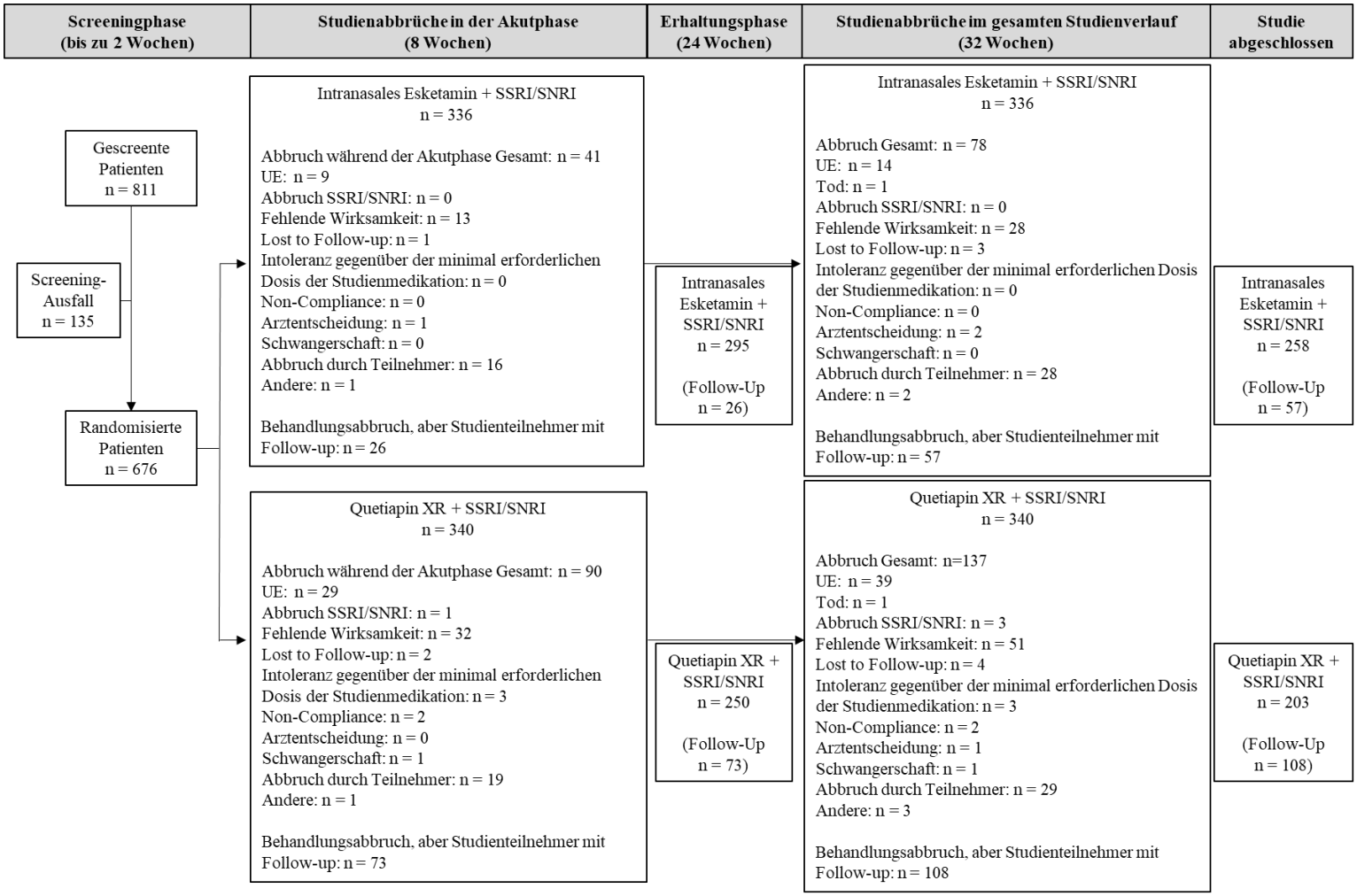


Abbildung 4-72 (Anhang): Patientenfluss der Studie ESCAPE-TRD

Abkürzungen: SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; UE: Unerwünschtes Ereignis; XR: Extended Release (retard)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-152 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ESCAPE-TRD

Studie: ESCAPE-TRD_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (86)	A
Studienprotokoll (11, 94)	B
Statistischer Analyseplan (77)	C
HTA-SAP (16)	D
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: NCT04338321 (79) EU-CTR: 2019-002992-33 (80) WHO ICTRP: NCT02418585 (81)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:	A, B, C, D, E; F
	Bei der Studie ESCAPE-TRD handelt es sich um eine randomisierte, offene, Rater-verblindete, aktivkontrollierte, internationale multizentrische Langzeitstudie

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:	A, B, C; D
	Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgt in einem 1:1-Verhältnis mittels eines Interactive Web Response System (IWRS) basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste, die vor der Studie von dem oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Die Randomisierung ist ausgeglichen durch die Verwendung von zufällig permutierten Blöcken (Blockgröße=4) und ist nach Alter (18-64/65-74) und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (2; 3 oder mehr) [inklusive der derzeitigen antidepressiven Therapie, die der Patient bei Screening erhalten hat, die verwendet wurde, um den Studieneinschluss zu bestimmen] stratifiziert. Das IWRS wird verwendet, um für jeden Studienteilnehmer einen eindeutigen Behandlungscode festzulegen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und das entsprechende Medikationsset zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Randomisierung erfolgt mittels eines IWRS, um für jeden Studienteilnehmer einen eindeutigen Behandlungscode festzulegen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und das entsprechende Medikationsset zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie ESCAPE-TRD handelt es sich um eine offene Studie, dementsprechend sind Studienteilnehmer und Prüfärzte nicht verblindet. Zur Minimierung einer Verzerrung, wird die MADRS, das Messinstrument zur Erhebung des primären und sekundären Endpunktes (zu allen Erhebungszeitpunkten) durch einen unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Um jegliche Verzerrung zu vermeiden, wurde die MADRS des Weiteren nicht im Rahmen der Einschlusskriterien oder Therapieentscheidungen herangezogen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der Studie ESCAPE-TRD handelt es sich um eine offene Studie, dementsprechend sind Studienteilnehmer und Prüfärzte nicht verblindet. Zur Minimierung einer Verzerrung, wird die MADRS, das Messinstrument zur Erhebung des primären und sekundären Endpunktes (zu allen Erhebungszeitpunkten) durch einen unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Um jegliche Verzerrung zu vermeiden, wurde die MADRS des Weiteren nicht im Rahmen der Einschlusskriterien oder Therapieentscheidungen herangezogen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E; F

Auf Studienebene der Studie ESCAPE-TRD ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht, Publikation und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E; F

Der Patientenfluss ist in der Studie ESCAPE-TRD transparent und nachvollziehbar dargestellt. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E; F

Bei der Studie ESCAPE-TRD handelt es sich um eine randomisierte, offene, Rater-verblindete, aktivkontrollierte, internationale multizentrische Langzeitstudie. Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgt in einem 1:1-Verhältnis mittels eines Interactive Web Response System (IWRS) basierend auf einer computer-generierten Randomisierungsliste, die vor der Studie von dem oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Die Randomisierung ist ausgeglichen durch die Verwendung von zufällig permutierten Blöcken (Blockgröße=4) und ist nach Alter (18-64/65-74) und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat (2; 3 oder mehr) [inklusive der derzeitigen antidepressiven Therapie, die der Patient bei Screening erhalten hat, die verwendet wurde, um den Studieneinschluss zu bestimmen], stratifiziert. Das IWRS wird verwendet, um für jeden Studienteilnehmer einen

eindeutigen Behandlungscode festzulegen, welcher den Studienteilnehmern die Behandlung und das entsprechende Medikationsset zuordnet. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.
Bei der Studie ESCAPE-TRD handelt es sich um eine offene Studie, dementsprechend sind Studienteilnehmer und Prüfärzte nicht verblindet. Zur Minimierung einer Verzerrung, wird die MADRS, das Messinstrument zur Erhebung des primären und sekundären Endpunktes (zu allen Erhebungszeitpunkten) durch einen unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Um jegliche Verzerrung zu vermeiden, wurde die MADRS des Weiteren nicht im Rahmen der Einschlusskriterien oder Therapieentscheidungen herangezogen. Das offene Design der Studie wurde gewählt, um die Gabe einer zusätzlichen Placebo-Kontrolle zu vermeiden, da die Art der Verabreichung für beide Arme unterschiedlich ist. So wird die Belastung insbesondere für Patienten, die in den Quetiapin XR-Arm randomisiert wurden, verringert, da unter Quetiapin XR weniger Visiten notwendig sind. Das offene Design hat somit den Vorteil, dass die Studienteilnehmer gemäß der Behandlungsrealität in Deutschland behandelt werden und somit die Realität in der Studie deutlich widergespiegelt werden kann.
Für die Studie ESCAPE-TRD ergibt sich nach Abgleich des Studienberichts und des Manuskripts der ersten Publikation eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Der Patientenfluss ist in der Studie ESCAPE-TRD transparent und nachvollziehbar dargestellt. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.
Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial der Studie ESCAPE-TRD auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: MADRS-basierte Endpunkte (Remission gemäß MADRS, Rückfallfrei nach Remission gemäß MADRS, Ansprechen gemäß MADRS, Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die MADRS-basierten Endpunkte werden auf Basis des MADRS Gesamtscore erhoben. Die MADRS wird (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, der ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Alle MADRS-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für MADRS-basierte Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels eines IWRS. Die MADRS wird (zu allen Erhebungszeitpunkten) von einem unabhängigen, verblindeten Endpunkterheber erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Dieses Vorgehen minimiert die Verzerrung, der ggf. durch das offene Studiendesign entsteht. Der Endpunkterheber setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde, noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert. Das ITT-Prinzip wird für MADRS-basierte Endpunkte adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotenzial des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: CGI-S-basierte Endpunkte (Remission gemäß CGI-S, Ansprechen gemäß CGI-S)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der CGI-S nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die CGI-S-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der CGI-S nicht verblindet. Die Endpunkte der CGI-S werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der CGI-C nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der CGI-C nicht verblindet. Die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der PHQ-9 nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9 wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung des PHQ-9 nicht verblindet. Die patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9 wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete

Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial des PHQ-9 als hoch eingestuft.

Endpunkt: SDS-basierte Endpunkte (Funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS, Funktionale Remission gemäß SDS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der SDS nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die SDS-basierten Endpunkte werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte der SDS werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial des SDS als hoch eingestuft.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der EQ-5D VAS nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der allgemeine Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Der allgemeine Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial der EQ-5D-VAS als hoch eingestuft.

Endpunkt: Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der C-SSRS nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der C-SSRS nicht verblindet. Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS werden innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da

patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial der C-SSRS als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der QLDS nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial des QLDS als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der SF-36 nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Da patientenberichtete Endpunkte in einem offenen Studiendesign jedoch potenziell hoch verzerrt sind, wird das Verzerrungspotenzial des SF-36 als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Jegliche UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der jeglichen UE nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die jeglichen UE werden innerhalb der Safety-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst, für die eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die jeglichen UE werden innerhalb der Safety-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst, für die eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für jegliche UE als hoch verzerrt eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwerwiegende UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der schwerwiegende UE nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die schwerwiegenden UE werden innerhalb der Safety-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst, für die eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die schwerwiegenden UE werden innerhalb der Safety-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst, für die eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Für schwerwiegenden UE wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der UE, die zum Therapieabbruch führen, nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die UE, die zum Therapieabbruch führen, werden innerhalb der Safety-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst, für die eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die UE, die zum Therapieabbruch führen, werden innerhalb der Safety-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst, für die eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für UE, die zum Therapieabbruch führen, als hoch verzerrt eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – UE, die zum Tod führen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Studienteilnehmer und die Prüfärzte bei der Erhebung der UE, die zum Tod führen, nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die UE, die zum Tod führen, werden innerhalb der Safety-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst, für die eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt. Das ITT-Prinzip wird somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die UE, die zum Tod führen werden innerhalb der Safety-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst, für die eine unterschriebene und datierte Einverständniserklärung vorliegt. Das ITT-Prinzip wird für diese Endpunkte somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Beobachtungsdauern sind in beiden Studienarmen identisch, was auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hinweist. Für UE, die zum Tod führen wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bez. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bez. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Spezifizierung der nicht über SOC, SMQ oder HLT definierten Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Die für die in der Studie ESCAPE-TRD spezifizierte Aggregation von PT als *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* ist dem klinischen Studienprotokoll der Studie ESCAPE-TRD bei der Beschreibung der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zu entnehmen (11).

UE von speziellem Interesse in der Studie ESCAPE-TRD

Sedierung

Sedierung, Somnolenz, Veränderter Bewusstseinszustand, Getrübter Bewusstseinszustand, Hypersomnie, Stupor

Dissoziation

Depersonalisations-/Derealisationsstörung, Derealisation, Dissoziative Störung, Flashback, Halluzination, Halluzination, akustisch, Halluzination, optisch, Illusion, Somatische Halluzination, Hyperakusis, Tinnitus, Doppeltsehen, Sehen verschwommen, Augenbeschwerden, Photophobie, Sehverschlechterung, Dysästhesie, Orale Dysästhesie, Parästhesie, Parästhesie oral, Parästhesie im Pharynxbereich, Veränderte Zeitwahrnehmung, Tagträumerei, Wahnwahrnehmung, Wärmegefühl, Kältegefühl, Gefühl der Körpertemperaturänderung

Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität

Vollendeter Suizid, Depression suizidal, Absichtliche Überdosis, Absichtliche Selbstverstümmelung, absichtliche Überdosierung mit mehreren Medikamenten, Vergiftung vorsätzlich, Selbstverletzungsverhalten, Selbstverstümmelungsabsichten, Suizidales Verhalten, Suizidgedanken, Suizidversuch, Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien

Vermutetes Missbrauchspotenzial

Aggression, Verwirrtheitszustand, Verminderter Aktivitätsgrad, Abhängigkeit, Desorientiertheit, Dissoziation, Dissoziative Störung, Schwindelgefühl, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch, Drogensüchtiger, Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit, Drogenmissbrauchsstörung, Arzneimittel- oder Drogen-Detoxifizierung, Entwendung von Medikamenten, Drogenrehabilitation, Arzneimitteltoleranz, Arzneimitteltoleranz erhöht, Medikamentenentzugskonvulsionen, Kopfschmerzen durch Medikamentenentzug, Arzneimittelentzugssyndrom, , Euphorische Stimmung, Gefühl anomal, Gefühl der Betrunkenheit, Gefühl der Entspannung, Halluzination, Halluzination, akustisch, Halluzination, Geschmack, Halluzination, Geruch, Synästhetische Halluzination, Halluzination, taktil, Halluzination, optisch, Halluzinationen, gemischt, Unangemessener Affekt, Geistige Beeinträchtigungen, Produktmanipulation, Psychomotorische Hyperaktivität, Psychose, Reboundeffekt, Somatische Halluzination, Somnolenz, Substanzmissbrauch, Substanzabhängigkeit, Gebrauch von Substanzen, Suchtmittelmissbrauchsstörung, Substanzbedingte affektive Störung, Substanzbedingte psychotische Störung, Denken anomal, Entzugsarrhythmie, Entzugssyndrom

Zystitis

Allergische Zystitis, Chemische Zystitis, Zystitis, Erosive Zystitis, Zystitis hämorrhagisch, Zystitis interstitiell, Nichtinfektiöse Zystitis, Zystitis ulzerativ, Zystitisartige Symptome, Pollakisurie, Dysurie, Harndrang, Nykturie

Beeinträchtigung der Leber

Choloestasis und Gelbsucht hepatischen Ursprungs, Leberversagen, Leberfibrose und -zirrhose, andere Beeinträchtigungen der Leber

Anhang 4-H: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Remission gemäß MADRS Gesamtscore (≤ 12 bzw. ≤ 10)

Anhang 4-H Tabelle 4-1: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	47/111 (42,3 %)	23/118 (19,5 %)	3,03 [1,68; 5,48] p=0,0002	2,17 [1,42; 3,33] p=0,0004	22,90 % [11,20 %; 34,50 %] p=0,0001
Weiblich	85/225 (37,8 %)	58/222 (26,1 %)	1,72 [1,15; 2,57] p=0,0083	1,45 [1,09; 1,91] p=0,0092	11,70 % [3,10 %; 20,20 %] p=0,0077
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	123/317 (38,8 %)	78/322 (24,2 %)	1,98 [1,41; 2,79] p<0,0001	1,60 [1,26; 2,03] p=0,0001	14,60 % [7,50 %; 21,70 %] p<0,0001
65-74 Jahre	9/19 (47,4 %)	3/18 (16,7 %)	4,50 [0,97; 20,83] p=0,0492	2,84 [0,91; 8,86] p=0,0716	30,70 % [2,40 %; 59,00 %] p=0,0334
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	85/204 (41,7 %)	59/211 (28,0 %)	1,84 [1,22; 2,77] p=0,0034	1,49 [1,14; 1,95] p=0,0039	13,70 % [4,60 %; 22,80 %] p=0,0031
≥ 3	47/132 (35,6 %)	22/129 (17,1 %)	2,69 [1,50; 4,81] p=0,0007	2,09 [1,34; 3,26] p=0,0012	18,60 % [8,10 %; 29,00 %] p=0,0005
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	108/245 (44,1 %)	68/248 (27,4 %)	2,09 [1,43; 3,04] p=0,0001	1,61 [1,26; 2,06] p=0,0002	16,70 % [8,30 %; 25,00 %] p<0,0001
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	24/91 (26,4 %)	13/91 (14,3 %)	2,15 [1,01; 4,55] p=0,0433	1,85 [1,00; 3,40] p=0,0485	12,10 % [0,50 %; 23,60 %] p=0,0404
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	69/161 (42,9 %)	35/152 (23,0 %)	2,51 [1,54; 4,09] p=0,0002	1,86 [1,32; 2,62] p=0,0004	19,80 % [9,70 %; 30,00 %] p=0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	63/175 (36,0 %)	46/188 (24,5 %)	1,74 [1,10; 2,73] p=0,0168	1,47 [1,07; 2,02] p=0,0179	11,50 % [2,10 %; 20,90 %] p=0,0162
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	82/214 (38,3 %)	37/209 (17,7 %)	2,89 [1,84; 4,53] p<0,0001	2,16 [1,54; 3,04] p<0,0001	20,60 % [12,30 %; 28,90 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	11/49 (22,5 %)	10/45 (22,2 %)	1,01 [0,38; 2,68] p=0,9791	1,01 [0,47; 2,15] p=0,9790	0,20 % [-16,60 %; 17,10 %] p=0,9790
Amerika	35/67 (52,2 %)	28/77 (36,4 %)	1,91 [0,98; 3,73] p=0,0563	1,44 [0,99; 2,09] p=0,0575	15,90 % [-0,20 %; 32,00 %] p=0,0530
Afrika	4/6 (66,7 %)	6/9 (66,7 %)	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,48; 2,08] p=1,0000	0,00 % [-48,70 %; 48,70 %] p=1,0000

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-2: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	66/111 (59,5 %)	46/118 (39,0 %)	2,30 [1,35; 3,90] p=0,0020	1,52 [1,16; 2,00] p=0,0024	20,50 % [7,80 %; 33,20 %] p=0,0016
Weiblich	138/225 (61,3 %)	107/222 (48,2 %)	1,71 [1,17; 2,48] p=0,0053	1,27 [1,07; 1,51] p=0,0058	13,10 % [4,00 %; 22,30 %] p=0,0049
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	192/317 (60,6 %)	145/322 (45,0 %)	1,88 [1,37; 2,57] p<0,0001	1,34 [1,16; 1,56] p=0,0001	15,50 % [7,90 %; 23,20 %] p<0,0001
65-74 Jahre	12/19 (63,2 %)	8/18 (44,4 %)	2,14 [0,57; 7,99] p=0,2601	1,42 [0,76; 2,64] p=0,2668	18,70 % [-12,90 %; 50,30 %] p=0,2455
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	135/204 (66,2 %)	105/211 (49,8 %)	1,98 [1,33; 2,94] p=0,0007	1,33 [1,13; 1,57] p=0,0008	16,40 % [7,10 %; 25,80 %] p=0,0006
≥ 3	69/132 (52,3 %)	48/129 (37,2 %)	1,85 [1,13; 3,03] p=0,0146	1,41 [1,06; 1,85] p=0,0162	15,10 % [3,10 %; 27,00 %] p=0,0133
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	158/245 (64,5 %)	118/248 (47,6 %)	2,00 [1,39; 2,87] p=0,0002	1,35 [1,16; 1,59] p=0,0002	16,90 % [8,30 %; 25,50 %] p=0,0001
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	46/91 (50,6 %)	35/91 (38,5 %)	1,64 [0,91 ; 2,95] p=0,1018	1,31 [0,94 ; 1,83] p=0,1044	12,10 % [-2,20 % ; 26,40 %] p=0,0983
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	104/161 (64,6 %)	65/152 (42,8 %)	2,44 [1,55; 3,85] p=0,0001	1,51 [1,22; 1,88] p=0,0002	21,80 % [11,00 %; 32,60 %] p<0,0001
SSRI	100/175 (57,1 %)	88/188 (46,8 %)	1,51 [1,00; 2,29] p=0,0493	1,22 [1,00; 1,49] p=0,0497	10,30 % [0,10 %; 20,60 %] p=0,0477
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	131/214 (61,2 %)	77/209 (36,8 %)	2,71 [1,83; 4,01] p<0,0001	1,66 [1,35; 2,04] p<0,0001	24,40 % [15,10 %; 33,60 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Asien-Pazifik	18/49 (36,7 %)	23/45 (51,1 %)	0,56 [0,24; 1,27] p=0,1625	0,72 [0,45; 1,15] p=0,1643	-14,40 % [-34,30 %; 5,50 %] p=0,1565
Amerika	49/67 (73,1 %)	47/77 (61,0 %)	1,74 [0,86; 3,53] p=0,1259	1,20 [0,95; 1,51] p=0,1234	12,10 % [-3,10 %; 27,30 %] p=0,1190
Afrika	6/6 (100,0 %)	6/9 (66,7 %)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0854	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	35/111 (31,5 %)	13/118 (11,0 %)	3,72 [1,84 ; 7,50] p=0,0001	2,86 [1,60 ; 5,12] p=0,0004	20,50 % [10,20 % ; 30,80 %] p<0,0001
Weiblich	58/225 (25,8 %)	48/222 (21,6 %)	1,26 [0,81 ; 1,95] p=0,3022	1,19 [0,85 ; 1,67] p=0,3029	4,20 % [-3,70 % ; 12,00 %] p=0,3008
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	86/317 (27,1 %)	59/322 (18,3 %)	1,66 [1,14 ; 2,42] p=0,0079	1,48 [1,10 ; 1,98] p=0,0086	8,80 % [2,30 % ; 15,30 %] p=0,0076
65-74 Jahre	7/19 (36,8 %)	2/18 (11,1 %)	4,67 [0,82 ; 26,60] p=0,0721	3,32 [0,79 ; 13,90] p=0,1011	25,70 % [-0,40 % ; 51,80 %] p=0,0533
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	56/204 (27,5 %)	46/211 (21,8 %)	1,36 [0,87; 2,13] p=0,1819	1,26 [0,90; 1,77] p=0,1830	5,70 % [-2,60 %; 13,90 %] p=0,1810
≥ 3	37/132 (28,0 %)	15/129 (11,6 %)	2,96 [1,53; 5,72] p=0,0009	2,41 [1,39; 4,17] p=0,0017	16,40 % [7,00 %; 25,90 %] p=0,0007
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	74/245 (30,2 %)	51/248 (20,6 %)	1,67 [1,11; 2,52] p=0,0140	1,47 [1,08; 2,00] p=0,0151	9,60 % [2,00 %; 17,30 %] p=0,0134
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	19/91 (20,9 %)	10/91 (11,0 %)	2,14 [0,93; 4,90] p=0,0691	1,90 [0,94; 3,86] p=0,0758	9,90 % [-0,60 %; 20,40 %] p=0,0658
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	47/161 (29,2 %)	26/152 (17,1 %)	2,00 [1,16; 3,44] p=0,0116	1,71 [1,12; 2,61] p=0,0136	12,10 % [2,90 %; 21,30 %] p=0,0102
SSRI	46/175 (26,3 %)	35/188 (18,6 %)	1,56 [0,95; 2,56] p=0,0799	1,41 [0,96; 2,08] p=0,0818	7,70 % [-0,90 %; 16,20 %] p=0,0795
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	56/214 (26,2 %)	25/209 (12,0 %)	2,61 [1,55; 4,38] p=0,0002	2,19 [1,42; 3,37] p=0,0004	14,20 % [6,90 %; 21,60 %] p=0,0002

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	9/49 (18,4 %)	8/45 (17,8 %)	1,04 [0,36; 2,98] p=0,9412	1,03 [0,44; 2,45] p=0,9409	0,60 % [-15,00 %; 16,20 %] p=0,9408
Amerika	25/67 (37,3 %)	23/77 (29,9 %)	1,40 [0,70; 2,80] p=0,3463	1,25 [0,79; 1,98] p=0,3452	7,40 % [-8,00 %; 22,90 %] p=0,3449
Afrika	3/6 (50,0 %)	5/9 (55,6 %)	0,80 [0,10; 6,35] p=0,8383	0,90 [0,33; 2,42] p=0,8349	-5,60 % [-57,10 %; 46,00 %] p=0,8326

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	58/111 (52,3 %)	34/118 (28,8 %)	2,70 [1,57; 4,66] p=0,0003	1,81 [1,30; 2,53] p=0,0005	23,40 % [11,10 %; 35,80 %] p=0,0002
Weiblich	116/225 (51,6 %)	89/222 (40,1 %)	1,59 [1,09; 2,31] p=0,0151	1,29 [1,05; 1,58] p=0,0160	11,50 % [2,30 %; 20,60 %] p=0,0143
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	166/317 (52,4 %)	115/322 (35,7 %)	1,98 [1,44; 2,72] p<0,0001	1,47 [1,22; 1,76] p<0,0001	16,70 % [9,10 %; 24,20 %] p<0,0001
65-74 Jahre	8/19 (42,1 %)	8/18 (44,4 %)	0,91 [0,25; 3,34] p=0,8874	0,95 [0,45; 1,98] p=0,8858	-2,30 % [-34,30 %; 29,60 %] p=0,8858
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	115/204 (56,4 %)	84/211 (39,8 %)	1,95 [1,32; 2,89] p=0,0007	1,42 [1,15; 1,74] p=0,0009	16,60 % [7,10 %; 26,00 %] p=0,0006
≥ 3	59/132 (44,7 %)	39/129 (30,2 %)	1,86 [1,12; 3,10] p=0,0160	1,48 [1,07; 2,04] p=0,0179	14,50 % [2,90 %; 26,10 %] p=0,0146
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	137/245 (55,9 %)	92/248 (37,1 %)	2,15 [1,50; 3,08] p<0,0001	1,51 [1,24; 1,83] p<0,0001	18,80 % [10,20 %; 27,50 %] p<0,0001
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	37/91 (40,7 %)	31/91 (34,1 %)	1,33 [0,73 ; 2,42] p=0,3592	1,19 [0,82 ; 1,74] p=0,3596	6,60 % [-7,40 % ; 20,60 %] p=0,3568
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	86/161 (53,4 %)	52/152 (34,2 %)	2,21 [1,40; 3,48] p=0,0006	1,56 [1,20; 2,03] p=0,0009	19,20 % [8,40 %; 30,00 %] p=0,0005
SSRI	88/175 (50,3 %)	71/188 (37,8 %)	1,67 [1,10; 2,53] p=0,0164	1,33 [1,05; 1,69] p=0,0171	12,50 % [2,40 %; 22,70 %] p=0,0156
Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	108/214 (50,5 %)	59/209 (28,2 %)	2,59 [1,73; 3,88] p<0,0001	1,79 [1,39; 2,30] p<0,0001	22,20 % [13,20 %; 31,30 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Asien-Pazifik	17/49 (34,7 %)	17/45 (37,8 %)	0,88 [0,38; 2,03] p=0,7572	0,92 [0,54; 1,57] p=0,7559	-3,10 % [-22,50 %; 16,40 %] p=0,7560
Amerika	44/67 (65,7 %)	41/77 (53,3 %)	1,68 [0,86; 3,30] p=0,1318	1,23 [0,94; 1,62] p=0,1302	12,40 % [-3,50 %; 28,30 %] p=0,1261
Afrika	5/6 (83,3 %)	6/9 (66,7 %)	2,50 [0,19; 32,19] p=0,4897	1,25 [0,70; 2,24] p=0,4542	16,70 % [-26,20 %; 59,50 %] p=0,4461

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zur Remission gemäß MADRS Gesamtscore (≤ 12 bzw. ≤ 10)

Anhang 4-H Tabelle 4-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	89/111 (80,2 %)	1,87 [1,45; 2,33]	69/118 (58,5 %)	3,71 [2,79; 4,63]	1,77 [1,29; 2,42] p=0,0004
Weiblich	187/225 (83,1 %)	2,30 [1,87; 2,43]	148/222 (66,7 %)	3,25 [2,79; 4,14]	1,51 [1,21; 1,87] p=0,0002
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	260/317 (82,0 %)	1,94 [1,87; 2,33]	204/322 (63,4 %)	3,61 [2,83; 4,17]	1,59 [1,32; 1,91] p<0,0001
65-74 Jahre	16/19 (84,2 %)	1,41 [0,95; 4,17]	13/18 (72,2 %)	3,25 [1,87; 5,09]	1,39 [0,66; 2,95] p=0,3858
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	175/204 (85,8 %)	1,87 [1,51; 2,30]	145/211 (68,7 %)	3,25 [2,37; 3,71]	1,61 [1,29; 2,00] p<0,0001
≥ 3	101/132 (76,5 %)	2,37 [1,87; 3,25]	72/129 (55,8 %)	4,63 [3,22; 5,52]	1,58 [1,17 ; 2,13] p=0,0031
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	209/245 (85,3 %)	1,87 [1,45; 1,94]	165/248 (66,5 %)	2,79 [2,33; 3,61]	1,69 [1,37; 2,07] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	67/91 (73,6 %)	4,07 [2,33; 5,09]	52/91 (57,1 %)	5,09 [3,71; 6,41]	1,42 [0,99; 2,04] p=0,0570
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	137/161 (85,1 %)	1,87 [1,45; 2,33]	91/152 (59,9 %)	3,75 [2,83; 4,63]	1,76 [1,35; 2,30] p<0,0001
SSRI	139/175 (79,4 %)	2,30 [1,87; 2,79]	126/188 (67,0 %)	3,25 [2,37; 4,17]	1,44 [1,13; 1,83] p=0,0031

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	178/214 (83,2 %)	2,30 [1,87; 2,33]	111/209 (53,1 %)	4,21 [3,71; 5,09]	2,14 [1,69; 2,71] p<0,0001
Asien-Pazifik	31/49 (63,3 %)	3,71 [1,91; 5,52]	31/45 (68,9 %)	2,79 [1,87; 4,17]	0,80 [0,49; 1,32] p=0,3877
Amerika	61/67 (91,0 %)	1,51 [1,41; 1,87]	66/77 (85,7 %)	2,33 [1,87; 2,79]	1,38 [0,97; 1,97] p=0,0690
Afrika	6/6 (100,0 %)	1,41 [0,26; 3,22]	9/9 (100,0 %)	0,99 [0,26; 2,30]	0,75 [0,25; 2,26] p=0,6070

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-6: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	61/111 (55,0 %)	5,85 [4,63; 6,93]	41/118 (34,8 %)	7,46 [6,47; NA]	1,67 [1,13; 2,49] p=0,0109
Weiblich	118/225 (52,4 %)	6,87 [5,98; 7,39]	93/222 (41,9 %)	7,42 [6,93; NA]	1,29 [0,98; 1,69] p=0,0701
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	169/317 (53,3 %)	6,50 [5,91; 6,93]	127/322 (39,4 %)	7,46 [6,93; NA]	1,38 [1,10; 1,74] p=0,0057
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	6,47 [1,41; NA]	7/18 (38,9 %)	7,39 [2,79; NA]	1,56 [0,59; 4,12] p=0,3644
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	119/204 (58,3 %)	5,91 [5,09; 6,54]	94/211 (44,6 %)	7,39 [6,50; 7,92]	1,45 [1,10; 1,90] p=0,0073
≥ 3	60/132 (45,5 %)	7,36 [6,54; NA]	40/129 (31,0 %)	NA [7,39; NA]	1,37 [0,92; 2,04] p=0,1239
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	139/245 (56,7 %)	5,91 [5,49; 6,50]	107/248 (43,2 %)	6,96 [6,04; 7,46]	1,35 [1,05; 1,75] p=0,0182
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	40/91 (44,0 %)	7,52 [7,06; NA]	27/91 (29,7 %)	NA [7,46; NA]	1,55 [0,95; 2,53] p=0,0790
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	91/161 (56,5 %)	6,37 [5,13; 6,96]	57/152 (37,5 %)	7,42 [6,93; NA]	1,53 [1,10; 2,13] p=0,0124
SSRI	88/175 (50,3 %)	6,54 [5,95; 7,42]	77/188 (41,0 %)	7,46 [6,50; NA]	1,29 [0,95; 1,75] p=0,1063
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Geographische Region 2					

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	113/214 (52,8 %)	6,87 [5,91; 7,36]	65/209 (31,1 %)	NA [7,42; NA]	1,70 [1,25; 2,30] p=0,0007
Asien-Pazifik	17/49 (34,7 %)	NA [6,11; NA]	20/45 (44,4 %)	7,13 [5,55; NA]	0,77 [0,40; 1,46] p=0,4164
Amerika	44/67 (65,7 %)	5,06 [3,25; 6,37]	45/77 (58,4 %)	6,83 [5,55; 7,39]	1,34 [0,89; 2,04] p=0,1644
Afrika	5/6 (83,3 %)	4,86 [1,41; NA]	4/9 (44,4 %)	NA [0,46; NA]	2,08 [0,55; 7,78] p=0,2781

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien. auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	81/111 (73,0 %)	2,76 [2,10; 3,22]	58/118 (49,2 %)	4,70 [3,68; 5,55]	1,71 [1,22 ; 2,40] p=0,0018
Weiblich	162/225 (72,0 %)	2,89 [2,69; 3,71]	127/222 (57,2 %)	5,09 [4,17; 5,88]	1,44 [1,14 ; 1,81] p=0,0023
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	230/317 (72,6 %)	2,79 [2,69; 3,32]	174/322 (54,0 %)	5,09 [4,30; 5,55]	1,52 [1,25; 1,85] p<0,0001
65-74 Jahre	13/19 (68,4 %)	2,33 [0,95; 6,08]	11/18 (61,1 %)	4,40 [2,33; 7,46]	1,47 [0,66; 3,29] p=0,3497
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	150/204 (73,5 %)	2,79 [2,33; 3,29]	127/211 (60,2 %)	4,43 [3,71; 5,09]	1,38 [1,09; 1,74] p=0,0082
≥ 3	93/132 (70,5 %)	3,15 [2,33; 4,60]	58/129 (45,0 %)	6,47 [5,06; 7,46]	1,86 [1,34; 2,58] p=0,0002
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	189/245 (77,1 %)	2,37 [2,30; 2,79]	138/248 (55,7 %)	4,53 [3,71; 5,09]	1,67 [1,34; 2,08] p<0,0001
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	54/91 (59,3 %)	5,52 [4,14; 7,42]	47/91 (51,7 %)	5,98 [5,13; 7,46]	1,18 [0,80; 1,75] p=0,3987
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	116/161 (72,1 %)	2,76 [2,33; 3,29]	78/152 (51,3 %)	5,49 [4,53; 6,47]	1,62 [1,21; 2,15] p=0,0010
SSRI	127/175 (72,6 %)	3,22 [2,69; 4,07]	107/188 (56,9 %)	4,67 [3,71; 5,49]	1,45 [1,12; 1,88] p=0,0044
Zeit bis zur erstmaligen Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Geographische Region 2					

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	156/214 (72,9 %)	2,83 [2,73; 3,75]	91/209 (43,5 %)	5,55 [5,06; 7,49]	2,00 [1,55; 2,60] p<0,0001
Asien-Pazifik	28/49 (57,1 %)	5,06 [2,14; NA]	29/45 (64,4 %)	4,40 [2,33; 5,55]	0,78 [0,47; 1,32] p=0,3602
Amerika	53/67 (79,1 %)	1,87 [1,84; 2,83]	57/77 (74,0 %)	3,71 [2,33; 5,16]	1,32 [0,91; 1,93] p=0,1451
Afrika	6/6 (100,0 %)	1,68 [0,26; 3,22]	8/9 (88,9 %)	0,99 [0,26; 2,37]	1,04 [0,36; 3,03] p=0,9398

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-8: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	55/111 (49,6 %)	6,47 [5,55; NA]	28/118 (23,7 %)	NA [NA; NA]	2,25 [1,43; 3,55] p=0,0005
Weiblich	96/225 (42,7 %)	7,88 [7,29; NA]	73/222 (32,9 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,94; 1,72] p=0,1269
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	143/317 (45,1 %)	7,42 [6,93; NA]	94/322 (29,2 %)	NA [NA; NA]	1,53 [1,18; 1,99] p=0,0014
65-74 Jahre	8/19 (42,1 %)	7,88 [3,29; 7,88]	7/18 (38,9 %)	7,39 [6,01; NA]	1,27 [0,46; 3,54] p=0,6424
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	100/204 (49,0 %)	6,93 [6,11; NA]	70/211 (33,2 %)	NA [7,46; NA]	1,60 [1,18; 2,18] p=0,0025
≥ 3	51/132 (38,6 %)	NA [7,36; NA]	31/129 (24,0 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,92; 2,24] p=0,1147
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	122/245 (49,8 %)	6,93 [6,34; 7,42]	78/248 (31,5 %)	NA [NA; NA]	1,60 [1,21; 2,13] p=0,0011
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	29/91 (31,9 %)	NA [NA; NA]	23/91 (25,3 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,72; 2,16] p=0,4288
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	79/161 (49,1 %)	7,36 [6,08; NA]	40/152 (26,3 %)	NA [NA; NA]	1,81 [1,24; 2,65] p=0,0023
SSRI	72/175 (41,1 %)	7,88 [7,06; NA]	61/188 (32,5 %)	NA [7,46; NA]	1,32 [0,94; 1,86] p=0,1140
Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Geographische Region 2					

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	90/214 (42,1 %)	7,88 [7,23; NA]	49/209 (23,4 %)	NA [NA; NA]	1,70 [1,20; 2,42] p=0,0028
Asien-Pazifik	17/49 (34,7 %)	NA [6,44; NA]	14/45 (31,1 %)	NA [7,39; NA]	1,19 [0,59; 2,43] p=0,6237
Amerika	39/67 (58,2 %)	6,44 [4,40; 7,36]	34/77 (44,2 %)	7,42 [6,93; NA]	1,48 [0,94; 2,35] p=0,0940
Afrika	5/6 (83,3 %)	4,86 [1,91; NA]	4/9 (44,4 %)	NA [1,41; NA]	2,08 [0,55; 7,78] p=0,2792

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Rückfallfrei nach Remission gemäß MADRS Gesamtscore (≤ 12 bzw. ≤ 10)

Anhang 4-H Tabelle 4-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤12), ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	41/111 (36,9 %)	15/118 (12,7 %)	4,02 [2,07 ; 7,82] p<0,0001	2,91 [1,71 ; 4,95] p<0,0001	24,20 % [13,40 % ; 35,00 %] p<0,0001
Weiblich	71/225 (31,6 %)	49/222 (22,1 %)	1,63 [1,06 ; 2,49] p=0,0238	1,43 [1,04 ; 1,96] p=0,0253	9,50 % [1,30 % ; 17,60 %] p=0,0228
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	105/317 (33,1 %)	61/322 (18,9 %)	2,12 [1,47; 3,05] p<0,0001	1,75 [1,33; 2,30] p<0,0001	14,20 % [7,50 %; 20,90 %] p<0,0001
65-74 Jahre	7/19 (36,8 %)	3/18 (16,7 %)	2,92 [0,62; 13,76] p=0,1731	2,21 [0,67; 7,26] p=0,1910	20,20 % [-7,50 %; 47,90 %] p=0,1533
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	78/204 (38,2 %)	48/211 (22,8 %)	2,10 [1,37; 3,23] p=0,0006	1,68 [1,24; 2,28] p=0,0008	15,50 % [6,70 %; 24,20 %] p=0,0005
≥ 3	34/132 (25,8 %)	16/129 (12,4 %)	2,45 [1,27; 4,71] p=0,0062	2,08 [1,21; 3,57] p=0,0083	13,40 % [4,00 %; 22,70 %] p=0,0053
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	92/245 (37,6 %)	55/248 (22,2 %)	2,11 [1,42; 3,13] p=0,0002	1,69 [1,27; 2,25] p=0,0003	15,40 % [7,40 %; 23,30 %] p=0,0002
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	20/91 (22,0 %)	9/91 (9,9 %)	2,57 [1,10; 6,00] p=0,0263	2,22 [1,07; 4,62] p=0,0323	12,10 % [1,60 %; 22,60 %] p=0,0239
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	62/161 (38,5 %)	27/152 (17,8 %)	2,90 [1,72; 4,89] p<0,0001	2,17 [1,46; 3,21] p=0,0001	20,70 % [11,10 %; 30,40 %] p<0,0001
SSRI	50/175 (28,6 %)	37/188 (19,7 %)	1,63 [1,00; 2,66] p=0,0477	1,45 [1,00; 2,11] p=0,0494	8,90 % [0,10 %; 17,70 %] p=0,0472

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	68/214 (31,8 %)	29/209 (13,9 %)	2,89 [1,78; 4,70] p<0,0001	2,29 [1,55; 3,38] p<0,0001	17,90 % [10,10 %; 25,70 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	8/49 (16,3 %)	9/45 (20,0 %)	0,78 [0,27; 2,24] p=0,6457	0,82 [0,34; 1,93] p=0,6445	-3,70 % [-19,30 %; 11,90 %] p=0,6446
Amerika	33/67 (49,3 %)	23/77 (29,9 %)	2,28 [1,15; 4,51] p=0,0177	1,65 [1,08; 2,51] p=0,0195	19,40 % [3,60 %; 35,10 %] p=0,0158
Afrika	3/6 (50,0 %)	3/9 (33,3 %)	2,00 [0,24; 16,61] p=0,5329	1,50 [0,44; 5,09] p=0,5156	16,70 % [-33,80 %; 67,20 %] p=0,5176

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤10), ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	30/111 (27,0 %)	10/118 (8,5 %)	4,00 [1,85; 8,65] p=0,0002	3,19 [1,64; 6,21] p=0,0007	18,60 % [8,90 %; 28,20 %] p=0,0002
Weiblich	47/225 (20,9 %)	41/222 (18,5 %)	1,17 [0,73; 1,86] p=0,5204	1,13 [0,78; 1,65] p=0,5204	2,40 % [-4,90 %; 9,80 %] p=0,5196
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	71/317 (22,4 %)	49/322 (15,2 %)	1,61 [1,07; 2,40] p=0,0202	1,47 [1,06; 2,05] p=0,0214	7,20 % [1,10 %; 13,20 %] p=0,0198
65-74 Jahre	6/19 (31,6 %)	2/18 (11,1 %)	3,69 [0,64; 21,45] p=0,1359	2,84 [0,66; 12,30] p=0,1622	20,50 % [-5,00 %; 45,90 %] p=0,1149
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	52/204 (25,5 %)	39/211 (18,5 %)	1,51 [0,94 ; 2,41] p=0,0850	1,38 [0,95 ; 1,99] p=0,0868	7,00 % [-0,90 % ; 15,00 %] p=0,0841
≥ 3	25/132 (18,9 %)	12/129 (9,3 %)	2,28 [1,09 ; 4,76] p=0,0259	2,04 [1,07 ; 3,88] p=0,0305	9,60 % [1,30 % ; 18,00 %] p=0,0238
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	62/245 (25,3 %)	43/248 (17,3 %)	1,61 [1,04; 2,50] p=0,0309	1,46 [1,03; 2,06] p=0,0325	8,00 % [0,80 %; 15,20 %] p=0,0301
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	15/91 (16,5 %)	8/91 (8,8 %)	2,05 [0,82; 5,10] p=0,1194	1,88 [0,84; 4,20] p=0,1270	7,70 % [-1,90 %; 17,30 %] p=0,1159
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	42/161 (26,1 %)	21/152 (13,8 %)	2,20 [1,23; 3,93] p=0,0069	1,89 [1,18; 3,04] p=0,0087	12,30 % [3,50 %; 21,00 %] p=0,0058
SSRI	35/175 (20,0 %)	30/188 (16,0 %)	1,32 [0,77; 2,25] p=0,3161	1,25 [0,81; 1,95] p=0,3167	4,00 % [-3,90 %; 11,90 %] p=0,3163
Rückfallfrei nach Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 10); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	44/214 (20,6 %)	21/209 (10,1 %)	2,32 [1,32; 4,05] p=0,0028	2,05 [1,26; 3,32] p=0,0037	10,50 % [3,70 %; 17,30 %] p=0,0024

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	7/49 (14,3 %)	8/45 (17,8 %)	0,77 [0,26; 2,33] p=0,6460	0,80 [0,32; 2,04] p=0,6449	-3,50 % [-18,40 %; 11,40 %] p=0,6451
Amerika	24/67 (35,8 %)	19/77 (24,7 %)	1,70 [0,83; 3,50] p=0,1463	1,45 [0,88; 2,40] p=0,1480	11,10 % [-3,80 %; 26,10 %] p=0,1449
Afrika	2/6 (33,3 %)	3/9 (33,3 %)	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,23; 4,31] p=1,0000	0,00 % [-48,70 %; 48,70 %] p=1,0000

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt gemäß MADRS Gesamtscore (≤ 12 bzw. ≤ 10)

Anhang 4-H Tabelle 4-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤12), ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	76/111 (68,5 %)	54/118 (45,8 %)	2,57 [1,50; 4,42] p=0,0005	1,50 [1,19; 1,89] p=0,0007	22,70 % [10,20 %; 35,20 %] p=0,0004
Weiblich	161/225 (71,6 %)	120/222 (54,1 %)	2,14 [1,45; 3,16] p=0,0001	1,32 [1,14; 1,53] p=0,0002	17,50 % [8,70 %; 26,30 %] p<0,0001
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	225/317 (71,0 %)	166/322 (51,6 %)	2,30 [1,66; 3,19] p<0,0001	1,38 [1,21; 1,56] p<0,0001	19,40 % [12,00 %; 26,80 %] p<0,0001
65-74 Jahre	12/19 (63,2 %)	8/18 (44,4 %)	2,14 [0,57; 7,99] p=0,2601	1,42 [0,76; 2,64] p=0,2668	18,70 % [-12,90 %; 50,30 %] p=0,2455
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	158/204 (77,5 %)	116/211 (55,0 %)	2,81 [1,84; 4,31] p<0,0001	1,41 [1,22; 1,63] p<0,0001	22,50 % [13,60 %; 31,30 %] p<0,0001
≥3	79/132 (59,8 %)	58/129 (45,0 %)	1,82 [1,12; 2,98] p=0,0162	1,33 [1,05; 1,69] p=0,0178	14,90 % [2,90 %; 26,90 %] p=0,0149
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	179/245 (73,1 %)	132/248 (53,2 %)	2,38 [1,64; 3,47] p<0,0001	1,37 [1,19; 1,58] p<0,0001	19,80 % [11,50 %; 28,20 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	58/91 (63,7 %)	42/91 (46,2 %)	2,05 [1,13; 3,71] p=0,0174	1,38 [1,05; 1,81] p=0,0194	17,60 % [3,40 %; 31,80 %] p=0,0154
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	121/161 (75,2 %)	70/152 (46,1 %)	3,54 [2,19; 5,72] p<0,0001	1,63 [1,34; 1,98] p<0,0001	29,10 % [18,70 %; 39,50 %] p<0,0001
SSRI	116/175 (66,3 %)	104/188 (55,3 %)	1,59 [1,04; 2,43] p=0,0329	1,20 [1,01; 1,42] p=0,0331	11,00 % [1,00 %; 20,90 %] p=0,0312

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	154/214 (72,0 %)	87/209 (41,6 %)	3,60 [2,40; 5,40] p<0,0001	1,73 [1,44; 2,07] p<0,0001	30,30 % [21,30 %; 39,30 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	26/45 (57,8 %)	0,65 [0,29; 1,46] p=0,2959	0,81 [0,55; 1,20] p=0,2947	-10,80 % [-30,90 %; 9,20 %] p=0,2902
Amerika	56/67 (83,6 %)	56/77 (72,7 %)	1,91 [0,84; 4,33] p=0,1194	1,15 [0,97; 1,37] p=0,1153	10,90 % [-2,50 %; 24,20 %] p=0,1104
Afrika	4/6 (66,7 %)	5/9 (55,6 %)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6604	11,10 % [-38,70 %; 60,90 %] p=0,6617

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤10), ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	69/111 (62,2 %)	47/118 (39,8 %)	2,48 [1,46; 4,22] p=0,0007	1,56 [1,20; 2,03] p=0,0010	22,30 % [9,70 %; 35,00 %] p=0,0005
Weiblich	141/225 (62,7 %)	105/222 (47,3 %)	1,87 [1,28; 2,73] p=0,0011	1,32 [1,12; 1,57] p=0,0013	15,40 % [6,30 %; 24,50 %] p=0,0009
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	200/317 (63,1 %)	145/322 (45,0 %)	2,09 [1,52; 2,86] p<0,0001	1,40 [1,21; 1,62] p<0,0001	18,10 % [10,50 %; 25,70 %] p<0,0001
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	7/18 (38,9 %)	1,75 [0,47; 6,45] p=0,4082	1,35 [0,66; 2,78] p=0,4096	13,70 % [-18,10 %; 45,50 %] p=0,3970
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	138/204 (67,6 %)	104/211 (49,3 %)	2,15 [1,44; 3,21] p=0,0002	1,37 [1,16; 1,62] p=0,0002	18,40 % [9,00 %; 27,70 %] p=0,0001
≥3	72/132 (54,5 %)	48/129 (37,2 %)	2,02 [1,24; 3,32] p=0,0050	1,47 [1,12; 1,93] p=0,0060	17,30 % [5,40 %; 29,20 %] p=0,0043
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	163/245 (66,5 %)	113/248 (45,6 %)	2,38 [1,65; 3,42] p<0,0001	1,46 [1,24; 1,72] p<0,0001	21,00 % [12,40 %; 29,50 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	47/91 (51,6 %)	39/91 (42,9 %)	1,42 [0,79; 2,56] p=0,2362	1,21 [0,88; 1,64] p=0,2374	8,80 % [-5,70 %; 23,20 %] p=0,2331
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	101/161 (62,7 %)	61/152 (40,1 %)	2,51 [1,59; 3,96] p<0,0001	1,56 [1,25; 1,96] p=0,0001	22,60 % [11,80 %; 33,40 %] p<0,0001
SSRI	109/175 (62,3 %)	91/188 (48,4 %)	1,76 [1,16; 2,68] p=0,0080	1,29 [1,07; 1,55] p=0,0083	13,90 % [3,80 %; 24,00 %] p=0,0072

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Rückfallfrei nach Remission zu jeglichem Zeitpunkt (MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	136/214 (63,6 %)	73/209 (34,9 %)	3,25 [2,18; 4,84] p<0,0001	1,82 [1,47; 2,25] p<0,0001	28,60 % [19,50 %; 37,80 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	21/49 (42,9 %)	26/45 (57,8 %)	0,55 [0,24; 1,24] p=0,1506	0,74 [0,49; 1,12] p=0,1518	-14,90 % [-34,90 %; 5,10 %] p=0,1438
Amerika	49/67 (73,1 %)	48/77 (62,3 %)	1,65 [0,81; 3,35] p=0,1696	1,17 [0,94; 1,47] p=0,1665	10,80 % [-4,40 %; 26,00 %] p=0,1627
Afrika	4/6 (66,7 %)	5/9 (55,6 %)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6604	11,10 % [-38,70 %; 60,90 %] p=0,6617

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS Gesamtscore (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12 bzw. ≤10)

Anhang 4-H Tabelle 4-13: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	61/111 (55,0 %)	41/118 (34,8 %)	2,29 [1,34; 3,90] p=0,0022	1,58 [1,17; 2,13] p=0,0027	20,20 % [7,60 %; 32,80 %] p=0,0017
Weiblich	121/225 (53,8 %)	91/222 (41,0 %)	1,68 [1,15; 2,44] p=0,0069	1,31 [1,07; 1,60] p=0,0075	12,80 % [3,60 %; 22,00 %] p=0,0063
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	172/317 (54,3 %)	125/322 (38,8 %)	1,87 [1,36; 2,56] p<0,0001	1,40 [1,18; 1,66] p=0,0001	15,40 % [7,80 %; 23,10 %] p<0,0001
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	7/18 (38,9 %)	1,75 [0,47; 6,45] p=0,4082	1,35 [0,66; 2,78] p=0,4096	13,70 % [-18,10 %; 45,50 %] p=0,3970
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	116/204 (56,9 %)	89/211 (42,2 %)	1,81 [1,22; 2,67] p=0,0028	1,35 [1,11; 1,64] p=0,0031	14,70 % [5,20 %; 24,20 %] p=0,0025
≥3	66/132 (50,0 %)	43/129 (33,3 %)	2,00 [1,21; 3,30] p=0,0064	1,50 [1,11; 2,02] p=0,0076	16,70 % [4,90 %; 28,50 %] p=0,0056
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	133/245 (54,3 %)	100/248 (40,3 %)	1,76 [1,23; 2,51] p=0,0019	1,35 [1,11; 1,63] p=0,0022	14,00 % [5,20 %; 22,70 %] p=0,0017
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	49/91 (53,9 %)	32/91 (35,2 %)	2,15 [1,19; 3,90] p=0,0115	1,53 [1,09; 2,15] p=0,0134	18,70 % [4,50 %; 32,90 %] p=0,0098
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	93/161 (57,8 %)	53/152 (34,9 %)	2,56 [1,62; 4,04] p<0,0001	1,66 [1,28; 2,14] p<0,0001	22,90 % [12,10 %; 33,60 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	89/175 (50,9 %)	79/188 (42,0 %)	1,43 [0,94; 2,16] p=0,0920	1,21 [0,97; 1,51] p=0,0924	8,80 % [-1,40 %; 19,10 %] p=0,0905
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	114/214 (53,3 %)	66/209 (31,6 %)	2,47 [1,66; 3,67] p<0,0001	1,69 [1,33; 2,13] p<0,0001	21,70 % [12,50 %; 30,90 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	16/49 (32,7 %)	16/45 (35,6 %)	0,88 [0,37; 2,06] p=0,7679	0,92 [0,52; 1,61] p=0,7667	-2,90 % [-22,10 %; 16,30 %] p=0,7668
Amerika	47/67 (70,2 %)	42/77 (54,6 %)	1,96 [0,98; 3,90] p=0,0554	1,29 [0,99; 1,66] p=0,0549	15,60 % [0,00 %; 31,20 %] p=0,0501
Afrika	5/6 (83,3 %)	8/9 (88,9 %)	0,63 [0,03; 12,41] p=0,7645	0,94 [0,61; 1,44] p=0,7665	-5,60 % [-41,80 %; 30,60 %] p=0,7636

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-14: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	74/111 (66,7 %)	55/118 (46,6 %)	2,29 [1,34; 3,91] p=0,0023	1,43 [1,13; 1,81] p=0,0027	20,10 % [7,50 %; 32,60 %] p=0,0018
Weiblich	161/225 (71,6 %)	127/222 (57,2 %)	1,88 [1,27; 2,79] p=0,0016	1,25 [1,09; 1,44] p=0,0018	14,30 % [5,60 %; 23,10 %] p=0,0014
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	223/317 (70,4 %)	173/322 (53,7 %)	2,04 [1,48; 2,83] p<0,0001	1,31 [1,16; 1,48] p<0,0001	16,60 % [9,20 %; 24,00 %] p<0,0001
65-74 Jahre	12/19 (63,2 %)	9/18 (50,0 %)	1,71 [0,46; 6,37] p=0,4257	1,26 [0,71; 2,25] p=0,4264	13,20 % [-18,50 %; 44,80 %] p=0,4157
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	151/204 (74,0 %)	124/211 (58,8 %)	2,00 [1,32; 3,03] p=0,0010	1,26 [1,10; 1,45] p=0,0012	15,30 % [6,30 %; 24,20 %] p=0,0009
≥3	84/132 (63,6 %)	58/129 (45,0 %)	2,14 [1,30; 3,52] p=0,0025	1,42 [1,12; 1,78] p=0,0031	18,70 % [6,80 %; 30,60 %] p=0,0021
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	171/245 (69,8 %)	136/248 (54,8 %)	1,90 [1,31; 2,75] p=0,0006	1,27 [1,11; 1,46] p=0,0007	15,00 % [6,50 %; 23,40 %] p=0,0005
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	64/91 (70,3 %)	46/91 (50,6 %)	2,32 [1,26; 4,26] p=0,0065	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0078	19,80 % [5,90 %; 33,70 %] p=0,0053
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	123/161 (76,4 %)	77/152 (50,7 %)	3,15 [1,95; 5,11] p<0,0001	1,51 [1,26; 1,80] p<0,0001	25,70 % [15,40 %; 36,00 %] p<0,0001
SSRI	112/175 (64,0 %)	105/188 (55,9 %)	1,41 [0,92; 2,14] p=0,1141	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1138	8,10 % [-1,90 %; 18,20 %] p=0,1119

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	149/214 (69,6 %)	95/209 (45,5 %)	2,75 [1,85; 4,10] p<0,0001	1,53 [1,29; 1,82] p<0,0001	24,20 % [15,00 %; 33,30 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	24/45 (53,3 %)	0,77 [0,34; 1,74] p=0,5378	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5356	-6,40 % [-26,60 %; 13,80 %] p=0,5348
Amerika	57/67 (85,1 %)	57/77 (74,0 %)	2,00 [0,86; 4,65] p=0,1046	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1005	11,00 % [-1,90 %; 24,00 %] p=0,0955
Afrika	6/6 (100,0 %)	6/9 (66,7 %)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0854	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-15: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	61/111 (55,0 %)	41/118 (34,8 %)	2,29 [1,34; 3,90] p=0,0022	1,58 [1,17; 2,13] p=0,0027	20,20 % [7,60 %; 32,80 %] p=0,0017
Weiblich	119/225 (52,9 %)	90/222 (40,5 %)	1,65 [1,13; 2,40] p=0,0090	1,30 [1,07; 1,60] p=0,0097	12,30 % [3,20 %; 21,50 %] p=0,0084
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	170/317 (53,6 %)	124/322 (38,5 %)	1,85 [1,35; 2,53] p=0,0001	1,39 [1,17; 1,65] p=0,0002	15,10 % [7,50 %; 22,80 %] p=0,0001
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	7/18 (38,9 %)	1,75 [0,47; 6,45] p=0,4082	1,35 [0,66; 2,78] p=0,4096	13,70 % [-18,10 %; 45,50 %] p=0,3970
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	115/204 (56,4 %)	88/211 (41,7 %)	1,81 [1,22; 2,67] p=0,0028	1,35 [1,11; 1,65] p=0,0032	14,70 % [5,10 %; 24,20 %] p=0,0025
≥3	65/132 (49,2 %)	43/129 (33,3 %)	1,94 [1,18; 3,20] p=0,0092	1,48 [1,09; 1,99] p=0,0106	15,90 % [4,10 %; 27,70 %] p=0,0082
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	131/245 (53,5 %)	99/248 (39,9 %)	1,73 [1,21; 2,47] p=0,0026	1,34 [1,10; 1,62] p=0,0029	13,60 % [4,80 %; 22,30 %] p=0,0023
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	49/91 (53,9 %)	32/91 (35,2 %)	2,15 [1,19; 3,90] p=0,0115	1,53 [1,09; 2,15] p=0,0134	18,70 % [4,50 %; 32,90 %] p=0,0098
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	91/161 (56,5 %)	53/152 (34,9 %)	2,43 [1,54; 3,83] p=0,0001	1,62 [1,25; 2,09] p=0,0002	21,70 % [10,90 %; 32,40 %] p<0,0001
SSRI	89/175 (50,9 %)	78/188 (41,5 %)	1,46 [0,96; 2,21] p=0,0740	1,23 [0,98; 1,53] p=0,0744	9,40 % [-0,90 %; 19,60 %] p=0,0724
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	113/214 (52,8 %)	66/209 (31,6 %)	2,42 [1,63; 3,60] p<0,0001	1,67 [1,32; 2,12] p<0,0001	21,20 % [12,00 %; 30,40 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	15/49 (30,6 %)	15/45 (33,3 %)	0,88 [0,37; 2,10] p=0,7785	0,92 [0,51; 1,66] p=0,7774	-2,70 % [-21,60 %; 16,20 %] p=0,7775
Amerika	47/67 (70,2 %)	42/77 (54,6 %)	1,96 [0,98; 3,90] p=0,0554	1,29 [0,99; 1,66] p=0,0549	15,60 % [0,00 %; 31,20 %] p=0,0501
Afrika	5/6 (83,3 %)	8/9 (88,9 %)	0,63 [0,03; 12,41] p=0,7645	0,94 [0,61; 1,44] p=0,7665	-5,60 % [-41,80 %; 30,60 %] p=0,7636

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-16: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	73/111 (65,8 %)	54/118 (45,8 %)	2,28 [1,33; 3,88] p=0,0024	1,44 [1,13; 1,82] p=0,0028	20,00 % [7,40 %; 32,60 %] p=0,0019
Weiblich	161/225 (71,6 %)	127/222 (57,2 %)	1,88 [1,27; 2,79] p=0,0016	1,25 [1,09; 1,44] p=0,0018	14,30 % [5,60 %; 23,10 %] p=0,0014
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	222/317 (70,0 %)	172/322 (53,4 %)	2,04 [1,47; 2,82] p<0,0001	1,31 [1,16; 1,49] p<0,0001	16,60 % [9,20 %; 24,00 %] p<0,0001
65-74 Jahre	12/19 (63,2 %)	9/18 (50,0 %)	1,71 [0,46; 6,37] p=0,4257	1,26 [0,71; 2,25] p=0,4264	13,20 % [-18,50 %; 44,80 %] p=0,4157
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	151/204 (74,0 %)	124/211 (58,8 %)	2,00 [1,32; 3,03] p=0,0010	1,26 [1,10; 1,45] p=0,0012	15,30 % [6,30 %; 24,20 %] p=0,0009
≥3	83/132 (62,9 %)	57/129 (44,2 %)	2,14 [1,30; 3,51] p=0,0025	1,42 [1,13; 1,80] p=0,0031	18,70 % [6,80 %; 30,60 %] p=0,0021
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	170/245 (69,4 %)	135/248 (54,4 %)	1,90 [1,31; 2,74] p=0,0006	1,27 [1,11; 1,47] p=0,0007	15,00 % [6,50 %; 23,40 %] p=0,0005
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	64/91 (70,3 %)	46/91 (50,6 %)	2,32 [1,26; 4,26] p=0,0065	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0078	19,80 % [5,90 %; 33,70 %] p=0,0053
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	122/161 (75,8 %)	76/152 (50,0 %)	3,13 [1,93; 5,06] p<0,0001	1,52 [1,26; 1,82] p<0,0001	25,80 % [15,40 %; 36,10 %] p<0,0001
SSRI	112/175 (64,0 %)	105/188 (55,9 %)	1,41 [0,92; 2,14] p=0,1141	1,15 [0,97; 1,36] p=0,1138	8,10 % [-1,90 %; 18,20 %] p=0,1119

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	148/214 (69,2 %)	95/209 (45,5 %)	2,69 [1,81; 4,01] p<0,0001	1,52 [1,28; 1,81] p<0,0001	23,70 % [14,50 %; 32,90 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	24/45 (53,3 %)	0,77 [0,34; 1,74] p=0,5378	0,88 [0,59; 1,32] p=0,5356	-6,40 % [-26,60 %; 13,80 %] p=0,5348
Amerika	57/67 (85,1 %)	56/77 (72,7 %)	2,14 [0,92; 4,94] p=0,0732	1,17 [0,99; 1,39] p=0,0700	12,30 % [-0,80 %; 25,50 %] p=0,0648
Afrika	6/6 (100,0 %)	6/9 (66,7 %)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0854	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen gemäß MADRS Gesamtscore (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12 bzw. ≤10)

Anhang 4-H Tabelle 4-17: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	94/111 (84,7 %)	1,38 [0,95; 1,45]	79/118 (66,9 %)	2,33 [1,87; 2,79]	1,77 [1,31; 2,40] p=0,0002
Weiblich	199/225 (88,4 %)	1,41 [1,38; 1,84]	165/222 (74,3 %)	1,94 [1,87; 2,33]	1,51 [1,23; 1,86] p<0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	276/317 (87,1 %)	1,41 [1,35; 1,48]	231/322 (71,7 %)	2,23 [1,87; 2,33]	1,59 [1,34; 1,90] p<0,0001
65-74 Jahre	17/19 (89,5 %)	1,41 [0,49; 2,30]	13/18 (72,2 %)	2,33 [1,54; 3,75]	1,53 [0,74; 3,17] p=0,2551
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	181/204 (88,7 %)	1,41 [0,99; 1,41]	164/211 (77,7 %)	1,91 [1,87; 2,33]	1,57 [1,27; 1,94] p<0,0001
≥3	112/132 (84,8 %)	1,84 [0,99; 1,97]	80/129 (62,0 %)	2,33 [1,91; 2,83]	1,72 [1,29; 2,29] p=0,0002
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	215/245 (87,8 %)	1,41 [0,99; 1,45]	177/248 (71,4 %)	1,91 [1,87; 2,33]	1,61 [1,32; 1,97] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	78/91 (85,7 %)	1,45 [1,38; 1,87]	67/91 (73,6 %)	2,37 [1,91; 3,15]	1,55 [1,12; 2,16] p=0,0083

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	144/161 (89,4 %)	1,41 [0,99; 1,45]	107/152 (70,4 %)	2,33 [1,87; 2,69]	1,65 [1,29; 2,13] p<0,0001
SSRI	149/175 (85,1 %)	1,41 [1,35; 1,84]	137/188 (72,9 %)	1,94 [1,87; 2,33]	1,52 [1,20; 1,91] p=0,0005
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	185/214 (86,4 %)	1,41 [1,08; 1,48]	135/209 (64,6 %)	2,40 [2,30; 3,25]	1,94 [1,55; 2,42] p<0,0001
Asien-Pazifik	39/49 (79,6 %)	2,14 [1,41; 2,43]	32/45 (71,1 %)	1,87 [1,41; 3,22]	1,11 [0,69; 1,77] p=0,6704
Amerika	63/67 (94,0 %)	0,95 [0,95; 1,41]	68/77 (88,3 %)	1,87 [1,41; 2,23]	1,44 [1,02; 2,03] p=0,0393
Afrika	6/6 (100,0 %)	1,18 [0,26; NA]	9/9 (100,0 %)	0,49 [0,26; 1,87]	0,96 [0,33; 2,80] p=0,9423

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-18: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	70/111 (63,1 %)	4,17 [2,79; 5,55]	50/118 (42,4 %)	6,01 [5,09; 7,62]	1,64 [1,14; 2,36] p=0,0079
Weiblich	149/225 (66,2 %)	4,27 [3,68; 5,09]	118/222 (53,2 %)	5,88 [5,06; 6,57]	1,40 [1,10; 1,79] p=0,0061
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	207/317 (65,3 %)	4,21 [3,65; 4,73]	159/322 (49,4 %)	6,01 [5,13; 6,50]	1,47 [1,20; 1,81] p=0,0002
65-74 Jahre	12/19 (63,2 %)	4,63 [1,41; 7,36]	9/18 (50,0 %)	5,22 [2,33; NA]	1,36 [0,57; 3,25] p=0,4894
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	141/204 (69,1 %)	3,61 [2,79; 4,17]	112/211 (53,1 %)	5,55 [4,70; 6,47]	1,60 [1,25; 2,05] p=0,0002
≥3	78/132 (59,1 %)	5,52 [4,60; 6,47]	56/129 (43,4 %)	6,50 [5,13; 7,42]	1,32 [0,94; 1,87] p=0,1087
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	157/245 (64,1 %)	4,21 [3,32; 5,09]	126/248 (50,8 %)	5,58 [5,06; 6,47]	1,34 [1,06; 1,70] p=0,0134
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	62/91 (68,1 %)	4,17 [2,73; 5,91]	42/91 (46,2 %)	6,96 [5,03; NA]	1,85 [1,25; 2,74] p=0,0021
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	112/161 (69,6 %)	4,07 [2,79; 4,67]	70/152 (46,1 %)	6,47 [5,13; 6,96]	1,73 [1,28; 2,34] p=0,0003
SSRI	107/175 (61,1 %)	4,60 [3,71; 5,55]	98/188 (52,1 %)	5,55 [4,24; 6,47]	1,27 [0,97; 1,68] p=0,0822

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤12); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	138/214 (64,5 %)	4,27 [3,71; 5,09]	84/209 (40,2 %)	6,90 [5,62; NA]	1,80 [1,37; 2,36] p<0,0001
Asien-Pazifik	21/49 (42,9 %)	6,57 [4,21; NA]	22/45 (48,9 %)	6,93 [5,06; NA]	0,86 [0,47; 1,56] p=0,6109
Amerika	55/67 (82,1 %)	2,37 [1,87; 3,68]	56/77 (72,7 %)	4,17 [3,25; 5,13]	1,43 [0,99; 2,08] p=0,0585
Afrika	5/6 (83,3 %)	3,01 [1,41; NA]	6/9 (66,7 %)	5,49 [0,46; NA]	1,66 [0,50; 5,54] p=0,4094

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-19: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	94/111 (84,7 %)	1,38 [0,95; 1,45]	78/118 (66,1 %)	2,33 [1,87; 2,83]	1,81 [1,34; 2,45] p=0,0001
Weiblich	199/225 (88,4 %)	1,41 [1,38; 1,84]	163/222 (73,4 %)	2,04 [1,87; 2,33]	1,52 [1,24; 1,88] p<0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	276/317 (87,1 %)	1,41 [1,38; 1,51]	228/322 (70,8 %)	2,30 [1,91; 2,33]	1,62 [1,36; 1,93] p<0,0001
65-74 Jahre	17/19 (89,5 %)	1,41 [0,49; 2,30]	13/18 (72,2 %)	2,33 [1,54; 3,75]	1,53 [0,74; 3,17] p=0,2551
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	181/204 (88,7 %)	1,41 [1,02; 1,41]	163/211 (77,3 %)	1,94 [1,87; 2,33]	1,57 [1,27; 1,95] p<0,0001
≥3	112/132 (84,8 %)	1,84 [1,02; 1,97]	78/129 (60,5 %)	2,33 [1,91; 3,25]	1,77 [1,32; 2,37] p=0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	215/245 (87,8 %)	1,41 [0,99; 1,45]	174/248 (70,2 %)	1,94 [1,87; 2,33]	1,64 [1,34; 2,01] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	78/91 (85,7 %)	1,45 [1,38; 1,87]	67/91 (73,6 %)	2,37 [1,91; 3,15]	1,55 [1,12; 2,16] p=0,0083
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	144/161 (89,4 %)	1,41 [0,99; 1,45]	104/152 (68,4 %)	2,33 [1,87; 3,22]	1,72 [1,33; 2,21] p<0,0001
SSRI	149/175 (85,1 %)	1,41 [1,38; 1,87]	137/188 (72,9 %)	2,04 [1,87; 2,33]	1,50 [1,19; 1,90] p=0,0006

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	185/214 (86,4 %)	1,41 [1,35; 1,61]	134/209 (64,1 %)	2,43 [2,30; 3,29]	1,93 [1,54; 2,42] p<0,0001
Asien-Pazifik	39/49 (79,6 %)	2,14 [1,41; 2,43]	32/45 (71,1 %)	2,04 [1,41; 3,32]	1,16 [0,73; 1,85] p=0,5347
Amerika	63/67 (94,0 %)	0,95 [0,95; 1,41]	66/77 (85,7 %)	1,87 [1,41; 2,23]	1,50 [1,06; 2,12] p=0,0220
Afrika	6/6 (100,0 %)	1,18 [0,26; NA]	9/9 (100,0 %)	0,49 [0,26; 1,87]	0,96 [0,33; 2,80] p=0,9423

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-20: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	70/111 (63,1 %)	4,17 [2,79; 5,55]	49/118 (41,5 %)	6,04 [5,06; 7,75]	1,70 [1,18; 2,45] p=0,0045
Weiblich	149/225 (66,2 %)	4,21 [3,68; 5,09]	117/222 (52,7 %)	5,88 [5,06; 6,57]	1,42 [1,12; 1,81] p=0,0044
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	207/317 (65,3 %)	4,21 [3,65; 4,73]	157/322 (48,8 %)	6,01 [5,13; 6,57]	1,50 [1,22; 1,85] p=0,0001
65-74 Jahre	12/19 (63,2 %)	4,63 [1,41; 7,36]	9/18 (50,0 %)	5,22 [2,33; NA]	1,36 [0,57; 3,25] p=0,4894
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	141/204 (69,1 %)	3,61 [2,79; 4,17]	111/211 (52,6 %)	5,55 [4,99; 6,47]	1,63 [1,27; 2,09] p=0,0001
≥3	78/132 (59,1 %)	5,52 [4,60; 6,47]	55/129 (42,6 %)	6,90 [5,13; NA]	1,36 [0,96; 1,92] p=0,0827
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	157/245 (64,1 %)	4,21 [3,32; 5,09]	124/248 (50,0 %)	5,62 [5,09; 6,47]	1,38 [1,09; 1,75] p=0,0071
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	62/91 (68,1 %)	4,17 [2,73; 5,91]	42/91 (46,2 %)	6,96 [5,03; NA]	1,85 [1,25; 2,74] p=0,0021
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	112/161 (69,6 %)	4,07 [2,83; 4,67]	68/152 (44,7 %)	6,47 [5,36; 7,42]	1,82 [1,34; 2,46] p=0,0001
SSRI	107/175 (61,1 %)	4,60 [3,71; 5,55]	98/188 (52,1 %)	5,55 [4,24; 6,47]	1,27 [0,97; 1,68] p=0,0826

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 % oder MADRS Gesamtscore ≤10); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	138/214 (64,5 %)	4,27 [3,71; 5,09]	84/209 (40,2 %)	6,90 [5,62; NA]	1,80 [1,37; 2,36] p<0,0001
Asien-Pazifik	21/49 (42,9 %)	6,57 [4,21; NA]	21/45 (46,7 %)	6,50 [5,13; NA]	0,94 [0,51; 1,72] p=0,8364
Amerika	55/67 (82,1 %)	2,37 [1,87; 3,68]	55/77 (71,4 %)	4,17 [3,25; 5,13]	1,48 [1,01; 2,15] p=0,0414
Afrika	5/6 (83,3 %)	3,01 [1,41; NA]	6/9 (66,7 %)	5,49 [0,46; NA]	1,66 [0,50; 5,54] p=0,4094

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS Gesamtscore

Anhang 4-H Tabelle 4-21: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung der MADRS zu Woche 8, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der MADRS zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	101	30,78 (5,48)	14,96 (0,70)	-16,32 (0,73)	95	30,76 (6,05)	18,29 (0,70)	-12,80 (0,73)	-3,52 [-5,55; -1,49] p=0,0007	-0,48 [-0,77; -0,20]
Weiblich	211	31,70 (6,32)	15,34 (0,51)	-16,21 (0,52)	193	31,13 (5,71)	17,28 (0,52)	-14,16 (0,54)	-2,05 [-3,52; -0,57] p=0,0066	-0,27 [-0,47; -0,07]
Veränderung der MADRS zu Woche 8; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	294	31,57 (6,09)	15,37 (0,42)	-16,21 (0,44)	274	31,09 (5,92)	17,77 (0,43)	-13,70 (0,45)	-2,52 [-3,75; -1,28] p<0,0001	-0,33 [-0,50; -0,17]
65-74 Jahre	18	28,58 (4,99)	12,87 (1,49)	-16,31 (1,56)	14	29,44 (3,37)	14,71 (1,60)	-14,15 (1,67)	-2,16 [-6,71; 2,40] p=0,3490	-0,33 [-1,03; 0,38]
Veränderung der MADRS zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	189	31,15 (6,06)	14,53 (0,49)	-16,49 (0,51)	182	30,41 (5,92)	16,60 (0,49)	-14,32 (0,51)	-2,18 [-3,59; -0,76] p=0,0026	-0,31 [-0,52; -0,11]
≥3	123	31,77 (6,07)	16,34 (0,71)	-15,84 (0,74)	106	31,97 (5,56)	19,30 (0,75)	-12,72 (0,78)	-3,13 [-5,23; -1,02] p=0,0036	-0,39 [-0,65; -0,12]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der MADRS zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	224	28,68 (4,29)	13,90 (0,43)	-14,88 (0,45)	206	28,42 (4,29)	15,77 (0,44)	-12,86 (0,46)	-2,02 [-3,27; -0,77] p=0,0015	-0,31 [-0,50; -0,12]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	88	38,70 (3,58)	18,70 (0,96)	-19,66 (1,00)	82	38,02 (2,95)	22,43 (0,98)	-15,89 (1,01)	-3,77 [-6,57; -0,96] p=0,0087	-0,40 [-0,71; -0,10]
Veränderung der MADRS zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	150	30,47 (5,79)	14,46 (0,55)	-16,50 (0,57)	126	30,91 (6,10)	17,90 (0,58)	-12,91 (0,61)	-3,59 [-5,22; -1,96] p<0,0001	-0,52 [-0,76; -0,28]
SSRI	162	32,25 (6,20)	15,96 (0,60)	-15,93 (0,63)	162	31,07 (5,61)	17,37 (0,59)	-14,40 (0,62)	-1,52 [-3,25; 0,20] p=0,0840	-0,19 [-0,41; 0,03]
Veränderung der MADRS zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	199	31,55 (5,55)	15,45 (0,50)	-16,35 (0,52)	171	31,31 (5,17)	18,79 (0,52)	-12,84 (0,55)	-3,51 [-4,99; -2,03] p<0,0001	-0,48 [-0,69; -0,28]
Asien-Pazifik	43	32,45 (8,99)	19,62 (1,30)	-12,91 (1,34)	37	31,98 (8,55)	20,25 (1,40)	-12,28 (1,44)	-0,63 [-4,49; 3,23] p=0,7496	-0,07 [-0,51; 0,37]
Amerika	64	30,06 (5,03)	12,15 (0,78)	-17,61 (0,80)	71	29,38 (5,41)	14,14 (0,73)	-15,55 (0,76)	-2,07 [-4,23; 0,10] p=0,0616	-0,32 [-0,66; 0,02]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Afrika	6	32,17 (2,48)	10,04 (3,13)	-22,72 (3,22)	9	33,00 (5,48)	9,72 (2,56)	-23,01 (2,63)	0,30 [-7,94; 8,54] p=0,9434	0,04 [-1,00; 1,07]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline (außer CGI-C) als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-22: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung der MADRS zu Woche 32, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der MADRS zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	86	30,78 (5,48)	8,99 (0,73)	-22,22 (0,76)	72	30,76 (6,05)	12,45 (0,77)	-18,51 (0,79)	-3,72 [-5,87; -1,57] p=0,0007	-0,54 [-0,86; -0,22]
Weiblich	186	31,70 (6,32)	10,61 (0,52)	-20,90 (0,54)	162	31,13 (5,71)	11,80 (0,55)	-19,60 (0,56)	-1,30 [-2,83; 0,24] p=0,0973	-0,18 [-0,39; 0,03]
Veränderung der MADRS zu Woche 32; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	258	31,57 (6,09)	10,05 (0,44)	-21,49 (0,46)	222	31,09 (5,92)	12,13 (0,46)	-19,25 (0,47)	-2,23 [-3,53; -0,94] p=0,0007	-0,31 [-0,49; -0,13]
65-74 Jahre	14	28,58 (4,99)	11,19 (1,58)	-17,92 (1,64)	12	29,44 (3,37)	9,63 (1,67)	-19,30 (1,72)	1,37 [-3,35; 6,10] p=0,5658	0,22 [-0,55; 0,99]
Veränderung der MADRS zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	168	31,15 (6,06)	9,03 (0,51)	-21,94 (0,53)	151	30,41 (5,92)	11,29 (0,52)	-19,58 (0,54)	-2,36 [-3,83; -0,88] p=0,0018	-0,35 [-0,57; -0,13]
≥3	104	31,77 (6,07)	11,80 (0,74)	-20,35 (0,77)	83	31,97 (5,56)	13,20 (0,80)	-18,70 (0,83)	-1,65 [-3,87; 0,56] p=0,1435	-0,21 [-0,50; 0,08]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der MADRS zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	196	28,68 (4,29)	9,04 (0,44)	-19,71 (0,46)	169	28,42 (4,29)	10,57 (0,46)	-17,98 (0,48)	-1,73 [-3,03; -0,42] p=0,0095	-0,27 [-0,48; -0,06]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	76	38,70 (3,58)	12,88 (1,00)	-25,37 (1,03)	65	38,02 (2,95)	15,75 (1,04)	-22,46 (1,07)	-2,91 [-5,84; 0,02] p=0,0518	-0,33 [-0,66; 0,01]
Veränderung der MADRS zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	137	30,47 (5,79)	10,18 (0,56)	-20,76 (0,58)	98	30,91 (6,10)	11,48 (0,63)	-19,25 (0,65)	-1,50 [-3,22; 0,21] p=0,0850	-0,23 [-0,48; 0,04]
SSRI	135	32,25 (6,20)	9,99 (0,63)	-21,81 (0,65)	136	31,07 (5,61)	12,38 (0,62)	-19,33 (0,65)	-2,48 [-4,29; -0,68] p=0,0070	-0,33 [-0,57; -0,09]
Veränderung der MADRS zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	173	31,55 (5,55)	10,08 (0,52)	-21,66 (0,54)	130	31,31 (5,17)	12,63 (0,57)	-18,93 (0,58)	-2,74 [-4,30; -1,18] p=0,0006	-0,40 [-0,63; -0,17]
Asien-Pazifik	36	32,45 (8,99)	14,58 (1,38)	-17,96 (1,42)	32	31,98 (8,55)	13,44 (1,47)	-19,02 (1,50)	1,06 [-3,00; 5,12] p=0,6069	0,12 [-0,35; 0,60]
Amerika	57	30,06 (5,03)	7,76 (0,80)	-21,96 (0,82)	64	29,38 (5,41)	9,87 (0,75)	-19,77 (0,77)	-2,19 [-4,41; 0,03] p=0,0534	-0,35 [-0,71; 0,01]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Afrika	6	32,17 (2,48)	5,04 (3,13)	-27,72 (3,22)	8	33,00 (5,48)	8,36 (2,68)	-24,34 (2,75)	-3,38 [-11,80; 5,02] p=0,4271	-0,40 [-1,48; 0,67]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline (außer CGI-C) als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Remission gemäß CGI-S Score (≤2)

Anhang 4-H Tabelle 4-23: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	22/111 (19,8 %)	8/118 (6,8 %)	3,40 [1,44; 8,00] p=0,0035	2,92 [1,36; 6,29] p=0,0061	13,00 % [4,30 %; 21,70 %] p=0,0033
Weiblich	34/225 (15,1 %)	30/222 (13,5 %)	1,14 [0,67; 1,94] p=0,6301	1,12 [0,71; 1,76] p=0,6300	1,60 % [-4,90 %; 8,10 %] p=0,6295
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	53/317 (16,7 %)	37/322 (11,5 %)	1,55 [0,98; 2,43] p=0,0577	1,46 [0,98; 2,15] p=0,0596	5,20 % [-0,20 %; 10,60 %] p=0,0571
65-74 Jahre	3/19 (15,8 %)	1/18 (5,6 %)	3,19 [0,30; 33,89] p=0,3230	2,84 [0,33; 24,88] p=0,3453	10,20 % [-9,30 %; 29,70 %] p=0,3040
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	32/204 (15,7 %)	29/211 (13,7 %)	1,17 [0,68; 2,01] p=0,5769	1,14 [0,72; 1,82] p=0,5768	1,90 % [-4,90 %; 8,80 %] p=0,5766
≥3	24/132 (18,2 %)	9/129 (7,0 %)	2,96 [1,32; 6,65] p=0,0066	2,61 [1,26; 5,39] p=0,0098	11,20 % [3,30 %; 19,10 %] p=0,0055
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	40/245 (16,3 %)	33/248 (13,3 %)	1,27 [0,77; 2,09] p=0,3457	1,23 [0,80; 1,88] p=0,3464	3,00 % [-3,20 %; 9,30 %] p=0,3450
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	16/91 (17,6 %)	5/91 (5,5 %)	3,67 [1,28; 10,49] p=0,0109	3,20 [1,22; 8,37] p=0,0177	12,10 % [3,00 %; 21,20 %] p=0,0093
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	22/161 (13,7 %)	16/152 (10,5 %)	1,34 [0,68; 2,67] p=0,3963	1,30 [0,71; 2,38] p=0,3976	3,10 % [-4,10 %; 10,30 %] p=0,3934
SSRI	34/175 (19,4 %)	22/188 (11,7 %)	1,82 [1,02; 3,25] p=0,0420	1,66 [1,01; 2,72] p=0,0448	7,70 % [0,30 %; 15,20 %] p=0,0420
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	34/214 (15,9 %)	17/209 (8,1 %)	2,13 [1,15; 3,95] p=0,0145	1,95 [1,13; 3,39] p=0,0171	7,80 % [1,60 %; 13,90 %] p=0,0133
Asien-Pazifik	6/49 (12,2 %)	6/45 (13,3 %)	0,91 [0,27; 3,05] p=0,8751	0,92 [0,32; 2,64] p=0,8745	-1,10 % [-14,60 %; 12,40 %] p=0,8747
Amerika	11/67 (16,4 %)	12/77 (15,6 %)	1,06 [0,44; 2,60] p=0,8921	1,05 [0,50; 2,23] p=0,8917	0,80 % [-11,20 %; 12,80 %] p=0,8918
Afrika	5/6 (83,3 %)	3/9 (33,3 %)	10,00 [0,78; 128,77] p=0,0662	2,50 [0,93; 6,73] p=0,0699	50,00 % [7,10 %; 92,90 %] p=0,0223

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-24: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	49/111 (44,1 %)	29/118 (24,6 %)	2,42 [1,38; 4,25] p=0,0018	1,80 [1,23; 2,62] p=0,0025	19,60 % [7,50 %; 31,60 %] p=0,0015
Weiblich	99/225 (44,0 %)	63/222 (28,4 %)	1,98 [1,34; 2,94] p=0,0006	1,55 [1,20; 2,00] p=0,0008	15,60 % [6,80 %; 24,40 %] p=0,0005
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	144/317 (45,4 %)	88/322 (27,3 %)	2,21 [1,59; 3,08] p<0,0001	1,66 [1,34; 2,06] p<0,0001	18,10 % [10,80 %; 25,40 %] p<0,0001
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	4/18 (22,2 %)	0,93 [0,20; 4,47] p=0,9321	0,95 [0,28; 3,23] p=0,9312	-1,20 % [-27,70 %; 25,40 %] p=0,9312
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	96/204 (47,1 %)	64/211 (30,3 %)	2,04 [1,37; 3,05] p=0,0005	1,55 [1,21; 1,99] p=0,0006	16,70 % [7,50 %; 26,00 %] p=0,0004
≥3	52/132 (39,4 %)	28/129 (21,7 %)	2,35 [1,36; 4,04] p=0,0020	1,81 [1,23; 2,68] p=0,0027	17,70 % [6,70 %; 28,60 %] p=0,0016
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	108/245 (44,1 %)	75/248 (30,2 %)	1,82 [1,26; 2,63] p=0,0015	1,46 [1,15; 1,84] p=0,0017	13,80 % [5,40 %; 22,30 %] p=0,0013
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	40/91 (44,0 %)	17/91 (18,7 %)	3,41 [1,75; 6,67] p=0,0002	2,35 [1,45; 3,83] p=0,0006	25,30 % [12,30 %; 38,20 %] p=0,0001
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	70/161 (43,5 %)	35/152 (23,0 %)	2,57 [1,58; 4,20] p=0,0001	1,89 [1,34; 2,65] p=0,0002	20,50 % [10,30 %; 30,60 %] p<0,0001
SSRI	78/175 (44,6 %)	57/188 (30,3 %)	1,85 [1,20; 2,84] p=0,0051	1,47 [1,12; 1,93] p=0,0056	14,30 % [4,40 %; 24,10 %] p=0,0046
Remission (CGI-S-Score ≤2) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	97/214 (45,3 %)	48/209 (23,0 %)	2,78 [1,83; 4,23] p<0,0001	1,97 [1,48; 2,63] p<0,0001	22,40 % [13,60 %; 31,10 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	14/49 (28,6 %)	14/45 (31,1 %)	0,89 [0,37; 2,15] p=0,7891	0,92 [0,49; 1,71] p=0,7879	-2,50 % [-21,10 %; 16,00 %] p=0,7881
Amerika	31/67 (46,3 %)	25/77 (32,5 %)	1,79 [0,91; 3,52] p=0,0913	1,43 [0,94; 2,15] p=0,0925	13,80 % [-2,10 %; 29,70 %] p=0,0883
Afrika	6/6 (100,0 %)	5/9 (55,6 %)	NA [NA; NA] NA	1,80 [1,00; 3,23] p=0,0487	44,40 % [12,00 %; 76,90 %] p=0,0073

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zur Remission gemäß CGI-S Score (≤2)

Anhang 4-H Tabelle 4-25: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	63/111 (56,8 %)	5,52 [3,71; 7,33]	41/118 (34,8 %)	NA [5,55; NA]	1,64 [1,10; 2,43] p=0,0141
Weiblich	128/225 (56,9 %)	5,55 [4,53; 7,36]	80/222 (36,0 %)	NA [7,49; NA]	1,76 [1,33; 2,33] p<0,0001
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	183/317 (57,7 %)	5,55 [3,81; 6,47]	115/322 (35,7 %)	NA [7,49; NA]	1,75 [1,39; 2,21] p<0,0001
65-74 Jahre	8/19 (42,1 %)	7,42 [3,71; NA]	6/18 (33,3 %)	NA [3,71; NA]	1,26 [0,44; 3,65] p=0,6645
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	120/204 (58,8 %)	4,63 [3,71; 6,47]	83/211 (39,3 %)	NA [7,29; NA]	1,66 [1,26; 2,20] p=0,0004
≥3	71/132 (53,8 %)	6,47 [4,67; 7,39]	38/129 (29,5 %)	NA [7,49; NA]	1,87 [1,26; 2,78] p=0,0019
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	141/245 (57,6 %)	5,52 [3,75; 6,47]	95/248 (38,3 %)	NA [6,54; NA]	1,56 [1,20; 2,02] p=0,0009
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	50/91 (55,0 %)	6,37 [4,60; 7,42]	26/91 (28,6 %)	NA [NA; NA]	2,30 [1,43; 3,70] p=0,0006
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	90/161 (55,9 %)	6,41 [4,53; 7,39]	45/152 (29,6 %)	NA [NA; NA]	1,87 [1,30; 2,67] p=0,0006
SSRI	101/175 (57,7 %)	5,52 [3,75; 6,47]	76/188 (40,4 %)	NA [6,47; NA]	1,66 [1,23; 2,24] p=0,0009

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	127/214 (59,4 %)	5,55 [3,78; 6,47]	63/209 (30,1 %)	NA [NA; NA]	2,17 [1,60; 2,94] p<0,0001
Asien-Pazifik	19/49 (38,8 %)	NA [4,57; NA]	19/45 (42,2 %)	7,36 [4,67; NA]	0,86 [0,45; 1,62] p=0,6344
Amerika	39/67 (58,2 %)	4,63 [3,71; 7,39]	32/77 (41,6 %)	NA [5,55; NA]	1,50 [0,94; 2,40] p=0,0901
Afrika	6/6 (100,0 %)	0,95 [0,49; 2,79]	7/9 (77,8 %)	2,73 [0,72; NA]	3,02 [0,90; 10,10] p=0,0726

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-26: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	39/111 (35,1 %)	NA [7,46; NA]	25/118 (21,2 %)	NA [NA; NA]	1,50 [0,91; 2,48] p=0,1151
Weiblich	76/225 (33,8 %)	NA [NA; NA]	50/222 (22,5 %)	NA [NA; NA]	1,46 [1,02; 2,09] p=0,0381
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	112/317 (35,3 %)	NA [NA; NA]	71/322 (22,1 %)	NA [NA; NA]	1,52 [1,13; 2,05] p=0,0058
65-74 Jahre	3/19 (15,8 %)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2 %)	NA [4,63; NA]	0,70 [0,16; 3,13] p=0,6393
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	74/204 (36,3 %)	NA [7,62; NA]	51/211 (24,2 %)	NA [NA; NA]	1,50 [1,05; 2,15] p=0,0259
≥3	41/132 (31,1 %)	NA [NA; NA]	24/129 (18,6 %)	NA [NA; NA]	1,45 [0,88; 2,40] p=0,1484
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	84/245 (34,3 %)	NA [NA; NA]	61/248 (24,6 %)	NA [NA; NA]	1,28 [0,92; 1,78] p=0,1429
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	31/91 (34,1 %)	NA [7,49; NA]	14/91 (15,4 %)	NA [NA; NA]	2,30 [1,22; 4,33] p=0,0098
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	53/161 (32,9 %)	NA [NA; NA]	27/152 (17,8 %)	NA [NA; NA]	1,63 [1,03; 2,60] p=0,0383
SSRI	62/175 (35,4 %)	NA [7,52; NA]	48/188 (25,5 %)	NA [NA; NA]	1,40 [0,96; 2,04] p=0,0796
Zeit bis zur dauerhaften Remission (CGI-S-Score); Subgruppe: Geographische Region 2					

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	72/214 (33,6 %)	NA [NA; NA]	37/209 (17,7 %)	NA [NA; NA]	1,72 [1,16; 2,56] p=0,0075
Asien-Pazifik	14/49 (28,6 %)	NA [7,36; NA]	13/45 (28,9 %)	NA [7,39; NA]	1,03 [0,48; 2,19] p=0,9471
Amerika	24/67 (35,8 %)	NA [6,54; NA]	20/77 (26,0 %)	NA [NA; NA]	1,36 [0,75; 2,46] p=0,3128
Afrika	5/6 (83,3 %)	5,57 [0,95; 7,46]	5/9 (55,6 %)	6,47 [1,87; NA]	1,91 [0,55; 6,66] p=0,3076

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ansprechen gemäß CGI-S (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3)

Anhang 4-H Tabelle 4-27: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	69/111 (62,2 %)	52/118 (44,1 %)	2,08 [1,23; 3,54] p=0,0062	1,41 [1,10; 1,81] p=0,0069	18,10 % [5,40 %; 30,80 %] p=0,0053
Weiblich	152/225 (67,6 %)	107/222 (48,2 %)	2,24 [1,52; 3,28] p<0,0001	1,40 [1,19; 1,65] p<0,0001	19,40 % [10,40 %; 28,30 %] p<0,0001
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	211/317 (66,6 %)	150/322 (46,6 %)	2,28 [1,66; 3,14] p<0,0001	1,43 [1,24; 1,65] p<0,0001	20,00 % [12,50 %; 27,50 %] p<0,0001
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	9/18 (50,0 %)	1,11 [0,31; 4,04] p=0,8745	1,05 [0,56; 1,97] p=0,8730	2,60 % [-29,60 %; 34,80 %] p=0,8728
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	141/204 (69,1 %)	106/211 (50,2 %)	2,22 [1,48; 3,31] p<0,0001	1,38 [1,17; 1,62] p=0,0001	18,90 % [9,60 %; 28,10 %] p<0,0001
≥3	80/132 (60,6 %)	53/129 (41,1 %)	2,21 [1,34; 3,62] p=0,0016	1,48 [1,15; 1,89] p=0,0021	19,50 % [7,60 %; 31,40 %] p=0,0013
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	163/245 (66,5 %)	117/248 (47,2 %)	2,23 [1,55; 3,20] p<0,0001	1,41 [1,20; 1,65] p<0,0001	19,40 % [10,80 %; 27,90 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	58/91 (63,7 %)	42/91 (46,2 %)	2,05 [1,13; 3,71] p=0,0174	1,38 [1,05; 1,81] p=0,0194	17,60 % [3,40 %; 31,80 %] p=0,0154
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	109/161 (67,7 %)	66/152 (43,4 %)	2,73 [1,72; 4,33] p<0,0001	1,56 [1,26; 1,93] p<0,0001	24,30 % [13,60 %; 35,00 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	112/175 (64,0 %)	93/188 (49,5 %)	1,82 [1,19; 2,77] p=0,0053	1,29 [1,08; 1,55] p=0,0056	14,50 % [4,40 %; 24,60 %] p=0,0047
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	145/214 (67,8 %)	86/209 (41,2 %)	3,01 [2,02; 4,47] p<0,0001	1,65 [1,37; 1,99] p<0,0001	26,60 % [17,50 %; 35,80 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	26/49 (53,1 %)	22/45 (48,9 %)	1,18 [0,53; 2,66] p=0,6876	1,08 [0,73; 1,62] p=0,6869	4,20 % [-16,00 %; 24,40 %] p=0,6858
Amerika	45/67 (67,2 %)	44/77 (57,1 %)	1,53 [0,78; 3,03] p=0,2186	1,18 [0,91; 1,52] p=0,2157	10,00 % [-5,70 %; 25,80 %] p=0,2129
Afrika	5/6 (83,3 %)	7/9 (77,8 %)	1,43 [0,10; 20,44] p=0,7990	1,07 [0,65; 1,77] p=0,7868	5,60 % [-34,80 %; 45,90 %] p=0,7872

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023. (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-28: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	76/111 (68,5 %)	60/118 (50,9 %)	2,10 [1,22; 3,60] p=0,0068	1,35 [1,08; 1,67] p=0,0074	17,60 % [5,10 %; 30,10 %] p=0,0057
Weiblich	174/225 (77,3 %)	129/222 (58,1 %)	2,46 [1,63; 3,71] p<0,0001	1,33 [1,17; 1,52] p<0,0001	19,20 % [10,70 %; 27,70 %] p<0,0001
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	239/317 (75,4 %)	181/322 (56,2 %)	2,39 [1,70; 3,35] p<0,0001	1,34 [1,20; 1,50] p<0,0001	19,20 % [12,00 %; 26,40 %] p<0,0001
65-74 Jahre	11/19 (57,9 %)	8/18 (44,4 %)	1,72 [0,47; 6,32] p=0,4197	1,30 [0,69; 2,48] p=0,4205	13,50 % [-18,50 %; 45,40 %] p=0,4091
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	161/204 (78,9 %)	125/211 (59,2 %)	2,58 [1,67; 3,98] p<0,0001	1,33 [1,17; 1,52] p<0,0001	19,70 % [11,00 %; 28,40 %] p<0,0001
≥3	89/132 (67,4 %)	64/129 (49,6 %)	2,10 [1,27; 3,47] p=0,0036	1,36 [1,10; 1,68] p=0,0043	17,80 % [6,00 %; 29,60 %] p=0,0030
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	183/245 (74,7 %)	138/248 (55,7 %)	2,35 [1,61; 3,45] p<0,0001	1,34 [1,18; 1,53] p<0,0001	19,00 % [10,80 %; 27,30 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	67/91 (73,6 %)	51/91 (56,0 %)	2,19 [1,17; 4,08] p=0,0132	1,31 [1,05; 1,64] p=0,0149	17,60 % [3,90 %; 31,20 %] p=0,0115
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	126/161 (78,3 %)	82/152 (54,0 %)	3,07 [1,88; 5,03] p<0,0001	1,45 [1,23; 1,72] p<0,0001	24,30 % [14,10 %; 34,50 %] p<0,0001
SSRI	124/175 (70,9 %)	107/188 (56,9 %)	1,84 [1,19; 2,85] p=0,0059	1,25 [1,06; 1,46] p=0,0061	13,90 % [4,20 %; 23,70 %] p=0,0052

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	158/214 (73,8 %)	102/209 (48,8 %)	2,96 [1,97; 4,45] p<0,0001	1,51 [1,29; 1,78] p<0,0001	25,00 % [16,00 %; 34,00 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	29/49 (59,2 %)	30/45 (66,7 %)	0,72 [0,31; 1,68] p=0,4559	0,89 [0,65; 1,21] p=0,4531	-7,50 % [-27,00 %; 12,00 %] p=0,4513
Amerika	57/67 (85,1 %)	50/77 (64,9 %)	3,08 [1,36; 6,98] p=0,0060	1,31 [1,08; 1,59] p=0,0059	20,10 % [6,50 %; 33,80 %] p=0,0038
Afrika	6/6 (100,0 %)	7/9 (77,8 %)	NA [NA; NA] NA	1,29 [0,91; 1,82] p=0,1584	22,20 % [-4,90 %; 49,40 %] p=0,1088

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen gemäß CGI-S (Verbesserung des CGI-S-Score um ≥2 Punkte oder CGI-S-Score ≤3)

Anhang 4-H Tabelle 4-29: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	94/111 (84,7 %)	0,95 [0,72; 1,87]	81/118 (68,6 %)	1,91 [1,87; 2,76]	1,57 [1,17; 2,12] p=0,0030
Weiblich	202/225 (89,8 %)	0,99 [0,95; 1,84]	169/222 (76,1 %)	1,91 [1,87; 2,27]	1,52 [1,24; 1,87] p<0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	280/317 (88,3 %)	0,99 [0,95; 1,84]	238/322 (73,9 %)	1,91 [1,87; 2,04]	1,53 [1,29; 1,82] p<0,0001
65-74 Jahre	16/19 (84,2 %)	0,92 [0,49; 2,76]	12/18 (66,7 %)	1,91 [0,95; 7,39]	1,76 [0,83; 3,74] p=0,1400
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	182/204 (89,2 %)	0,95 [0,92; 1,77]	161/211 (76,3 %)	1,87 [1,81; 1,91]	1,50 [1,22; 1,86] p=0,0002
≥3	114/132 (86,4 %)	1,84 [0,95; 1,87]	89/129 (69,0 %)	2,30 [1,91; 2,79]	1,60 [1,21; 2,11] p=0,0010
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	216/245 (88,2 %)	0,95 [0,92; 0,99]	182/248 (73,4 %)	1,87 [1,87; 1,94]	1,55 [1,27; 1,89] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	80/91 (87,9 %)	1,84 [0,95; 1,87]	68/91 (74,7 %)	2,00 [1,87; 2,79]	1,53 [1,11; 2,12] p=0,0099
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	146/161 (90,7 %)	0,95 [0,92; 0,99]	107/152 (70,4 %)	1,94 [1,87; 2,79]	1,85 [1,44; 2,38] p<0,0001

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	150/175 (85,7 %)	1,84 [0,95; 1,87]	143/188 (76,1 %)	1,87 [1,81; 1,94]	1,33 [1,06; 1,67] p=0,0151
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	188/214 (87,9 %)	0,99 [0,95; 1,84]	141/209 (67,5 %)	1,94 [1,87; 2,79]	1,81 [1,45; 2,26] p<0,0001
Asien-Pazifik	40/49 (81,6 %)	1,84 [0,95; 1,91]	38/45 (84,4 %)	1,91 [0,99; 2,04]	1,07 [0,68; 1,67] p=0,7692
Amerika	62/67 (92,5 %)	0,95 [0,72; 1,87]	62/77 (80,5 %)	1,87 [0,95; 2,07]	1,35 [0,95; 1,92] p=0,0976
Afrika	6/6 (100,0 %)	0,71 [0,26; 1,87]	9/9 (100,0 %)	0,72 [0,26; 0,99]	0,87 [0,29; 2,60] p=0,7995

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-30: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	72/111 (64,9 %)	2,86 [2,79; 4,63]	57/118 (48,3 %)	4,53 [3,68; 5,58]	1,33 [0,94; 1,89] p=0,1038
Weiblich	166/225 (73,8 %)	2,79 [2,76; 3,61]	123/222 (55,4 %)	4,50 [3,71; 5,52]	1,62 [1,28; 2,05] p<0,0001
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	227/317 (71,6 %)	2,79 [2,79; 3,35]	173/322 (53,7 %)	4,50 [3,71; 4,67]	1,52 [1,24; 1,85] p<0,0001
65-74 Jahre	11/19 (57,9 %)	5,58 [0,95; NA]	7/18 (38,9 %)	NA [2,79; NA]	1,69 [0,65; 4,38] p=0,2787
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	154/204 (75,5 %)	2,76 [1,94; 2,83]	118/211 (55,9 %)	3,81 [3,71; 5,58]	1,70 [1,33; 2,16] p<0,0001
≥3	84/132 (63,6 %)	3,71 [2,79; 5,52]	62/129 (48,1 %)	4,63 [3,71; 5,55]	1,27 [0,92; 1,77] p=0,1472
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	175/245 (71,4 %)	2,79 [2,76; 3,65]	130/248 (52,4 %)	3,81 [3,71; 4,67]	1,52 [1,21; 1,91] p=0,0003
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	63/91 (69,2 %)	2,79 [2,76; 3,71]	50/91 (55,0 %)	4,63 [3,71; 7,39]	1,52 [1,05; 2,21] p=0,0267
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	120/161 (74,5 %)	2,79 [1,91; 3,61]	75/152 (49,3 %)	5,49 [3,71; 7,36]	1,85 [1,39; 2,47] p<0,0001
SSRI	118/175 (67,4 %)	2,83 [2,79; 3,71]	105/188 (55,9 %)	3,75 [3,65; 4,63]	1,28 [0,99; 1,67] p=0,0632
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (CGI-S-Score); Subgruppe: Geographische Region 2					

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	151/214 (70,6 %)	2,79 [2,69; 3,65]	93/209 (44,5 %)	5,52 [3,75; 7,46]	1,90 [1,47; 2,46] p<0,0001
Asien-Pazifik	26/49 (53,1 %)	3,71 [2,79; NA]	30/45 (66,7 %)	3,71 [2,79; 4,63]	0,65 [0,38; 1,10] p=0,1068
Amerika	56/67 (83,6 %)	2,79 [1,91; 3,68]	50/77 (64,9 %)	3,71 [2,79; 4,60]	1,52 [1,03; 2,23] p=0,0328
Afrika	5/6 (83,3 %)	4,62 [0,95; 7,46]	7/9 (77,8 %)	6,47 [0,46; 7,39]	1,08 [0,34; 3,42] p=0,9012

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des klinischen Gesamteindrucks gemäß CGI-C

Anhang 4-H Tabelle 4-31: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung des Schweregrads der Erkrankung zu Woche 8, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	102	NA (NA)	NA (NA)	2,15 (0,09)	96	NA (NA)	NA (NA)	2,68 (0,09)	-0,53 [-0,79; -0,27] p<0,0001	-0,57 [-0,85; -0,29]
Weiblich	210	NA (NA)	NA (NA)	2,14 (0,06)	196	NA (NA)	NA (NA)	2,48 (0,06)	-0,33 [-0,51; -0,16] p=0,0002	-0,37 [-0,57; -0,17]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 8; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	294	NA (NA)	NA (NA)	2,15 (0,05)	278	NA (NA)	NA (NA)	2,55 (0,05)	-0,40 [-0,54; -0,25] p<0,0001	-0,44 [-0,60; -0,27]
65-74 Jahre	294	NA (NA)	NA (NA)	2,15 (0,05)	278	NA (NA)	NA (NA)	2,55 (0,05)	-0,40 [-0,54; -0,25] p<0,0001	-0,44 [-0,60; -0,27]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	188	NA (NA)	NA (NA)	2,08 (0,07)	184	NA (NA)	NA (NA)	2,41 (0,07)	-0,34 [-0,52; -0,16] p=0,0002	-0,38 [-0,58; -0,17]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
≥3	124	NA (NA)	NA (NA)	2,25 (0,08)	108	NA (NA)	NA (NA)	2,77 (0,09)	-0,51 [-0,75; -0,27] p<0,0001	-0,55 [-0,81; -0,28]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	225	NA (NA)	NA (NA)	2,09 (0,06)	210	NA (NA)	NA (NA)	2,50 (0,06)	-0,42 [-0,59; -0,25] p<0,0001	-0,47 [-0,66; -0,28]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	87	NA (NA)	NA (NA)	2,31 (0,10)	82	NA (NA)	NA (NA)	2,65 (0,10)	-0,34 [-0,63; -0,06] p=0,0183	-0,36 [-0,67; -0,06]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	150	NA (NA)	NA (NA)	2,08 (0,07)	128	NA (NA)	NA (NA)	2,65 (0,08)	-0,57 [-0,77; -0,36] p<0,0001	-0,66 [-0,90; -0,41]
SSRI	162	NA (NA)	NA (NA)	2,21 (0,07)	164	NA (NA)	NA (NA)	2,46 (0,07)	-0,25 [-0,46; -0,05] p=0,0151	-0,27 [-0,49; -0,05]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	200	NA (NA)	NA (NA)	2,08 (0,06)	175	NA (NA)	NA (NA)	2,60 (0,07)	-0,52 [-0,70; -0,34] p<0,0001	-0,58 [-0,79; -0,37]
Asien-Pazifik	42	NA (NA)	NA (NA)	2,69 (0,15)	37	NA (NA)	NA (NA)	2,98 (0,16)	-0,28 [-0,72; 0,16] p=0,2075	-0,28 [-0,73; 0,16]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Amerika	64	NA (NA)	NA (NA)	2,03 (0,10)	71	NA (NA)	NA (NA)	2,25 (0,10)	-0,23 [-0,50; 0,05] p=0,1087	-0,28 [-0,61; 0,06]
Afrika	6	NA (NA)	NA (NA)	1,50 (0,32)	9	NA (NA)	NA (NA)	1,78 (0,26)	-0,28 [-1,09; 0,53] p=0,4995	-0,34 [-1,38; 0,71]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline (außer CGI-C) als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-32: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung des Schweregrads der Erkrankung zu Woche 32, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	84	NA (NA)	NA (NA)	1,79 (0,10)	69	NA (NA)	NA (NA)	2,24 (0,10)	-0,45 [-0,73; -0,17] p=0,0018	-0,50 [-0,83; -0,18]
Weiblich	189	NA (NA)	NA (NA)	1,69 (0,06)	161	NA (NA)	NA (NA)	2,15 (0,07)	-0,46 [-0,65; -0,28] p<0,0001	-0,53 [-0,74; -0,32]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 32; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	260	NA (NA)	NA (NA)	1,71 (0,06)	218	NA (NA)	NA (NA)	2,19 (0,06)	-0,48 [-0,64; -0,32] p<0,0001	-0,54 [-0,73; -0,36]
65-74 Jahre	260	NA (NA)	NA (NA)	1,71 (0,06)	218	NA (NA)	NA (NA)	2,19 (0,06)	-0,48 [-0,64; -0,32] p<0,0001	-0,54 [-0,73; -0,36]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	172	NA (NA)	NA (NA)	1,66 (0,07)	147	NA (NA)	NA (NA)	2,10 (0,07)	-0,45 [-0,64; -0,26] p<0,0001	-0,52 [-0,74; -0,29]
≥3	101	NA (NA)	NA (NA)	1,83 (0,09)	83	NA (NA)	NA (NA)	2,32 (0,10)	-0,49 [-0,75; -0,23] p=0,0002	-0,55 [-0,84; -0,25]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	196	NA (NA)	NA (NA)	1,70 (0,06)	167	NA (NA)	NA (NA)	2,10 (0,07)	-0,41 [-0,58; -0,23] p<0,0001	-0,47 [-0,68; -0,26]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	77	NA (NA)	NA (NA)	1,78 (0,11)	63	NA (NA)	NA (NA)	2,39 (0,11)	-0,60 [-0,91; -0,30] p=0,0001	-0,66 [-1,00; -0,32]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	137	NA (NA)	NA (NA)	1,68 (0,07)	100	NA (NA)	NA (NA)	2,22 (0,08)	-0,54 [-0,75; -0,32] p<0,0001	-0,63 [-0,90; -0,37]
SSRI	136	NA (NA)	NA (NA)	1,76 (0,08)	130	NA (NA)	NA (NA)	2,15 (0,08)	-0,39 [-0,61; -0,18] p=0,0004	-0,43 [-0,68; -0,19]
Veränderung des klinischen Gesamteindrucks zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	173	NA (NA)	NA (NA)	1,70 (0,07)	126	NA (NA)	NA (NA)	2,19 (0,07)	-0,48 [-0,68; -0,29] p<0,0001	-0,56 [-0,80; -0,33]
Asien-Pazifik	36	NA (NA)	NA (NA)	2,21 (0,16)	33	NA (NA)	NA (NA)	2,60 (0,17)	-0,39 [-0,85; 0,07] p=0,0990	-0,39 [-0,87; 0,08]
Amerika	58	NA (NA)	NA (NA)	1,51 (0,10)	63	NA (NA)	NA (NA)	2,00 (0,10)	-0,49 [-0,78; -0,21] p=0,0008	-0,61 [-0,98; -0,25]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Afrika	6	NA (NA)	NA (NA)	1,00 (0,32)	8	NA (NA)	NA (NA)	1,50 (0,27)	-0,49 [-1,32; 0,34] p=0,2403	-0,60 [-1,69; 0,49]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline (außer CGI-C) als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Remission gemäß PHQ-9 Gesamtscore (≤9)

Anhang 4-H Tabelle 4-33: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	62/111 (55,9 %)	42/118 (35,6 %)	2,29 [1,35; 3,90] p=0,0021	1,57 [1,17; 2,10] p=0,0026	20,30 % [7,60 %; 32,90 %] p=0,0017
Weiblich	118/225 (52,4 %)	94/222 (42,3 %)	1,50 [1,03; 2,18] p=0,0327	1,24 [1,02; 1,51] p=0,0338	10,10 % [0,90 %; 19,30 %] p=0,0316
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	170/317 (53,6 %)	129/322 (40,1 %)	1,73 [1,26; 2,37] p=0,0006	1,34 [1,13; 1,58] p=0,0007	13,60 % [5,90 %; 21,20 %] p=0,0005
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	7/18 (38,9 %)	1,75 [0,47; 6,45] p=0,4082	1,35 [0,66; 2,78] p=0,4096	13,70 % [-18,10 %; 45,50 %] p=0,3970
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	111/204 (54,4 %)	93/211 (44,1 %)	1,51 [1,03; 2,23] p=0,0355	1,24 [1,01; 1,50] p=0,0362	10,30 % [0,80 %; 19,90 %] p=0,0343
≥3	69/132 (52,3 %)	43/129 (33,3 %)	2,19 [1,33; 3,61] p=0,0020	1,57 [1,17; 2,10] p=0,0027	18,90 % [7,20 %; 30,70 %] p=0,0016
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	139/245 (56,7 %)	108/248 (43,6 %)	1,70 [1,19; 2,43] p=0,0034	1,30 [1,09; 1,56] p=0,0038	13,20 % [4,40 %; 21,90 %] p=0,0031
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	41/91 (45,1 %)	28/91 (30,8 %)	1,84 [1,00; 3,39] p=0,0476	1,46 [1,00; 2,15] p=0,0508	14,30 % [0,30 %; 28,20 %] p=0,0446
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	95/161 (59,0 %)	57/152 (37,5 %)	2,40 [1,52; 3,78] p=0,0001	1,57 [1,24; 2,00] p=0,0002	21,50 % [10,70 %; 32,30 %] p<0,0001
SSRI	85/175 (48,6 %)	79/188 (42,0 %)	1,30 [0,86; 1,97] p=0,2108	1,16 [0,92; 1,45] p=0,2106	6,60 % [-3,70 %; 16,80 %] p=0,2094

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	119/214 (55,6 %)	76/209 (36,4 %)	2,19 [1,48; 3,24] p<0,0001	1,53 [1,23; 1,90] p=0,0001	19,20 % [9,90 %; 28,60 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	16/49 (32,7 %)	16/45 (35,6 %)	0,88 [0,37; 2,06] p=0,7679	0,92 [0,52; 1,61] p=0,7667	-2,90 % [-22,10 %; 16,30 %] p=0,7668
Amerika	42/67 (62,7 %)	39/77 (50,7 %)	1,64 [0,84; 3,19] p=0,1478	1,24 [0,93; 1,65] p=0,1463	12,00 % [-4,10 %; 28,10 %] p=0,1425
Afrika	3/6 (50,0 %)	5/9 (55,6 %)	0,80 [0,10; 6,35] p=0,8383	0,90 [0,33; 2,42] p=0,8349	-5,60 % [-57,10 %; 46,00 %] p=0,8326

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-34: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	71/111 (64,0 %)	53/118 (44,9 %)	2,18 [1,28; 3,70] p=0,0039	1,42 [1,12; 1,82] p=0,0045	19,00 % [6,40 %; 31,70 %] p=0,0032
Weiblich	138/225 (61,3 %)	119/222 (53,6 %)	1,37 [0,94; 2,00] p=0,0987	1,14 [0,97; 1,34] p=0,0998	7,70 % [-1,40 %; 16,90 %] p=0,0974
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	200/317 (63,1 %)	163/322 (50,6 %)	1,67 [1,22; 2,29] p=0,0015	1,25 [1,09; 1,43] p=0,0016	12,50 % [4,90 %; 20,10 %] p=0,0013
65-74 Jahre	9/19 (47,4 %)	9/18 (50,0 %)	0,90 [0,25; 3,27] p=0,8745	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8728	-2,60 % [-34,80 %; 29,60 %] p=0,8728
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	139/204 (68,1 %)	113/211 (53,6 %)	1,85 [1,24; 2,77] p=0,0024	1,27 [1,09; 1,49] p=0,0026	14,60 % [5,30 %; 23,90 %] p=0,0021
≥3	70/132 (53,0 %)	59/129 (45,7 %)	1,34 [0,82; 2,18] p=0,2396	1,16 [0,91; 1,49] p=0,2407	7,30 % [-4,80 %; 19,40 %] p=0,2374
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	150/245 (61,2 %)	130/248 (52,4 %)	1,43 [1,00; 2,05] p=0,0487	1,17 [1,00; 1,36] p=0,0494	8,80 % [0,10 %; 17,50 %] p=0,0475
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	59/91 (64,8 %)	42/91 (46,2 %)	2,15 [1,19; 3,90] p=0,0115	1,41 [1,07; 1,84] p=0,0131	18,70 % [4,50 %; 32,90 %] p=0,0098
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	108/161 (67,1 %)	71/152 (46,7 %)	2,33 [1,47; 3,67] p=0,0003	1,44 [1,17; 1,76] p=0,0004	20,40 % [9,60 %; 31,10 %] p=0,0002
SSRI	101/175 (57,7 %)	101/188 (53,7 %)	1,18 [0,78; 1,78] p=0,4450	1,07 [0,89; 1,29] p=0,4441	4,00 % [-6,20 %; 14,20 %] p=0,4439
Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	134/214 (62,6 %)	91/209 (43,5 %)	2,17 [1,47; 3,21] p<0,0001	1,44 [1,19; 1,73] p=0,0001	19,10 % [9,70 %; 28,40 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	21/45 (46,7 %)	1,01 [0,45; 2,27] p=0,9790	1,01 [0,65; 1,55] p=0,9789	0,30 % [-19,90 %; 20,50 %] p=0,9789
Amerika	46/67 (68,7 %)	54/77 (70,1 %)	0,93 [0,46; 1,90] p=0,8487	0,98 [0,79; 1,22] p=0,8485	-1,50 % [-16,60 %; 13,60 %] p=0,8483
Afrika	6/6 (100,0 %)	6/9 (66,7 %)	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,94; 2,38] p=0,0854	33,30 % [2,50 %; 64,10 %] p=0,0339

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zur Remission gemäß PHQ-9 Gesamtscore (≤9)

Anhang 4-H Tabelle 4-35: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	94/111 (84,7 %)	1,38 [0,95; 1,41]	80/118 (67,8 %)	1,94 [1,45; 2,33]	1,58 [1,17; 2,13] p=0,0030
Weiblich	191/225 (84,9 %)	1,38 [0,99; 1,41]	170/222 (76,6 %)	1,87 [1,45; 2,04]	1,28 [1,04; 1,58] p=0,0184
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	267/317 (84,2 %)	1,41 [0,99; 1,41]	239/322 (74,2 %)	1,87 [1,48; 2,23]	1,31 [1,10; 1,56] p=0,0024
65-74 Jahre	18/19 (94,7 %)	0,95 [0,49; 1,41]	11/18 (61,1 %)	2,33 [0,95; NA]	3,12 [1,42; 6,85] p=0,0046
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	177/204 (86,8 %)	1,35 [0,95; 1,41]	163/211 (77,3 %)	1,84 [1,41; 1,91]	1,34 [1,08; 1,66] p=0,0071
≥3	108/132 (81,8 %)	1,41 [0,95; 1,87]	87/129 (67,4 %)	2,33 [1,84; 2,73]	1,43 [1,08; 1,90] p=0,0129
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	209/245 (85,3 %)	0,99 [0,95; 1,35]	189/248 (76,2 %)	1,45 [1,41; 1,87]	1,33 [1,09; 1,62] p=0,0044
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	76/91 (83,5 %)	1,87 [1,41; 2,33]	61/91 (67,0 %)	2,79 [2,23; 3,71]	1,50 [1,07; 2,11] p=0,0178
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	140/161 (87,0 %)	0,99 [0,95; 1,38]	109/152 (71,7 %)	1,87 [1,48; 2,37]	1,68 [1,30; 2,16] p<0,0001
SSRI	145/175 (82,9 %)	1,41 [1,22; 1,87]	141/188 (75,0 %)	1,87 [1,45; 2,23]	1,15 [0,91; 1,45] p=0,2297

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	182/214 (85,1 %)	1,35 [0,99; 1,41]	141/209 (67,5 %)	1,94 [1,87; 2,33]	1,62 [1,30; 2,02] p<0,0001
Asien-Pazifik	38/49 (77,6 %)	1,87 [0,95; 2,79]	34/45 (75,6 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,93 [0,59; 1,48] p=0,7709
Amerika	59/67 (88,1 %)	0,95 [0,92; 1,41]	68/77 (88,3 %)	1,45 [1,41; 1,87]	1,21 [0,85; 1,72] p=0,2877
Afrika	6/6 (100,0 %)	2,14 [0,49; NA]	7/9 (77,8 %)	1,41 [0,46; NA]	1,37 [0,44; 4,30] p=0,5861

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-36: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	67/111 (60,4 %)	4,17 [3,25; 5,58]	50/118 (42,4 %)	6,93 [5,52; 8,08]	1,52 [1,05; 2,20] p=0,0266
Weiblich	127/225 (56,4 %)	6,37 [5,09; 7,26]	101/222 (45,5 %)	6,93 [6,01; NA]	1,25 [0,97; 1,63] p=0,0894
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	185/317 (58,4 %)	5,55 [4,17; 6,44]	143/322 (44,4 %)	6,93 [6,08; 7,75]	1,35 [1,09; 1,68] p=0,0070
65-74 Jahre	9/19 (47,4 %)	6,37 [3,71; NA]	8/18 (44,4 %)	4,70 [2,33; NA]	0,99 [0,38; 2,57] p=0,9826
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	128/204 (62,8 %)	4,43 [3,71; 6,04]	98/211 (46,5 %)	6,93 [6,01; 7,75]	1,49 [1,14; 1,93] p=0,0033
≥3	66/132 (50,0 %)	6,87 [5,52; NA]	53/129 (41,1 %)	6,83 [5,52; NA]	1,09 [0,76; 1,57] p=0,6229
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	139/245 (56,7 %)	5,52 [4,14; 6,37]	116/248 (46,8 %)	6,47 [5,13; 6,96]	1,19 [0,93; 1,52] p=0,1661
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	55/91 (60,4 %)	6,37 [4,27; 6,96]	35/91 (38,5 %)	NA [6,83; NA]	1,81 [1,19; 2,77] p=0,0061
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	101/161 (62,7 %)	5,09 [3,71; 6,08]	59/152 (38,8 %)	7,46 [6,50; NA]	1,81 [1,31; 2,49] p=0,0003
SSRI	93/175 (53,1 %)	6,47 [4,43; 7,39]	92/188 (48,9 %)	6,47 [4,40; 7,39]	1,03 [0,77; 1,38] p=0,8229
Zeit bis zur dauerhaften Remission (PHQ-9 Gesamtscore ≤9); Subgruppe: Geographische Region 2					

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	121/214 (56,5 %)	5,09 [4,17; 6,44]	80/209 (38,3 %)	7,46 [6,57; NA]	1,58 [1,19; 2,10] p=0,0017
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	6,87 [4,14; NA]	19/45 (42,2 %)	6,93 [3,22; NA]	1,00 [0,54; 1,83] p=0,9916
Amerika	44/67 (65,7 %)	5,55 [2,79; 6,54]	48/77 (62,3 %)	4,17 [2,79; 6,47]	1,05 [0,70; 1,58] p=0,8218
Afrika	6/6 (100,0 %)	5,09 [1,91; NA]	4/9 (44,4 %)	NA [0,95; NA]	2,24 [0,63; 7,97] p=0,2145

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)

Anhang 4-H Tabelle 4-37: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	73/111 (65,8 %)	61/118 (51,7 %)	1,79 [1,05; 3,06] p=0,0312	1,27 [1,02; 1,58] p=0,0320	14,10 % [1,50 %; 26,70 %] p=0,0288
Weiblich	158/225 (70,2 %)	137/222 (61,7 %)	1,46 [0,99; 2,17] p=0,0578	1,14 [0,99; 1,30] p=0,0589	8,50 % [-0,20 %; 17,30 %] p=0,0566
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	218/317 (68,8 %)	189/322 (58,7 %)	1,55 [1,12; 2,15] p=0,0082	1,17 [1,04; 1,32] p=0,0085	10,10 % [2,70 %; 17,50 %] p=0,0077
65-74 Jahre	13/19 (68,4 %)	9/18 (50,0 %)	2,17 [0,57; 8,26] p=0,2605	1,37 [0,79; 2,38] p=0,2670	18,40 % [-12,70 %; 49,60 %] p=0,2464
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	141/204 (69,1 %)	125/211 (59,2 %)	1,54 [1,03; 2,31] p=0,0362	1,17 [1,01; 1,35] p=0,0368	9,90 % [0,70 %; 19,00 %] p=0,0349
≥3	90/132 (68,2 %)	73/129 (56,6 %)	1,64 [0,99; 2,73] p=0,0536	1,21 [1,00; 1,46] p=0,0556	11,60 % [-0,10 %; 23,30 %] p=0,0516
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	167/245 (68,2 %)	142/248 (57,3 %)	1,60 [1,11; 2,31] p=0,0124	1,19 [1,04; 1,37] p=0,0129	10,90 % [2,40 %; 19,40 %] p=0,0117
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	64/91 (70,3 %)	56/91 (61,5 %)	1,48 [0,80; 2,75] p=0,2121	1,14 [0,93; 1,41] p=0,2131	8,80 % [-4,90 %; 22,50 %] p=0,2089

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	113/161 (70,2 %)	85/152 (55,9 %)	1,86 [1,17; 2,96] p=0,0090	1,25 [1,05; 1,49] p=0,0102	14,30 % [3,70 %; 24,90 %] p=0,0083
SSRI	118/175 (67,4 %)	113/188 (60,1 %)	1,37 [0,89; 2,11] p=0,1479	1,12 [0,96; 1,31] p=0,1472	7,30 % [-2,50 %; 17,20 %] p=0,1455
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	152/214 (71,0 %)	112/209 (53,6 %)	2,12 [1,42; 3,17] p=0,0002	1,32 [1,14; 1,54] p=0,0003	17,40 % [8,30 %; 26,50 %] p=0,0002
Asien-Pazifik	25/49 (51,0 %)	22/45 (48,9 %)	1,09 [0,48; 2,45] p=0,8373	1,04 [0,70; 1,57] p=0,8366	2,10 % [-18,10 %; 22,40 %] p=0,8364
Amerika	50/67 (74,6 %)	59/77 (76,6 %)	0,90 [0,42; 1,92] p=0,7813	0,97 [0,81; 1,17] p=0,7812	-2,00 % [-16,10 %; 12,10 %] p=0,7809
Afrika	4/6 (66,7 %)	5/9 (55,6 %)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6604	11,10 % [-38,70 %; 60,90 %] p=0,6617

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-38: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	72/111 (64,9 %)	57/118 (48,3 %)	1,98 [1,16; 3,36] p=0,0117	1,34 [1,06; 1,69] p=0,0126	16,60 % [3,90 %; 29,20 %] p=0,0103
Weiblich	160/225 (71,1 %)	135/222 (60,8 %)	1,59 [1,07; 2,35] p=0,0217	1,17 [1,02; 1,34] p=0,0226	10,30 % [1,60 %; 19,00 %] p=0,0208
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	221/317 (69,7 %)	181/322 (56,2 %)	1,79 [1,29; 2,48] p=0,0004	1,24 [1,10; 1,40] p=0,0005	13,50 % [6,10 %; 20,90 %] p=0,0004
65-74 Jahre	11/19 (57,9 %)	11/18 (61,1 %)	0,88 [0,23; 3,26] p=0,8443	0,95 [0,56; 1,61] p=0,8421	-3,20 % [-34,80 %; 28,40 %] p=0,8420
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	150/204 (73,5 %)	120/211 (56,9 %)	2,11 [1,39; 3,19] p=0,0004	1,29 [1,12; 1,49] p=0,0004	16,70 % [7,60 %; 25,70 %] p=0,0003
≥3	82/132 (62,1 %)	72/129 (55,8 %)	1,30 [0,79; 2,13] p=0,3012	1,11 [0,91; 1,36] p=0,3019	6,30 % [-5,60 %; 18,20 %] p=0,2994
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	166/245 (67,8 %)	134/248 (54,0 %)	1,79 [1,24; 2,58] p=0,0018	1,25 [1,09; 1,45] p=0,0020	13,70 % [5,20 %; 22,30 %] p=0,0016
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	66/91 (72,5 %)	58/91 (63,7 %)	1,50 [0,80; 2,81] p=0,2044	1,14 [0,93; 1,39] p=0,2055	8,80 % [-4,70 %; 22,30 %] p=0,2011
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	114/161 (70,8 %)	83/152 (54,6 %)	2,02 [1,26; 3,21] p=0,0031	1,30 [1,09; 1,55] p=0,0037	16,20 % [5,60 %; 26,80 %] p=0,0027

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	118/175 (67,4 %)	109/188 (58,0 %)	1,50 [0,98; 2,30] p=0,0634	1,16 [0,99; 1,36] p=0,0634	9,40 % [-0,40 %; 19,30 %] p=0,0613
Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	147/214 (68,7 %)	103/209 (49,3 %)	2,26 [1,52; 3,36] p<0,0001	1,39 [1,18; 1,64] p<0,0001	19,40 % [10,20 %; 28,60 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	25/49 (51,0 %)	25/45 (55,6 %)	0,83 [0,37; 1,88] p=0,6615	0,92 [0,63; 1,34] p=0,6596	-4,50 % [-24,70 %; 15,60 %] p=0,6594
Amerika	54/67 (80,6 %)	56/77 (72,7 %)	1,56 [0,71; 3,42] p=0,2690	1,11 [0,93; 1,33] p=0,2641	7,90 % [-5,90 %; 21,60 %] p=0,2614
Afrika	6/6 (100,0 %)	8/9 (88,9 %)	NA [NA; NA] NA	1,13 [0,89; 1,42] p=0,3176	11,10 % [-9,40 %; 31,60 %] p=0,2888

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zur Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)

Anhang 4-H Tabelle 4-39: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	96/111 (86,5 %)	0,53 [0,49; 0,95]	86/118 (72,9 %)	1,02 [0,95; 1,87]	1,60 [1,19; 2,14] p=0,0018
Weiblich	206/225 (91,6 %)	0,82 [0,49; 0,95]	185/222 (83,3 %)	0,95 [0,95; 0,99]	1,28 [1,05; 1,56] p=0,0146
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	283/317 (89,3 %)	0,59 [0,53; 0,95]	256/322 (79,5 %)	0,95 [0,95; 1,02]	1,35 [1,14; 1,60] p=0,0006
65-74 Jahre	19/19 (100,0 %)	0,49 [0,49; 0,95]	15/18 (83,3 %)	1,38 [0,95; 1,87]	2,15 [1,05; 4,40] p=0,0357
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	185/204 (90,7 %)	0,56 [0,49; 0,95]	170/211 (80,6 %)	0,95 [0,95; 1,38]	1,40 [1,14; 1,73] p=0,0014
≥3	117/132 (88,6 %)	0,53 [0,49; 0,95]	101/129 (78,3 %)	0,99 [0,95; 1,41]	1,32 [1,01; 1,73] p=0,0428
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	218/245 (89,0 %)	0,53 [0,49; 0,95]	193/248 (77,8 %)	0,99 [0,95; 1,38]	1,38 [1,14; 1,68] p=0,0011
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	84/91 (92,3 %)	0,56 [0,49; 0,95]	78/91 (85,7 %)	0,95 [0,95; 1,35]	1,35 [0,99; 1,84] p=0,0554

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	145/161 (90,1 %)	0,53 [0,49; 0,95]	118/152 (77,6 %)	0,99 [0,95; 1,41]	1,47 [1,15; 1,87] p=0,0021
SSRI	157/175 (89,7 %)	0,53 [0,49; 0,95]	153/188 (81,4 %)	0,95 [0,95; 1,15]	1,30 [1,04; 1,63] p=0,0200
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	190/214 (88,8 %)	0,76 [0,53; 0,95]	156/209 (74,6 %)	0,95 [0,95; 1,41]	1,47 [1,19; 1,81] p=0,0004
Asien-Pazifik	43/49 (87,8 %)	0,95 [0,53; 1,45]	35/45 (77,8 %)	0,95 [0,53; 1,41]	1,15 [0,73; 1,79] p=0,5525
Amerika	63/67 (94,0 %)	0,49 [0,49; 0,82]	71/77 (92,2 %)	0,95 [0,95; 1,41]	1,38 [0,98; 1,95] p=0,0684
Afrika	6/6 (100,0 %)	0,49 [0,49; NA]	9/9 (100,0 %)	1,41 [0,46; 3,71]	1,97 [0,61; 6,39] p=0,2579

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-40: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	76/111 (68,5 %)	1,41 [0,89; 3,29]	64/118 (54,2 %)	3,71 [1,81; 5,95]	1,39 [1,00; 1,94] p=0,0507
Weiblich	162/225 (72,0 %)	1,81 [0,92; 2,30]	141/222 (63,5 %)	3,06 [1,81; 4,01]	1,21 [0,97; 1,52] p=0,0926
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	222/317 (70,0 %)	1,81 [1,35; 2,30]	193/322 (59,9 %)	3,22 [1,84; 4,11]	1,24 [1,02; 1,50] p=0,0296
65-74 Jahre	16/19 (84,2 %)	0,43 [0,43; 1,35]	12/18 (66,7 %)	3,19 [0,92; 6,87]	1,95 [0,92; 4,16] p=0,0829
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	154/204 (75,5 %)	1,35 [0,89; 2,07]	126/211 (59,7 %)	3,22 [1,81; 4,60]	1,51 [1,19; 1,91] p=0,0006
≥3	84/132 (63,6 %)	1,84 [0,95; 5,45]	79/129 (61,2 %)	3,55 [1,77; 4,96]	0,95 [0,70; 1,29] p=0,7425
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	169/245 (69,0 %)	1,41 [0,89; 2,20]	144/248 (58,1 %)	3,22 [1,81; 4,53]	1,31 [1,05; 1,64] p=0,0174
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	69/91 (75,8 %)	1,81 [1,28; 3,65]	61/91 (67,0 %)	3,55 [1,81; 4,60]	1,18 [0,83; 1,66] p=0,3564
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	117/161 (72,7 %)	1,81 [0,89; 2,66]	89/152 (58,6 %)	3,61 [1,87; 5,06]	1,37 [1,04; 1,80] p=0,0258

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	121/175 (69,1 %)	1,81 [0,92; 2,73]	116/188 (61,7 %)	2,73 [1,77; 4,53]	1,19 [0,92; 1,53] p=0,1829
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	152/214 (71,0 %)	1,35 [0,92; 2,20]	116/209 (55,5 %)	3,19 [1,81; 5,36]	1,37 [1,08; 1,75] p=0,0102
Asien-Pazifik	26/49 (53,1 %)	4,80 [1,81; NA]	25/45 (55,6 %)	3,71 [1,81; 6,90]	0,91 [0,53; 1,58] p=0,7455
Amerika	54/67 (80,6 %)	0,89 [0,46; 2,27]	57/77 (74,0 %)	1,87 [1,35; 3,61]	1,29 [0,89; 1,87] p=0,1870
Afrika	6/6 (100,0 %)	1,35 [0,43; NA]	7/9 (77,8 %)	4,96 [0,39; 6,34]	2,67 [0,83; 8,61] p=0,0996

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Funktionale Remission gemäß SDS Gesamtscore (≤6)

Anhang 4-H Tabelle 4-41: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	17/111 (15,3 %)	13/118 (11,0 %)	1,46 [0,67; 3,17] p=0,3364	1,39 [0,71; 2,73] p=0,3381	4,30 % [-4,50 %; 13,10 %] p=0,3364
Weiblich	27/225 (12,0 %)	18/222 (8,1 %)	1,54 [0,82; 2,90] p=0,1720	1,48 [0,84; 2,61] p=0,1752	3,90 % [-1,70 %; 9,50 %] p=0,1701
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	40/317 (12,6 %)	29/322 (9,0 %)	1,46 [0,88; 2,42] p=0,1416	1,40 [0,89; 2,20] p=0,1438	3,60 % [-1,20 %; 8,40 %] p=0,1411
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	2/18 (11,1 %)	2,13 [0,34; 13,40] p=0,4186	1,90 [0,39; 9,11] p=0,4250	9,90 % [-13,40 %; 33,30 %] p=0,4047
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	30/204 (14,7 %)	21/211 (10,0 %)	1,56 [0,86; 2,83] p=0,1408	1,48 [0,88; 2,49] p=0,1437	4,80 % [-1,60 %; 11,10 %] p=0,1404
≥3	14/132 (10,6 %)	10/129 (7,8 %)	1,41 [0,60; 3,31] p=0,4259	1,37 [0,63; 2,97] p=0,4275	2,90 % [-4,10 %; 9,80 %] p=0,4237
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	35/245 (14,3 %)	24/248 (9,7 %)	1,56 [0,90; 2,70] p=0,1154	1,48 [0,91; 2,41] p=0,1181	4,60 % [-1,10 %; 10,30 %] p=0,1144
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	9/91 (9,9 %)	7/91 (7,7 %)	1,32 [0,47; 3,70] p=0,6016	1,29 [0,50; 3,31] p=0,6018	2,20 % [-6,00 %; 10,40 %] p=0,6003
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	18/161 (11,2 %)	16/152 (10,5 %)	1,07 [0,52; 2,18] p=0,8528	1,06 [0,56; 2,01] p=0,8527	0,70 % [-6,20 %; 7,50 %] p=0,8525
SSRI	26/175 (14,9 %)	15/188 (8,0 %)	2,01 [1,03; 3,94] p=0,0388	1,86 [1,02; 3,40] p=0,0427	6,90 % [0,30 %; 13,40 %] p=0,0393

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	26/214 (12,2 %)	12/209 (5,7 %)	2,27 [1,11; 4,63] p=0,0214	2,12 [1,10; 4,08] p=0,0253	6,40 % [1,00 %; 11,80 %] p=0,0199
Asien-Pazifik	6/49 (12,2 %)	8/45 (17,8 %)	0,65 [0,20; 2,03] p=0,4541	0,69 [0,26; 1,83] p=0,4550	-5,50 % [-20,00 %; 8,90 %] p=0,4532
Amerika	10/67 (14,9 %)	9/77 (11,7 %)	1,33 [0,50; 3,49] p=0,5683	1,28 [0,55; 2,96] p=0,5679	3,20 % [-7,90 %; 14,40 %] p=0,5693
Afrika	2/6 (33,3 %)	2/9 (22,2 %)	1,75 [0,17; 17,69] p=0,6451	1,50 [0,28; 7,93] p=0,6333	11,10 % [-35,40 %; 57,60 %] p=0,6394

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-42: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	41/111 (36,9 %)	22/118 (18,6 %)	2,56 [1,40; 4,67] p=0,0020	1,98 [1,26; 3,10] p=0,0028	18,30 % [6,90 %; 29,70 %] p=0,0017
Weiblich	68/225 (30,2 %)	37/222 (16,7 %)	2,17 [1,38; 3,41] p=0,0007	1,81 [1,27; 2,59] p=0,0010	13,60 % [5,80 %; 21,30 %] p=0,0006
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	105/317 (33,1 %)	57/322 (17,7 %)	2,30 [1,59; 3,33] p<0,0001	1,87 [1,41; 2,48] p<0,0001	15,40 % [8,80 %; 22,10 %] p<0,0001
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	2/18 (11,1 %)	2,13 [0,34; 13,40] p=0,4186	1,90 [0,39; 9,11] p=0,4250	9,90 % [-13,40 %; 33,30 %] p=0,4047
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	76/204 (37,3 %)	39/211 (18,5 %)	2,62 [1,67; 4,10] p<0,0001	2,02 [1,44; 2,82] p<0,0001	18,80 % [10,30 %; 27,20 %] p<0,0001
≥3	33/132 (25,0 %)	20/129 (15,5 %)	1,82 [0,98; 3,37] p=0,0570	1,61 [0,98; 2,66] p=0,0609	9,50 % [-0,20 %; 19,20 %] p=0,0543
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	82/245 (33,5 %)	49/248 (19,8 %)	2,04 [1,36; 3,08] p=0,0006	1,69 [1,25; 2,30] p=0,0008	13,70 % [6,00 %; 21,40 %] p=0,0005
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	27/91 (29,7 %)	10/91 (11,0 %)	3,42 [1,54; 7,58] p=0,0018	2,70 [1,39; 5,25] p=0,0034	18,70 % [7,30 %; 30,10 %] p=0,0013
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	55/161 (34,2 %)	21/152 (13,8 %)	3,24 [1,84; 5,69] p<0,0001	2,47 [1,57; 3,88] p<0,0001	20,30 % [11,20 %; 29,50 %] p<0,0001
SSRI	54/175 (30,9 %)	38/188 (20,2 %)	1,76 [1,09; 2,85] p=0,0200	1,53 [1,06; 2,19] p=0,0214	10,60 % [1,70 %; 19,60 %] p=0,0195
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤6) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	64/214 (29,9 %)	32/209 (15,3 %)	2,36 [1,47; 3,80] p=0,0003	1,95 [1,34; 2,85] p=0,0005	14,60 % [6,80 %; 22,40 %] p=0,0003

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	12/49 (24,5 %)	9/45 (20,0 %)	1,30 [0,49; 3,45] p=0,6036	1,22 [0,57; 2,63] p=0,6032	4,50 % [-12,30 %; 21,30 %] p=0,6000
Amerika	28/67 (41,8 %)	16/77 (20,8 %)	2,74 [1,31; 5,70] p=0,0065	2,01 [1,20; 3,38] p=0,0084	21,00 % [6,10 %; 35,90 %] p=0,0057
Afrika	5/6 (83,3 %)	2/9 (22,2 %)	17,50 [1,22; 250,36] p=0,0247	3,75 [1,05; 13,40] p=0,0419	61,10 % [20,80 %; 100,00 %] p=0,0030

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zur funktionalen Remission gemäß SDS Gesamtscore (≤6)

Anhang 4-H Tabelle 4-43: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	54/111 (48,7 %)	7,33 [4,67; NA]	36/118 (30,5 %)	NA [7,42; NA]	1,51 [0,99; 2,31] p=0,0536
Weiblich	91/225 (40,4 %)	NA [7,42; NA]	56/222 (25,2 %)	NA [NA; NA]	1,68 [1,20; 2,34] p=0,0023
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	139/317 (43,9 %)	7,49 [7,36; NA]	89/322 (27,6 %)	NA [NA; NA]	1,60 [1,23; 2,09] p=0,0005
65-74 Jahre	6/19 (31,6 %)	NA [2,79; NA]	3/18 (16,7 %)	NA [7,39; NA]	1,99 [0,50; 7,95] p=0,3327
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	98/204 (48,0 %)	7,39 [5,55; NA]	65/211 (30,8 %)	NA [NA; NA]	1,68 [1,22; 2,29] p=0,0013
≥3	47/132 (35,6 %)	NA [7,49; NA]	27/129 (20,9 %)	NA [NA; NA]	1,57 [0,98; 2,53] p=0,0607
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	112/245 (45,7 %)	7,42 [5,55; NA]	70/248 (28,2 %)	NA [NA; NA]	1,66 [1,23; 2,23] p=0,0009
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	33/91 (36,3 %)	NA [7,49; NA]	22/91 (24,2 %)	NA [NA; NA]	1,51 [0,88; 2,59] p=0,1338
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	72/161 (44,7 %)	7,49 [6,44; NA]	35/152 (23,0 %)	NA [NA; NA]	1,81 [1,21; 2,71] p=0,0041
SSRI	73/175 (41,7 %)	NA [6,44; NA]	57/188 (30,3 %)	NA [NA; NA]	1,49 [1,05; 2,11] p=0,0236

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	89/214 (41,6 %)	NA [7,39; NA]	53/209 (25,4 %)	NA [NA; NA]	1,59 [1,13; 2,23] p=0,0078
Asien-Pazifik	18/49 (36,7 %)	NA [4,67; NA]	14/45 (31,1 %)	NA [6,50; NA]	1,17 [0,58; 2,35] p=0,6639
Amerika	32/67 (47,8 %)	7,36 [4,63; NA]	21/77 (27,3 %)	NA [NA; NA]	1,88 [1,08; 3,27] p=0,0245
Afrika	6/6 (100,0 %)	2,37 [0,95; 7,39]	4/9 (44,4 %)	NA [0,95; NA]	4,13 [1,11; 15,30] p=0,0341

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-44: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	31/111 (27,9 %)	NA [NA; NA]	17/118 (14,4 %)	NA [NA; NA]	1,71 [0,95; 3,09] p=0,0753
Weiblich	40/225 (17,8 %)	NA [NA; NA]	29/222 (13,1 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,82; 2,14] p=0,2488
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	69/317 (21,8 %)	NA [NA; NA]	45/322 (14,0 %)	NA [NA; NA]	1,47 [1,01; 2,14] p=0,0443
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA]	1,75 [0,16; 19,32] p=0,6474
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	52/204 (25,5 %)	NA [NA; NA]	28/211 (13,3 %)	NA [NA; NA]	1,96 [1,24; 3,11] p=0,0040
≥3	19/132 (14,4 %)	NA [NA; NA]	18/129 (14,0 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,45; 1,62] p=0,6159
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	56/245 (22,9 %)	NA [NA; NA]	36/248 (14,5 %)	NA [NA; NA]	1,47 [0,97; 2,24] p=0,0707
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	15/91 (16,5 %)	NA [NA; NA]	10/91 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,67; 3,30] p=0,3362
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	36/161 (22,4 %)	NA [NA; NA]	16/152 (10,5 %)	NA [NA; NA]	1,87 [1,04; 3,38] p=0,0367
SSRI	35/175 (20,0 %)	NA [NA; NA]	30/188 (16,0 %)	NA [NA; NA]	1,26 [0,77; 2,05] p=0,3600

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤6); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	43/214 (20,1 %)	NA [NA; NA]	22/209 (10,5 %)	NA [NA; NA]	1,68 [1,01; 2,81] p=0,0476
Asien-Pazifik	6/49 (12,2 %)	NA [NA; NA]	9/45 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,24; 1,88] p=0,4431
Amerika	20/67 (29,9 %)	NA [NA; NA]	13/77 (16,9 %)	NA [NA; NA]	1,83 [0,91; 3,68] p=0,0904
Afrika	2/6 (33,3 %)	NA [3,71; NA]	2/9 (22,2 %)	NA [2,83; NA]	1,41 [0,20; 9,99] p=0,7328

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)

Anhang 4-H Tabelle 4-45: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	56/111 (50,5 %)	46/118 (39,0 %)	1,59 [0,94; 2,69] p=0,0817	1,29 [0,97; 1,73] p=0,0829	11,50 % [-1,30 %; 24,30 %] p=0,0792
Weiblich	123/225 (54,7 %)	93/222 (41,9 %)	1,67 [1,15; 2,43] p=0,0069	1,30 [1,07; 1,59] p=0,0076	12,80 % [3,60 %; 22,00 %] p=0,0064
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	173/317 (54,6 %)	134/322 (41,6 %)	1,69 [1,23; 2,31] p=0,0011	1,31 [1,11; 1,54] p=0,0012	13,00 % [5,30 %; 20,60 %] p=0,0009
65-74 Jahre	6/19 (31,6 %)	5/18 (27,8 %)	1,20 [0,29; 4,93] p=0,8031	1,14 [0,42; 3,08] p=0,8008	3,80 % [-25,60 %; 33,20 %] p=0,8000
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	111/204 (54,4 %)	88/211 (41,7 %)	1,67 [1,13; 2,46] p=0,0097	1,30 [1,06; 1,60] p=0,0103	12,70 % [3,20 %; 22,20 %] p=0,0090
≥3	68/132 (51,5 %)	51/129 (39,5 %)	1,63 [0,99; 2,65] p=0,0525	1,30 [0,99; 1,71] p=0,0547	12,00 % [0,00 %; 24,00 %] p=0,0503
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	128/245 (52,2 %)	99/248 (39,9 %)	1,65 [1,15; 2,35] p=0,0061	1,31 [1,08; 1,59] p=0,0066	12,30 % [3,60 %; 21,10 %] p=0,0057
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	51/91 (56,0 %)	40/91 (44,0 %)	1,63 [0,91; 2,92] p=0,1039	1,27 [0,95; 1,71] p=0,1063	12,10 % [-2,30 %; 26,50 %] p=0,1004
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	91/161 (56,5 %)	61/152 (40,1 %)	1,94 [1,24; 3,04] p=0,0038	1,41 [1,11; 1,78] p=0,0046	16,40 % [5,50 %; 27,30 %] p=0,0033

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	88/175 (50,3 %)	78/188 (41,5 %)	1,43 [0,94; 2,16] p=0,0932	1,21 [0,97; 1,52] p=0,0936	8,80 % [-1,40 %; 19,00 %] p=0,0917
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	119/214 (55,6 %)	78/209 (37,3 %)	2,10 [1,43; 3,10] p=0,0002	1,49 [1,21; 1,84] p=0,0002	18,30 % [8,90 %; 27,60 %] p=0,0001
Asien-Pazifik	20/49 (40,8 %)	15/45 (33,3 %)	1,38 [0,59; 3,20] p=0,4559	1,22 [0,72; 2,09] p=0,4567	7,50 % [-12,00 %; 27,00 %] p=0,4513
Amerika	37/67 (55,2 %)	40/77 (52,0 %)	1,14 [0,59; 2,20] p=0,6953	1,06 [0,78; 1,44] p=0,6937	3,30 % [-13,00 %; 19,60 %] p=0,6940
Afrika	3/6 (50,0 %)	6/9 (66,7 %)	0,50 [0,06; 4,15] p=0,5329	0,75 [0,30; 1,89] p=0,5417	-16,70 % [-67,20 %; 33,80 %] p=0,5176

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-46: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	62/111 (55,9 %)	50/118 (42,4 %)	1,72 [1,02; 2,90] p=0,0418	1,32 [1,01; 1,72] p=0,0430	13,50 % [0,60 %; 26,30 %] p=0,0396
Weiblich	137/225 (60,9 %)	99/222 (44,6 %)	1,93 [1,33; 2,82] p=0,0006	1,36 [1,14; 1,64] p=0,0007	16,30 % [7,20 %; 25,40 %] p=0,0005
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	193/317 (60,9 %)	144/322 (44,7 %)	1,92 [1,40; 2,64] p<0,0001	1,36 [1,17; 1,58] p<0,0001	16,20 % [8,50 %; 23,80 %] p<0,0001
65-74 Jahre	6/19 (31,6 %)	5/18 (27,8 %)	1,20 [0,29; 4,93] p=0,8031	1,14 [0,42; 3,08] p=0,8008	3,80 % [-25,60 %; 33,20 %] p=0,8000
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	135/204 (66,2 %)	96/211 (45,5 %)	2,34 [1,58; 3,49] p<0,0001	1,46 [1,22; 1,74] p<0,0001	20,70 % [11,30 %; 30,00 %] p<0,0001
≥3	64/132 (48,5 %)	53/129 (41,1 %)	1,35 [0,83; 2,20] p=0,2303	1,18 [0,90; 1,55] p=0,2316	7,40 % [-4,60 %; 19,40 %] p=0,2281
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	141/245 (57,6 %)	111/248 (44,8 %)	1,67 [1,17; 2,39] p=0,0045	1,29 [1,08; 1,53] p=0,0049	12,80 % [4,00 %; 21,50 %] p=0,0042
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	58/91 (63,7 %)	38/91 (41,8 %)	2,45 [1,35; 4,45] p=0,0031	1,53 [1,14; 2,04] p=0,0040	22,00 % [7,80 %; 36,10 %] p=0,0023
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	98/161 (60,9 %)	66/152 (43,4 %)	2,03 [1,29; 3,18] p=0,0020	1,40 [1,13; 1,75] p=0,0026	17,40 % [6,50 %; 28,40 %] p=0,0017
SSRI	101/175 (57,7 %)	83/188 (44,2 %)	1,73 [1,14; 2,62] p=0,0099	1,31 [1,06; 1,60] p=0,0103	13,60 % [3,40 %; 23,80 %] p=0,0091
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	126/214 (58,9 %)	87/209 (41,6 %)	2,01 [1,36; 2,96] p=0,0004	1,41 [1,16; 1,72] p=0,0005	17,30 % [7,90 %; 26,60 %] p=0,0003
Asien-Pazifik	26/49 (53,1 %)	17/45 (37,8 %)	1,86 [0,82; 4,24] p=0,1394	1,41 [0,89; 2,22] p=0,1462	15,30 % [-4,60 %; 35,20 %] p=0,1322
Amerika	43/67 (64,2 %)	40/77 (52,0 %)	1,66 [0,85; 3,24] p=0,1398	1,24 [0,93; 1,63] p=0,1382	12,20 % [-3,80 %; 28,20 %] p=0,1343
Afrika	4/6 (66,7 %)	5/9 (55,6 %)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6604	11,10 % [-38,70 %; 60,90 %] p=0,6617

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zur Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)

Anhang 4-H Tabelle 4-47: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	77/111 (69,4 %)	1,18 [0,95; 1,87]	67/118 (56,8 %)	1,87 [1,84; 1,97]	1,27 [0,92; 1,77] p=0,1490
Weiblich	169/225 (75,1 %)	0,99 [0,95; 1,81]	147/222 (66,2 %)	1,87 [1,84; 2,04]	1,25 [1,00; 1,56] p=0,0475
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	237/317 (74,8 %)	0,99 [0,95; 1,84]	208/322 (64,6 %)	1,87 [1,84; 1,91]	1,24 [1,03; 1,49] p=0,0253
65-74 Jahre	9/19 (47,4 %)	1,02 [0,92; 4,63]	6/18 (33,3 %)	1,97 [0,95; 5,29]	1,95 [0,69; 5,54] p=0,2082
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	153/204 (75,0 %)	0,99 [0,95; 1,81]	139/211 (65,9 %)	1,87 [1,84; 1,94]	1,29 [1,02; 1,62] p=0,0302
≥3	93/132 (70,5 %)	1,18 [0,95; 1,87]	75/129 (58,1 %)	1,87 [1,84; 2,27]	1,21 [0,89; 1,64] p=0,2225
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	174/245 (71,0 %)	0,99 [0,95; 1,87]	155/248 (62,5 %)	1,87 [1,84; 1,94]	1,25 [1,01; 1,56] p=0,0408
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	72/91 (79,1 %)	1,02 [0,95; 1,87]	59/91 (64,8 %)	1,87 [1,15; 2,53]	1,26 [0,89; 1,77] p=0,1935
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
SNRI	120/161 (74,5 %)	0,99 [0,95; 1,81]	96/152 (63,2 %)	1,87 [1,87; 2,53]	1,43 [1,09; 1,88] p=0,0087
SSRI	126/175 (72,0 %)	1,05 [0,95; 1,87]	118/188 (62,8 %)	1,87 [1,74; 1,94]	1,11 [0,87; 1,43] p=0,3986
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	154/214 (72,0 %)	0,99 [0,95; 1,18]	122/209 (58,4 %)	1,87 [1,87; 2,53]	1,43 [1,13; 1,81] p=0,0033
Asien-Pazifik	36/49 (73,5 %)	1,87 [0,95; 3,68]	28/45 (62,2 %)	2,79 [1,87; 3,94]	1,25 [0,76; 2,06] p=0,3764
Amerika	52/67 (77,6 %)	0,95 [0,95; 1,87]	56/77 (72,7 %)	1,84 [0,99; 1,87]	1,01 [0,69; 1,47] p=0,9685
Afrika	4/6 (66,7 %)	1,87 [0,95; NA]	8/9 (88,9 %)	0,95 [0,92; 4,67]	0,62 [0,19; 2,09] p=0,4436

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-48: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	58/111 (52,3 %)	4,34 [1,81; 5,58]	53/118 (44,9 %)	4,17 [1,87; 6,37]	1,08 [0,74; 1,57] p=0,6808
Weiblich	127/225 (56,4 %)	2,73 [1,81; 3,65]	94/222 (42,3 %)	5,49 [3,65; 6,41]	1,46 [1,11; 1,90] p=0,0058
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	180/317 (56,8 %)	2,73 [1,81; 3,68]	143/322 (44,4 %)	4,60 [3,65; 5,65]	1,30 [1,04; 1,62] p=0,0189
65-74 Jahre	5/19 (26,3 %)	5,52 [0,95; NA]	4/18 (22,2 %)	[1,87; NA]	1,83 [0,49; 6,88] p=0,3718
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	123/204 (60,3 %)	1,91 [1,74; 3,65]	98/211 (46,5 %)	4,53 [2,76; 5,58]	1,44 [1,10; 1,87] p=0,0074
≥3	62/132 (47,0 %)	4,53 [1,84; 6,47]	49/129 (38,0 %)	5,65 [3,65; NA]	1,15 [0,79; 1,68] p=0,4592
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	134/245 (54,7 %)	3,55 [1,81; 4,57]	107/248 (43,2 %)	4,63 [3,65; 5,68]	1,32 [1,02; 1,70] p=0,0323
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	51/91 (56,0 %)	2,69 [1,77; 5,45]	40/91 (44,0 %)	4,53 [2,73; NA]	1,32 [0,88; 2,00] p=0,1835
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	93/161 (57,8 %)	1,81 [1,18; 3,58]	67/152 (44,1 %)	5,49 [3,71; 6,41]	1,57 [1,15; 2,16] p=0,0047
SSRI	92/175 (52,6 %)	3,81 [2,63; 5,49]	80/188 (42,6 %)	3,65 [2,73; 5,68]	1,13 [0,83; 1,52] p=0,4394

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	117/214 (54,7 %)	2,73 [1,77; 4,47]	90/209 (43,1 %)	4,60 [3,55; 6,37]	1,33 [1,01; 1,75] p=0,0430
Asien-Pazifik	24/49 (49,0 %)	3,68 [1,81; NA]	17/45 (37,8 %)	6,44 [3,65; NA]	1,38 [0,74; 2,57] p=0,3137
Amerika	41/67 (61,2 %)	1,91 [0,92; 4,53]	36/77 (46,8 %)	3,65 [1,81; 5,65]	1,34 [0,86; 2,10] p=0,2009
Afrika	3/6 (50,0 %)	[0,89; NA]	4/9 (44,4 %)	6,37 [0,85; NA]	0,80 [0,18; 3,61] p=0,7748

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7, ≥10 bzw. ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite)

Anhang 4-H Tabelle 4-49: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	77/111 (69,4 %)	59/118 (50,0 %)	2,27 [1,32; 3,89] p=0,0029	1,39 [1,11; 1,73] p=0,0033	19,40 % [6,90 %; 31,80 %] p=0,0023
Weiblich	153/225 (68,0 %)	129/222 (58,1 %)	1,53 [1,04; 2,25] p=0,0304	1,17 [1,01; 1,35] p=0,0314	9,90 % [1,00 %; 18,80 %] p=0,0294
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	217/317 (68,5 %)	177/322 (55,0 %)	1,78 [1,29; 2,46] p=0,0005	1,25 [1,10; 1,41] p=0,0005	13,50 % [6,00 %; 20,90 %] p=0,0004
65-74 Jahre	13/19 (68,4 %)	11/18 (61,1 %)	1,38 [0,36; 5,34] p=0,6461	1,12 [0,69; 1,81] p=0,6436	7,30 % [-23,40 %; 38,00 %] p=0,6410
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	145/204 (71,1 %)	123/211 (58,3 %)	1,76 [1,17; 2,64] p=0,0065	1,22 [1,06; 1,41] p=0,0069	12,80 % [3,70 %; 21,90 %] p=0,0059
≥3	85/132 (64,4 %)	65/129 (50,4 %)	1,78 [1,08; 2,92] p=0,0224	1,28 [1,03; 1,58] p=0,0241	14,00 % [2,10 %; 25,90 %] p=0,0209
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	167/245 (68,2 %)	138/248 (55,7 %)	1,71 [1,18; 2,46] p=0,0043	1,23 [1,06; 1,41] p=0,0046	12,50 % [4,00 %; 21,00 %] p=0,0039
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	63/91 (69,2 %)	50/91 (55,0 %)	1,84 [1,00; 3,39] p=0,0476	1,26 [1,00; 1,59] p=0,0499	14,30 % [0,30 %; 28,20 %] p=0,0446
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	113/161 (70,2 %)	80/152 (52,6 %)	2,12 [1,33; 3,37] p=0,0014	1,33 [1,11; 1,60] p=0,0019	17,60 % [6,90 %; 28,20 %] p=0,0012

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	117/175 (66,9 %)	108/188 (57,5 %)	1,49 [0,97; 2,29] p=0,0653	1,16 [0,99; 1,37] p=0,0653	9,40 % [-0,50 %; 19,30 %] p=0,0632
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	157/214 (73,4 %)	115/209 (55,0 %)	2,25 [1,50; 3,38] p<0,0001	1,33 [1,15; 1,54] p=0,0001	18,30 % [9,40 %; 27,30 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	24/49 (49,0 %)	19/45 (42,2 %)	1,31 [0,58; 2,97] p=0,5135	1,16 [0,74; 1,81] p=0,5137	6,80 % [-13,30 %; 26,90 %] p=0,5100
Amerika	45/67 (67,2 %)	49/77 (63,6 %)	1,17 [0,59; 2,33] p=0,6585	1,05 [0,83; 1,34] p=0,6565	3,50 % [-12,00 %; 19,10 %] p=0,6566
Afrika	4/6 (66,7 %)	5/9 (55,6 %)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6604	11,10 % [-38,70 %; 60,90 %] p=0,6617

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	67/111 (60,4 %)	57/118 (48,3 %)	1,63 [0,96; 2,75] p=0,0679	1,25 [0,98; 1,59] p=0,0688	12,10 % [-0,80 %; 24,90 %] p=0,0651
Weiblich	148/225 (65,8 %)	123/222 (55,4 %)	1,55 [1,06; 2,27] p=0,0250	1,19 [1,02; 1,38] p=0,0259	10,40 % [1,40 %; 19,40 %] p=0,0241
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	206/317 (65,0 %)	171/322 (53,1 %)	1,64 [1,19; 2,25] p=0,0023	1,22 [1,07; 1,39] p=0,0025	11,90 % [4,30 %; 19,40 %] p=0,0021
65-74 Jahre	9/19 (47,4 %)	9/18 (50,0 %)	0,90 [0,25; 3,27] p=0,8745	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8728	-2,60 % [-34,80 %; 29,60 %] p=0,8728
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	142/204 (69,6 %)	118/211 (55,9 %)	1,80 [1,21; 2,70] p=0,0040	1,25 [1,07; 1,45] p=0,0043	13,70 % [4,50 %; 22,90 %] p=0,0036
≥3	73/132 (55,3 %)	62/129 (48,1 %)	1,34 [0,82; 2,18] p=0,2427	1,15 [0,91; 1,46] p=0,2438	7,20 % [-4,90 %; 19,30 %] p=0,2406
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	151/245 (61,6 %)	134/248 (54,0 %)	1,37 [0,95; 1,96] p=0,0879	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0885	7,60 % [-1,10 %; 16,30 %] p=0,0866
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	64/91 (70,3 %)	46/91 (50,6 %)	2,32 [1,26; 4,26] p=0,0065	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0078	19,80 % [5,90 %; 33,70 %] p=0,0053
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	109/161 (67,7 %)	79/152 (52,0 %)	1,94 [1,22; 3,06] p=0,0046	1,30 [1,08; 1,57] p=0,0054	15,70 % [5,00 %; 26,50 %] p=0,0041
SSRI	106/175 (60,6 %)	101/188 (53,7 %)	1,32 [0,87; 2,01] p=0,1885	1,13 [0,94; 1,35] p=0,1879	6,80 % [-3,30 %; 17,00 %] p=0,1865

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	144/214 (67,3 %)	108/209 (51,7 %)	1,92 [1,30; 2,85] p=0,0011	1,30 [1,11; 1,53] p=0,0013	15,60 % [6,40 %; 24,90 %] p=0,0009
Asien-Pazifik	21/49 (42,9 %)	16/45 (35,6 %)	1,36 [0,59; 3,13] p=0,4715	1,21 [0,72; 2,01] p=0,4722	7,30 % [-12,40 %; 27,00 %] p=0,4673
Amerika	46/67 (68,7 %)	50/77 (64,9 %)	1,18 [0,59; 2,37] p=0,6377	1,06 [0,84; 1,33] p=0,6355	3,70 % [-11,70 %; 19,10 %] p=0,6356
Afrika	4/6 (66,7 %)	6/9 (66,7 %)	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,48; 2,08] p=1,0000	0,00 % [-48,70 %; 48,70 %] p=1,0000

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-51: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	77/111 (69,4 %)	59/118 (50,0 %)	2,27 [1,32; 3,89] p=0,0029	1,39 [1,11; 1,73] p=0,0033	19,40 % [6,90 %; 31,80 %] p=0,0023
Weiblich	152/225 (67,6 %)	126/222 (56,8 %)	1,59 [1,08; 2,33] p=0,0187	1,19 [1,03; 1,38] p=0,0196	10,80 % [1,90 %; 19,70 %] p=0,0179
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	216/317 (68,1 %)	174/322 (54,0 %)	1,82 [1,32; 2,51] p=0,0003	1,26 [1,11; 1,43] p=0,0003	14,10 % [6,60 %; 21,60 %] p=0,0002
65-74 Jahre	13/19 (68,4 %)	11/18 (61,1 %)	1,38 [0,36; 5,34] p=0,6461	1,12 [0,69; 1,81] p=0,6436	7,30 % [-23,40 %; 38,00 %] p=0,6410
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	145/204 (71,1 %)	121/211 (57,4 %)	1,83 [1,22; 2,75] p=0,0036	1,24 [1,07; 1,43] p=0,0039	13,70 % [4,60 %; 22,90 %] p=0,0032
≥3	84/132 (63,6 %)	64/129 (49,6 %)	1,78 [1,08; 2,92] p=0,0225	1,28 [1,03; 1,59] p=0,0242	14,00 % [2,10 %; 25,90 %] p=0,0210
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	167/245 (68,2 %)	135/248 (54,4 %)	1,79 [1,24; 2,59] p=0,0018	1,25 [1,09; 1,44] p=0,0020	13,70 % [5,20 %; 22,20 %] p=0,0016
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	62/91 (68,1 %)	50/91 (55,0 %)	1,75 [0,96; 3,21] p=0,0683	1,24 [0,98; 1,57] p=0,0706	13,20 % [-0,80 %; 27,20 %] p=0,0650
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	113/161 (70,2 %)	80/152 (52,6 %)	2,12 [1,33; 3,37] p=0,0014	1,33 [1,11; 1,60] p=0,0019	17,60 % [6,90 %; 28,20 %] p=0,0012
SSRI	116/175 (66,3 %)	105/188 (55,9 %)	1,55 [1,02; 2,38] p=0,0421	1,19 [1,01; 1,40] p=0,0422	10,40 % [0,50 %; 20,40 %] p=0,0403

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	157/214 (73,4 %)	112/209 (53,6 %)	2,38 [1,59; 3,58] p<0,0001	1,37 [1,18; 1,59] p<0,0001	19,80 % [10,80 %; 28,80 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	24/49 (49,0 %)	19/45 (42,2 %)	1,31 [0,58; 2,97] p=0,5135	1,16 [0,74; 1,81] p=0,5137	6,80 % [-13,30 %; 26,90 %] p=0,5100
Amerika	44/67 (65,7 %)	49/77 (63,6 %)	1,09 [0,55; 2,17] p=0,7996	1,03 [0,81; 1,31] p=0,7986	2,00 % [-13,60 %; 17,70 %] p=0,7987
Afrika	4/6 (66,7 %)	5/9 (55,6 %)	1,60 [0,19; 13,70] p=0,6776	1,20 [0,53; 2,71] p=0,6604	11,10 % [-38,70 %; 60,90 %] p=0,6617

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-52: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	67/111 (60,4 %)	57/118 (48,3 %)	1,63 [0,96; 2,75] p=0,0679	1,25 [0,98; 1,59] p=0,0688	12,10 % [-0,80 %; 24,90 %] p=0,0651
Weiblich	147/225 (65,3 %)	122/222 (55,0 %)	1,54 [1,05; 2,26] p=0,0252	1,19 [1,02; 1,39] p=0,0262	10,40 % [1,40 %; 19,40 %] p=0,0242
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	205/317 (64,7 %)	170/322 (52,8 %)	1,64 [1,19; 2,25] p=0,0023	1,23 [1,07; 1,40] p=0,0025	11,90 % [4,30 %; 19,50 %] p=0,0021
65-74 Jahre	9/19 (47,4 %)	9/18 (50,0 %)	0,90 [0,25; 3,27] p=0,8745	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8728	-2,60 % [-34,80 %; 29,60 %] p=0,8728
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	141/204 (69,1 %)	118/211 (55,9 %)	1,76 [1,18; 2,64] p=0,0056	1,24 [1,06; 1,44] p=0,0059	13,20 % [4,00 %; 22,40 %] p=0,0051
≥3	73/132 (55,3 %)	61/129 (47,3 %)	1,38 [0,85; 2,25] p=0,1960	1,17 [0,92; 1,48] p=0,1975	8,00 % [-4,10 %; 20,10 %] p=0,1937
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	150/245 (61,2 %)	133/248 (53,6 %)	1,36 [0,95; 1,95] p=0,0885	1,14 [0,98; 1,33] p=0,0891	7,60 % [-1,10 %; 16,30 %] p=0,0872
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	64/91 (70,3 %)	46/91 (50,6 %)	2,32 [1,26; 4,26] p=0,0065	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0078	19,80 % [5,90 %; 33,70 %] p=0,0053
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	109/161 (67,7 %)	79/152 (52,0 %)	1,94 [1,22; 3,06] p=0,0046	1,30 [1,08; 1,57] p=0,0054	15,70 % [5,00 %; 26,50 %] p=0,0041
SSRI	105/175 (60,0 %)	100/188 (53,2 %)	1,32 [0,87; 2,00] p=0,1917	1,13 [0,94; 1,35] p=0,1911	6,80 % [-3,40 %; 17,00 %] p=0,1897

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	143/214 (66,8 %)	107/209 (51,2 %)	1,92 [1,30; 2,85] p=0,0011	1,30 [1,11; 1,54] p=0,0013	15,60 % [6,40 %; 24,90 %] p=0,0009
Asien-Pazifik	21/49 (42,9 %)	16/45 (35,6 %)	1,36 [0,59; 3,13] p=0,4715	1,21 [0,72; 2,01] p=0,4722	7,30 % [-12,40 %; 27,00 %] p=0,4673
Amerika	46/67 (68,7 %)	50/77 (64,9 %)	1,18 [0,59; 2,37] p=0,6377	1,06 [0,84; 1,33] p=0,6355	3,70 % [-11,70 %; 19,10 %] p=0,6356
Afrika	4/6 (66,7 %)	6/9 (66,7 %)	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,48; 2,08] p=1,0000	0,00 % [-48,70 %; 48,70 %] p=1,0000

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-53: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	64/111 (57,7 %)	46/118 (39,0 %)	2,13 [1,26; 3,61] p=0,0048	1,48 [1,12; 1,95] p=0,0055	18,70 % [5,90 %; 31,40 %] p=0,0040
Weiblich	119/225 (52,9 %)	99/222 (44,6 %)	1,40 [0,96; 2,02] p=0,0797	1,19 [0,98; 1,44] p=0,0810	8,30 % [-0,90 %; 17,50 %] p=0,0784
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	172/317 (54,3 %)	137/322 (42,6 %)	1,60 [1,17; 2,19] p=0,0031	1,27 [1,08; 1,50] p=0,0033	11,70 % [4,00 %; 19,40 %] p=0,0029
65-74 Jahre	11/19 (57,9 %)	8/18 (44,4 %)	1,72 [0,47; 6,32] p=0,4197	1,30 [0,69; 2,48] p=0,4205	13,50 % [-18,50 %; 45,40 %] p=0,4091
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	116/204 (56,9 %)	98/211 (46,5 %)	1,52 [1,03; 2,24] p=0,0340	1,22 [1,01; 1,48] p=0,0347	10,40 % [0,90 %; 20,00 %] p=0,0328
≥3	67/132 (50,8 %)	47/129 (36,4 %)	1,80 [1,10; 2,95] p=0,0199	1,39 [1,05; 1,85] p=0,0217	14,30 % [2,40 %; 26,20 %] p=0,0184
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	133/245 (54,3 %)	105/248 (42,3 %)	1,62 [1,13; 2,31] p=0,0080	1,28 [1,06; 1,54] p=0,0085	11,90 % [3,20 %; 20,70 %] p=0,0075
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	50/91 (55,0 %)	40/91 (44,0 %)	1,55 [0,87; 2,79] p=0,1393	1,25 [0,93; 1,68] p=0,1414	11,00 % [-3,50 %; 25,40 %] p=0,1358
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	92/161 (57,1 %)	66/152 (43,4 %)	1,74 [1,11; 2,72] p=0,0154	1,32 [1,05; 1,65] p=0,0170	13,70 % [2,70 %; 24,70 %] p=0,0143
SSRI	91/175 (52,0 %)	79/188 (42,0 %)	1,50 [0,99; 2,26] p=0,0573	1,24 [0,99; 1,54] p=0,0578	10,00 % [-0,20 %; 20,20 %] p=0,0558

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	128/214 (59,8 %)	88/209 (42,1 %)	2,05 [1,39; 3,02] p=0,0003	1,42 [1,17; 1,72] p=0,0004	17,70 % [8,30 %; 27,10 %] p=0,0002
Asien-Pazifik	17/49 (34,7 %)	16/45 (35,6 %)	0,96 [0,41; 2,25] p=0,9307	0,98 [0,56; 1,69] p=0,9303	-0,90 % [-20,20 %; 18,50 %] p=0,9303
Amerika	34/67 (50,8 %)	37/77 (48,1 %)	1,11 [0,58; 2,15] p=0,7479	1,06 [0,76; 1,47] p=0,7467	2,70 % [-13,70 %; 19,10 %] p=0,7469
Afrika	4/6 (66,7 %)	4/9 (44,4 %)	2,50 [0,29; 21,40] p=0,4142	1,50 [0,59; 3,78] p=0,3897	22,20 % [-27,50 %; 72,00 %] p=0,3815

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-54: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	63/111 (56,8 %)	48/118 (40,7 %)	1,91 [1,13; 3,24] p=0,0152	1,40 [1,06; 1,83] p=0,0163	16,10 % [3,30 %; 28,90 %] p=0,0137
Weiblich	132/225 (58,7 %)	110/222 (49,6 %)	1,45 [0,99; 2,10] p=0,0534	1,18 [1,00; 1,41] p=0,0545	9,10 % [-0,10 %; 18,30 %] p=0,0521
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	186/317 (58,7 %)	149/322 (46,3 %)	1,65 [1,21; 2,25] p=0,0017	1,27 [1,09; 1,47] p=0,0019	12,40 % [4,70 %; 20,10 %] p=0,0016
65-74 Jahre	9/19 (47,4 %)	9/18 (50,0 %)	0,90 [0,25; 3,27] p=0,8745	0,95 [0,49; 1,84] p=0,8728	-2,60 % [-34,80 %; 29,60 %] p=0,8728
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	134/204 (65,7 %)	105/211 (49,8 %)	1,93 [1,30; 2,87] p=0,0010	1,32 [1,12; 1,56] p=0,0012	15,90 % [6,50 %; 25,30 %] p=0,0009
≥3	61/132 (46,2 %)	53/129 (41,1 %)	1,23 [0,76; 2,01] p=0,4047	1,13 [0,85; 1,48] p=0,4049	5,10 % [-6,90 %; 17,10 %] p=0,4031
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	137/245 (55,9 %)	118/248 (47,6 %)	1,40 [0,98; 1,99] p=0,0642	1,18 [0,99; 1,40] p=0,0650	8,30 % [-0,50 %; 17,10 %] p=0,0630
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	58/91 (63,7 %)	40/91 (44,0 %)	2,24 [1,24; 4,06] p=0,0076	1,45 [1,10; 1,92] p=0,0090	19,80 % [5,60 %; 34,00 %] p=0,0063
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	102/161 (63,4 %)	68/152 (44,7 %)	2,14 [1,36; 3,36] p=0,0010	1,42 [1,15; 1,75] p=0,0013	18,60 % [7,80 %; 29,50 %] p=0,0008
SSRI	93/175 (53,1 %)	90/188 (47,9 %)	1,24 [0,82; 1,86] p=0,3163	1,11 [0,91; 1,36] p=0,3156	5,30 % [-5,00 %; 15,50 %] p=0,3149

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	134/214 (62,6 %)	98/209 (46,9 %)	1,90 [1,29; 2,80] p=0,0012	1,33 [1,12; 1,59] p=0,0014	15,70 % [6,40 %; 25,10 %] p=0,0010
Asien-Pazifik	19/49 (38,8 %)	13/45 (28,9 %)	1,56 [0,66; 3,70] p=0,3148	1,34 [0,75; 2,39] p=0,3181	9,90 % [-9,10 %; 28,90 %] p=0,3081
Amerika	38/67 (56,7 %)	43/77 (55,8 %)	1,04 [0,54; 2,00] p=0,9165	1,02 [0,76; 1,35] p=0,9161	0,90 % [-15,40 %; 17,10 %] p=0,9162
Afrika	4/6 (66,7 %)	4/9 (44,4 %)	2,50 [0,29; 21,40] p=0,4142	1,50 [0,59; 3,78] p=0,3897	22,20 % [-27,50 %; 72,00 %] p=0,3815

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7, ≥10 bzw. ≥15 Punkte (15 % der Skalenspannweite)

Anhang 4-H Tabelle 4-55: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	90/111 (81,1 %)	0,95 [0,95; 1,02]	85/118 (72,0 %)	1,35 [0,95; 1,87]	1,15 [0,85; 1,55] p=0,3518
Weiblich	194/225 (86,2 %)	0,95 [0,95; 0,99]	175/222 (78,8 %)	0,99 [0,95; 1,84]	1,25 [1,01; 1,53] p=0,0358
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	267/317 (84,2 %)	0,95 [0,95; 0,99]	244/322 (75,8 %)	0,99 [0,99; 1,84]	1,23 [1,03; 1,46] p=0,0219
65-74 Jahre	17/19 (89,5 %)	0,95 [0,92; 1,81]	16/18 (88,9 %)	1,08 [0,95; 1,87]	1,01 [0,51; 2,02] p=0,9681
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	172/204 (84,3 %)	0,95 [0,95; 0,99]	164/211 (77,7 %)	0,99 [0,95; 1,35]	1,26 [1,02; 1,56] p=0,0336
≥3	112/132 (84,9 %)	0,99 [0,95; 1,02]	96/129 (74,4 %)	1,81 [0,95; 1,87]	1,15 [0,87; 1,51] p=0,3316
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	203/245 (82,9 %)	0,95 [0,95; 0,99]	187/248 (75,4 %)	0,99 [0,95; 1,15]	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1768
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	81/91 (89,0 %)	0,95 [0,95; 0,99]	73/91 (80,2 %)	1,87 [0,99; 1,94]	1,40 [1,02; 1,93] p=0,0368
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	135/161 (83,9 %)	0,95 [0,95; 0,99]	117/152 (77,0 %)	0,99 [0,99; 1,84]	1,27 [0,99; 1,63] p=0,0561

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	149/175 (85,1 %)	0,95 [0,95; 0,99]	143/188 (76,1 %)	0,99 [0,95; 1,87]	1,17 [0,93; 1,47] p=0,1876
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	184/214 (86,0 %)	0,95 [0,95; 0,99]	160/209 (76,6 %)	0,99 [0,95; 1,81]	1,21 [0,98; 1,50] p=0,0750
Asien-Pazifik	36/49 (73,5 %)	1,81 [0,95; 1,87]	29/45 (64,4 %)	1,87 [0,99; 2,79]	1,21 [0,74; 1,98] p=0,4379
Amerika	59/67 (88,1 %)	0,95 [0,95; 0,99]	63/77 (81,8 %)	1,02 [0,95; 1,87]	1,32 [0,92; 1,89] p=0,1267
Afrika	5/6 (83,3 %)	1,41 [0,95; NA]	8/9 (88,9 %)	0,95 [0,95; 6,50]	0,84 [0,27; 2,60] p=0,7631

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-56: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	71/111 (64,0 %)	1,81 [0,92; 3,65]	57/118 (48,3 %)	4,17 [1,87; 6,41]	1,33 [0,94; 1,88] p=0,1114
Weiblich	150/225 (66,7 %)	1,81 [0,92; 2,73]	131/222 (59,0 %)	2,69 [1,81; 3,71]	1,19 [0,94; 1,50] p=0,1462
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	211/317 (66,6 %)	1,81 [0,92; 2,63]	176/322 (54,7 %)	2,96 [1,87; 4,47]	1,26 [1,03; 1,54] p=0,0220
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	3,65 [0,89; NA]	12/18 (66,7 %)	1,84 [0,89; 6,41]	0,78 [0,34; 1,81] p=0,5649
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	143/204 (70,1 %)	0,92 [0,89; 1,81]	125/211 (59,2 %)	1,91 [1,81; 3,68]	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0268
≥3	78/132 (59,1 %)	2,73 [1,81; 5,45]	63/129 (48,8 %)	4,17 [2,69; 6,31]	1,12 [0,81; 1,57] p=0,4913
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	155/245 (63,3 %)	1,81 [0,92; 2,69]	137/248 (55,2 %)	2,69 [1,81; 3,71]	1,15 [0,91; 1,44] p=0,2463
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	66/91 (72,5 %)	1,81 [0,89; 3,61]	51/91 (56,0 %)	4,34 [2,20; 6,31]	1,49 [1,03; 2,15] p=0,0324
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	111/161 (68,9 %)	0,92 [0,92; 1,84]	87/152 (57,2 %)	2,76 [1,81; 4,57]	1,27 [0,96; 1,69] p=0,0916
SSRI	110/175 (62,9 %)	1,84 [0,92; 3,75]	101/188 (53,7 %)	2,96 [1,84; 5,45]	1,19 [0,91; 1,56] p=0,1992

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥7 Punkte; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	146/214 (68,2 %)	0,92 [0,92; 1,81]	119/209 (56,9 %)	2,69 [1,81; 3,65]	1,21 [0,95; 1,55] p=0,1182
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	6,41 [2,53; NA]	15/45 (33,3 %)	[2,73; NA]	1,43 [0,75; 2,74] p=0,2816
Amerika	48/67 (71,6 %)	1,18 [0,89; 2,73]	48/77 (62,3 %)	1,84 [0,92; 4,57]	1,25 [0,84; 1,87] p=0,2715
Afrika	4/6 (66,7 %)	3,66 [0,89; NA]	6/9 (66,7 %)	5,42 [0,89; NA]	1,11 [0,31; 3,94] p=0,8764

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-57: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	88/111 (79,3 %)	0,99 [0,95; 1,05]	83/118 (70,3 %)	1,84 [0,99; 1,91]	1,16 [0,86; 1,57] p=0,3325
Weiblich	194/225 (86,2 %)	0,95 [0,95; 0,99]	175/222 (78,8 %)	0,99 [0,95; 1,84]	1,23 [1,00; 1,51] p=0,0478
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	265/317 (83,6 %)	0,95 [0,95; 0,99]	242/322 (75,2 %)	1,02 [0,99; 1,84]	1,21 [1,02; 1,45] p=0,0298
65-74 Jahre	17/19 (89,5 %)	0,95 [0,92; 1,81]	16/18 (88,9 %)	1,18 [0,95; 1,91]	1,06 [0,53; 2,12] p=0,8616
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	171/204 (83,8 %)	0,95 [0,95; 0,99]	163/211 (77,3 %)	0,99 [0,95; 1,84]	1,25 [1,01; 1,55] p=0,0387
≥3	111/132 (84,1 %)	0,99 [0,95; 1,08]	95/129 (73,6 %)	1,84 [0,99; 1,87]	1,13 [0,86; 1,49] p=0,3704
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	201/245 (82,0 %)	0,95 [0,95; 0,99]	185/248 (74,6 %)	0,99 [0,95; 1,84]	1,15 [0,94; 1,40] p=0,1861
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	81/91 (89,0 %)	0,95 [0,95; 0,99]	73/91 (80,2 %)	1,87 [0,99; 1,94]	1,38 [1,00; 1,89] p=0,0485
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	135/161 (83,9 %)	0,95 [0,95; 0,99]	116/152 (76,3 %)	0,99 [0,99; 1,84]	1,25 [0,97; 1,60] p=0,0781
SSRI	147/175 (84,0 %)	0,95 [0,95; 1,02]	142/188 (75,5 %)	1,15 [0,95; 1,87]	1,17 [0,92; 1,47] p=0,1960

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	183/214 (85,5 %)	0,95 [0,95; 0,99]	158/209 (75,6 %)	0,99 [0,95; 1,84]	1,22 [0,98; 1,51] p=0,0680
Asien-Pazifik	36/49 (73,5 %)	1,81 [0,95; 1,87]	29/45 (64,4 %)	1,87 [0,99; 2,79]	1,19 [0,73; 1,94] p=0,4901
Amerika	59/67 (88,1 %)	0,95 [0,95; 1,02]	63/77 (81,8 %)	1,18 [0,95; 1,87]	1,29 [0,91; 1,85] p=0,1555
Afrika	4/6 (66,7 %)	1,41 [0,95; NA]	8/9 (88,9 %)	0,95 [0,95; 6,50]	0,65 [0,19; 2,18] p=0,4843

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-58: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	70/111 (63,1 %)	1,81 [0,92; 4,67]	56/118 (47,5 %)	4,17 [1,87; 6,41]	1,31 [0,92; 1,86] p=0,1322
Weiblich	147/225 (65,3 %)	1,84 [0,92; 3,61]	129/222 (58,1 %)	2,79 [1,81; 4,43]	1,17 [0,93; 1,49] p=0,1851
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	207/317 (65,3 %)	1,81 [0,95; 2,73]	173/322 (53,7 %)	3,61 [2,20; 4,57]	1,25 [1,02; 1,52] p=0,0334
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	3,65 [0,89; NA]	12/18 (66,7 %)	1,84 [0,89; 6,41]	0,80 [0,34; 1,85] p=0,5939
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	140/204 (68,6 %)	0,95 [0,92; 1,84]	123/211 (58,3 %)	2,07 [1,81; 4,37]	1,28 [1,00; 1,63] p=0,0452
≥3	77/132 (58,3 %)	3,61 [1,81; 5,45]	62/129 (48,1 %)	4,43 [2,73; 6,41]	1,13 [0,81; 1,58] p=0,4821
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	153/245 (62,5 %)	1,84 [0,92; 3,65]	134/248 (54,0 %)	3,61 [1,84; 4,57]	1,14 [0,91; 1,44] p=0,2580
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	64/91 (70,3 %)	1,81 [0,92; 3,61]	51/91 (56,0 %)	4,34 [2,20; 6,31]	1,42 [0,99; 2,06] p=0,0596
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	111/161 (68,9 %)	1,18 [0,92; 2,63]	87/152 (57,2 %)	2,79 [1,81; 4,57]	1,25 [0,94; 1,66] p=0,1180
SSRI	106/175 (60,6 %)	2,73 [0,99; 4,57]	98/188 (52,1 %)	3,65 [1,87; 5,58]	1,17 [0,89; 1,54] p=0,2558

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	144/214 (67,3 %)	0,95 [0,92; 2,73]	116/209 (55,5 %)	2,73 [1,84; 4,34]	1,21 [0,95; 1,55] p=0,1274
Asien-Pazifik	21/49 (42,9 %)	[2,53; NA]	15/45 (33,3 %)	[2,73; NA]	1,30 [0,67; 2,52] p=0,4402
Amerika	48/67 (71,6 %)	1,81 [0,89; 2,73]	48/77 (62,3 %)	1,84 [0,92; 4,57]	1,23 [0,82; 1,83] p=0,3138
Afrika	4/6 (66,7 %)	3,66 [0,89; NA]	6/9 (66,7 %)	5,42 [0,89; NA]	1,11 [0,31; 3,94] p=0,8764

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-59: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	83/111 (74,8 %)	1,87 [1,61; 1,87]	70/118 (59,3 %)	1,94 [1,87; 2,79]	1,31 [0,95; 1,80] p=0,0970
Weiblich	173/225 (76,9 %)	1,81 [0,99; 1,87]	154/222 (69,4 %)	1,91 [1,87; 2,53]	1,21 [0,97; 1,50] p=0,0861
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	241/317 (76,0 %)	1,84 [1,02; 1,87]	211/322 (65,5 %)	1,91 [1,87; 2,33]	1,25 [1,04; 1,51] p=0,0176
65-74 Jahre	15/19 (79,0 %)	1,87 [0,95; 1,87]	13/18 (72,2 %)	1,87 [0,95; 2,83]	1,13 [0,54; 2,38] p=0,7505
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	161/204 (78,9 %)	1,81 [0,99; 1,87]	144/211 (68,3 %)	1,91 [1,87; 2,14]	1,35 [1,08; 1,69] p=0,0091
≥3	95/132 (72,0 %)	1,87 [1,05; 1,91]	80/129 (62,0 %)	1,91 [1,87; 2,79]	1,12 [0,83; 1,51] p=0,4627
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	184/245 (75,1 %)	1,81 [0,99; 1,87]	160/248 (64,5 %)	1,91 [1,87; 2,04]	1,24 [1,00; 1,53] p=0,0516
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	72/91 (79,1 %)	1,87 [1,05; 1,87]	64/91 (70,3 %)	2,14 [1,87; 2,79]	1,27 [0,91; 1,78] p=0,1605
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	127/161 (78,9 %)	1,77 [0,99; 1,87]	102/152 (67,1 %)	1,87 [1,87; 2,76]	1,30 [1,00; 1,69] p=0,0505
SSRI	129/175 (73,7 %)	1,87 [1,02; 1,87]	122/188 (64,9 %)	1,91 [1,87; 2,79]	1,19 [0,93; 1,53] p=0,1635

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	173/214 (80,8 %)	1,77 [0,99; 1,87]	140/209 (67,0 %)	1,87 [1,87; 2,14]	1,32 [1,06; 1,65] p=0,0148
Asien-Pazifik	31/49 (63,3 %)	2,60 [1,84; 4,63]	26/45 (57,8 %)	2,79 [1,91; 4,24]	1,03 [0,61; 1,73] p=0,9185
Amerika	48/67 (71,6 %)	1,86 [0,95; 2,73]	52/77 (67,5 %)	1,91 [1,84; 2,83]	1,20 [0,81; 1,78] p=0,3593
Afrika	4/6 (66,7 %)	1,87 [0,95; NA]	6/9 (66,7 %)	0,99 [0,95; NA]	0,93 [0,26; 3,31] p=0,9088

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	59/111 (53,2 %)	5,49 [2,69; 6,54]	46/118 (39,0 %)	5,52 [2,76; NA]	1,25 [0,85; 1,83] p=0,2628
Weiblich	128/225 (56,9 %)	3,65 [2,53; 6,37]	109/222 (49,1 %)	4,57 [3,55; NA]	1,20 [0,93; 1,55] p=0,1584
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	177/317 (55,8 %)	4,14 [2,73; 6,21]	145/322 (45,0 %)	5,49 [3,75; NA]	1,23 [0,99; 1,53] p=0,0625
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	3,65 [0,89; NA]	10/18 (55,6 %)	2,73 [0,89; NA]	0,96 [0,40; 2,30] p=0,9240
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	127/204 (62,3 %)	2,83 [1,81; 5,49]	105/211 (49,8 %)	4,57 [2,76; 6,31]	1,29 [1,00; 1,68] p=0,0499
≥3	60/132 (45,5 %)	[3,65; NA]	50/129 (38,8 %)	6,31 [4,17; NA]	1,10 [0,76; 1,60] p=0,6119
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	134/245 (54,7 %)	5,45 [2,73; 6,41]	112/248 (45,2 %)	5,49 [3,65; NA]	1,18 [0,92; 1,51] p=0,2015
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	53/91 (58,2 %)	3,65 [1,84; 6,44]	43/91 (47,3 %)	5,49 [3,55; NA]	1,32 [0,88; 1,98] p=0,1737
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	100/161 (62,1 %)	2,73 [1,81; 4,60]	70/152 (46,1 %)	5,45 [3,65; NA]	1,42 [1,04; 1,92] p=0,0260
SSRI	87/175 (49,7 %)	6,41 [3,65; NA]	85/188 (45,2 %)	5,49 [2,79; NA]	1,05 [0,78; 1,41] p=0,7657

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	126/214 (58,9 %)	3,65 [1,84; 5,52]	96/209 (45,9 %)	5,45 [2,79; 6,31]	1,24 [0,95; 1,62] p=0,1107
Asien-Pazifik	18/49 (36,7 %)	[4,14; NA]	13/45 (28,9 %)	[2,76; NA]	1,19 [0,58; 2,44] p=0,6289
Amerika	39/67 (58,2 %)	2,73 [1,81; NA]	42/77 (54,6 %)	4,43 [2,00; NA]	1,14 [0,74; 1,77] p=0,5506
Afrika	4/6 (66,7 %)	4,14 [0,89; NA]	4/9 (44,4 %)	[0,89; NA]	1,77 [0,44; 7,13] p=0,4237

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Potenzielle suizidale Gedanken mittels C-SSRS

Anhang 4-H Tabelle 4-61: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/102 (5,9 %)	10/95 (10,5 %)	0,53 [0,18; 1,52] p=0,2343	0,56 [0,21; 1,48] p=0,2410	-4,60 % [-12,30 %; 3,00 %] p=0,2358
Weiblich	19/209 (9,1 %)	9/196 (4,6 %)	2,08 [0,92; 4,71] p=0,0748	1,98 [0,92; 4,27] p=0,0816	4,50 % [-0,40 %; 9,40 %] p=0,0705
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	24/293 (8,2 %)	19/277 (6,9 %)	1,21 [0,65; 2,27] p=0,5477	1,19 [0,67; 2,13] p=0,5480	1,30 % [-3,00 %; 5,70 %] p=0,5463
65-74 Jahre	1/18 (5,6 %)	0/14 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60 % [-5,00 %; 16,10 %] p=0,3035
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	11/188 (5,9 %)	14/184 (7,6 %)	0,76 [0,33; 1,71] p=0,4990	0,77 [0,36; 1,65] p=0,4999	-1,80 % [-6,90 %; 3,30 %] p=0,4987
≥3	14/123 (11,4 %)	5/107 (4,7 %)	2,62 [0,91; 7,53] p=0,0658	2,44 [0,91; 6,54] p=0,0773	6,70 % [-0,20 %; 13,60 %] p=0,0564
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	11/225 (4,9 %)	11/209 (5,3 %)	0,93 [0,39; 2,18] p=0,8592	0,93 [0,41; 2,10] p=0,8591	-0,40 % [-4,50 %; 3,80 %] p=0,8592
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	14/86 (16,3 %)	8/82 (9,8 %)	1,80 [0,71; 4,55] p=0,2117	1,67 [0,74; 3,77] p=0,2178	6,50 % [-3,60 %; 16,60 %] p=0,2058
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	9/150 (6,0 %)	9/129 (7,0 %)	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7410	0,86 [0,35; 2,10] p=0,7407	-1,00 % [-6,80 %; 4,80 %] p=0,7418
SSRI	16/161 (9,9 %)	10/162 (6,2 %)	1,68 [0,74; 3,82] p=0,2144	1,61 [0,75; 3,44] p=0,2190	3,80 % [-2,20 %; 9,70 %] p=0,2128

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	9/200 (4,5 %)	8/175 (4,6 %)	0,98 [0,37; 2,61] p=0,9736	0,98 [0,39; 2,50] p=0,9735	-0,10 % [-4,30 %; 4,20 %] p=0,9736
Asien-Pazifik	12/41 (29,3 %)	8/36 (22,2 %)	1,45 [0,52; 4,08] p=0,4846	1,32 [0,61; 2,86] p=0,4858	7,00 % [-12,40 %; 26,50 %] p=0,4777
Amerika	4/64 (6,3 %)	2/71 (2,8 %)	2,30 [0,41; 13,00] p=0,3356	2,22 [0,42; 11,71] p=0,3477	3,40 % [-3,60 %; 10,50 %] p=0,3412
Afrika	0/6 (0,0 %)	1/9 (11,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-31,60 %; 9,40 %] p=0,2888

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	1/84 (1,2 %)	1/68 (1,5 %)	0,81 [0,05; 13,15] p=0,8806	0,81 [0,05; 12,71] p=0,8804	-0,30 % [-4,00 %; 3,40 %] p=0,8815
Weiblich	8/187 (4,3 %)	4/161 (2,5 %)	1,75 [0,52; 5,94] p=0,3612	1,72 [0,53; 5,61] p=0,3673	1,80 % [-2,00 %; 5,60 %] p=0,3507
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	7/258 (2,7 %)	5/218 (2,3 %)	1,19 [0,37; 3,80] p=0,7713	1,18 [0,38; 3,67] p=0,7714	0,40 % [-2,40 %; 3,20 %] p=0,7695
65-74 Jahre	2/13 (15,4 %)	0/11 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40 % [-4,20 %; 35,00 %] p=0,1242
Potenzielle suizidale Gedanken gemäß C-SSRS zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	5/172 (2,9 %)	0/125 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90 % [0,40 %; 5,40 %] p=0,0232
Asien-Pazifik	3/35 (8,6 %)	3/33 (9,1 %)	0,94 [0,17; 5,01] p=0,9403	0,94 [0,20; 4,35] p=0,9398	-0,50 % [-14,00 %; 13,00 %] p=0,9399
Amerika	1/58 (1,7 %)	2/63 (3,2 %)	0,54 [0,05; 6,06] p=0,6097	0,54 [0,05; 5,83] p=0,6142	-1,50 % [-6,90 %; 4,00 %] p=0,6035
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen mittels C-SSRS

Anhang 4-H Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/102 (5,9 %)	10/95 (10,5 %)	0,53 [0,18; 1,52] p=0,2343	0,56 [0,21; 1,48] p=0,2410	-4,60 % [-12,30 %; 3,00 %] p=0,2358
Weiblich	19/209 (9,1 %)	10/196 (5,1 %)	1,86 [0,84; 4,11] p=0,1202	1,78 [0,85; 3,74] p=0,1263	4,00 % [-1,00 %; 9,00 %] p=0,1155
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	24/293 (8,2 %)	20/277 (7,2 %)	1,15 [0,62; 2,13] p=0,6645	1,13 [0,64; 2,01] p=0,6645	1,00 % [-3,40 %; 5,30 %] p=0,6637
65-74 Jahre	1/18 (5,6 %)	0/14 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60 % [-5,00 %; 16,10 %] p=0,3035
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	11/188 (5,9 %)	14/184 (7,6 %)	0,76 [0,33; 1,71] p=0,4990	0,77 [0,36; 1,65] p=0,4999	-1,80 % [-6,90 %; 3,30 %] p=0,4987
≥3	14/123 (11,4 %)	6/107 (5,6 %)	2,16 [0,80; 5,84] p=0,1219	2,03 [0,81; 5,10] p=0,1317	5,80 % [-1,30 %; 12,90 %] p=0,1112
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	11/225 (4,9 %)	11/209 (5,3 %)	0,93 [0,39; 2,18] p=0,8592	0,93 [0,41; 2,10] p=0,8591	-0,40 % [-4,50 %; 3,80 %] p=0,8592
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	14/86 (16,3 %)	9/82 (11,0 %)	1,58 [0,64; 3,87] p=0,3190	1,48 [0,68; 3,24] p=0,3224	5,30 % [-5,00 %; 15,60 %] p=0,3142
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	9/150 (6,0 %)	9/129 (7,0 %)	0,85 [0,33; 2,21] p=0,7410	0,86 [0,35; 2,10] p=0,7407	-1,00 % [-6,80 %; 4,80 %] p=0,7418
SSRI	16/161 (9,9 %)	11/162 (6,8 %)	1,51 [0,68; 3,37] p=0,3075	1,46 [0,70; 3,06] p=0,3105	3,10 % [-2,90 %; 9,20 %] p=0,3063

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	9/200 (4,5 %)	9/175 (5,1 %)	0,87 [0,34; 2,24] p=0,7717	0,88 [0,35; 2,15] p=0,7715	-0,60 % [-5,00 %; 3,70 %] p=0,7723
Asien-Pazifik	12/41 (29,3 %)	8/36 (22,2 %)	1,45 [0,52; 4,08] p=0,4846	1,32 [0,61; 2,86] p=0,4858	7,00 % [-12,40 %; 26,50 %] p=0,4777
Amerika	4/64 (6,3 %)	2/71 (2,8 %)	2,30 [0,41; 13,00] p=0,3356	2,22 [0,42; 11,71] p=0,3477	3,40 % [-3,60 %; 10,50 %] p=0,3412
Afrika	0/6 (0,0 %)	1/9 (11,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-31,60 %; 9,40 %] p=0,2888

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-H Tabelle 4-64: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	1/84 (1,2 %)	1/68 (1,5 %)	0,81 [0,05; 13,15] p=0,8806	0,81 [0,05; 12,71] p=0,8804	-0,30 % [-4,00 %; 3,40 %] p=0,8815
Weiblich	8/187 (4,3 %)	5/161 (3,1 %)	1,39 [0,45; 4,35] p=0,5658	1,38 [0,46; 4,13] p=0,5672	1,20 % [-2,80 %; 5,10 %] p=0,5606
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	7/258 (2,7 %)	6/218 (2,8 %)	0,98 [0,33; 2,98] p=0,9792	0,99 [0,34; 2,89] p=0,9792	0,00 % [-3,00 %; 2,90 %] p=0,9792
65-74 Jahre	2/13 (15,4 %)	0/11 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40 % [-4,20 %; 35,00 %] p=0,1242
Potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	5/172 (2,9 %)	1/125 (0,8 %)	3,71 [0,43; 32,18] p=0,2034	3,63 [0,43; 30,72] p=0,2361	2,10 % [-0,80 %; 5,10 %] p=0,1625
Asien-Pazifik	3/35 (8,6 %)	3/33 (9,1 %)	0,94 [0,17; 5,01] p=0,9403	0,94 [0,20; 4,35] p=0,9398	-0,50 % [-14,00 %; 13,00 %] p=0,9399
Amerika	1/58 (1,7 %)	2/63 (3,2 %)	0,54 [0,05; 6,06] p=0,6097	0,54 [0,05; 5,83] p=0,6142	-1,50 % [-6,90 %; 4,00 %] p=0,6035
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)

Anhang 4-H Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	69/111 (62,2 %)	48/118 (40,7 %)	2,40 [1,41; 4,08] p=0,0012	1,53 [1,18; 1,99] p=0,0015	21,50 % [8,80 %; 34,10 %] p=0,0009
Weiblich	152/225 (67,6 %)	122/222 (55,0 %)	1,71 [1,16; 2,51] p=0,0063	1,23 [1,06; 1,43] p=0,0068	12,60 % [3,60 %; 21,60 %] p=0,0058
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	209/317 (65,9 %)	161/322 (50,0 %)	1,94 [1,41; 2,66] p<0,0001	1,32 [1,15; 1,51] p<0,0001	15,90 % [8,40 %; 23,50 %] p<0,0001
65-74 Jahre	12/19 (63,2 %)	9/18 (50,0 %)	1,71 [0,46; 6,37] p=0,4257	1,26 [0,71; 2,25] p=0,4264	13,20 % [-18,50 %; 44,80 %] p=0,4157
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	143/204 (70,1 %)	110/211 (52,1 %)	2,15 [1,44; 3,22] p=0,0002	1,34 [1,15; 1,57] p=0,0002	18,00 % [8,80 %; 27,20 %] p=0,0001
≥3	78/132 (59,1 %)	60/129 (46,5 %)	1,66 [1,02; 2,71] p=0,0422	1,27 [1,01; 1,60] p=0,0443	12,60 % [0,60 %; 24,60 %] p=0,0402
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	162/245 (66,1 %)	129/248 (52,0 %)	1,80 [1,25; 2,59] p=0,0015	1,27 [1,09; 1,48] p=0,0016	14,10 % [5,50 %; 22,70 %] p=0,0013
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	59/91 (64,8 %)	41/91 (45,1 %)	2,25 [1,24; 4,08] p=0,0075	1,44 [1,10; 1,89] p=0,0089	19,80 % [5,60 %; 33,90 %] p=0,0062
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	115/161 (71,4 %)	73/152 (48,0 %)	2,71 [1,70; 4,32] p<0,0001	1,49 [1,23; 1,80] p<0,0001	23,40 % [12,80 %; 34,00 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	106/175 (60,6 %)	97/188 (51,6 %)	1,44 [0,95; 2,19] p=0,0857	1,17 [0,98; 1,41] p=0,0857	9,00 % [-1,20 %; 19,10 %] p=0,0837
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	150/214 (70,1 %)	99/209 (47,4 %)	2,60 [1,75; 3,88] p<0,0001	1,48 [1,25; 1,75] p<0,0001	22,70 % [13,60 %; 31,90 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	19/49 (38,8 %)	15/45 (33,3 %)	1,27 [0,54; 2,95] p=0,5853	1,16 [0,68; 2,00] p=0,5849	5,40 % [-13,90 %; 24,80 %] p=0,5822
Amerika	49/67 (73,1 %)	51/77 (66,2 %)	1,39 [0,68; 2,84] p=0,3716	1,10 [0,89; 1,37] p=0,3677	6,90 % [-8,10 %; 21,90 %] p=0,3664
Afrika	3/6 (50,0 %)	5/9 (55,6 %)	0,80 [0,10; 6,35] p=0,8383	0,90 [0,33; 2,42] p=0,8349	-5,60 % [-57,10 %; 46,00 %] p=0,8326

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	73/111 (65,8 %)	53/118 (44,9 %)	2,36 [1,38; 4,02] p=0,0016	1,46 [1,15; 1,86] p=0,0019	20,90 % [8,30 %; 33,40 %] p=0,0012
Weiblich	156/225 (69,3 %)	122/222 (55,0 %)	1,85 [1,26; 2,73] p=0,0017	1,26 [1,09; 1,46] p=0,0020	14,40 % [5,50 %; 23,30 %] p=0,0015
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	219/317 (69,1 %)	167/322 (51,9 %)	2,07 [1,50; 2,87] p<0,0001	1,33 [1,17; 1,51] p<0,0001	17,20 % [9,80 %; 24,70 %] p<0,0001
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	8/18 (44,4 %)	1,39 [0,38; 5,07] p=0,6233	1,18 [0,61; 2,31] p=0,6208	8,20 % [-23,90 %; 40,30 %] p=0,6172
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	151/204 (74,0 %)	109/211 (51,7 %)	2,67 [1,76; 4,03] p<0,0001	1,43 [1,23; 1,67] p<0,0001	22,40 % [13,30 %; 31,40 %] p<0,0001
≥3	78/132 (59,1 %)	66/129 (51,2 %)	1,38 [0,84; 2,25] p=0,1987	1,16 [0,93; 1,44] p=0,2001	7,90 % [-4,10 %; 20,00 %] p=0,1965
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	167/245 (68,2 %)	126/248 (50,8 %)	2,07 [1,44; 2,99] p<0,0001	1,34 [1,16; 1,56] p=0,0001	17,40 % [8,80 %; 25,90 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	62/91 (68,1 %)	49/91 (53,9 %)	1,83 [1,00; 3,35] p=0,0488	1,26 [1,00; 1,60] p=0,0511	14,30 % [0,30 %; 28,30 %] p=0,0458
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	115/161 (71,4 %)	73/152 (48,0 %)	2,71 [1,70; 4,32] p<0,0001	1,49 [1,23; 1,80] p<0,0001	23,40 % [12,80 %; 34,00 %] p<0,0001
SSRI	114/175 (65,1 %)	102/188 (54,3 %)	1,58 [1,03; 2,41] p=0,0350	1,20 [1,01; 1,42] p=0,0352	10,90 % [0,90 %; 20,90 %] p=0,0333

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	147/214 (68,7 %)	98/209 (46,9 %)	2,48 [1,67; 3,69] p<0,0001	1,47 [1,24; 1,74] p<0,0001	21,80 % [12,60 %; 31,00 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	25/49 (51,0 %)	18/45 (40,0 %)	1,56 [0,69; 3,54] p=0,2866	1,28 [0,81; 2,00] p=0,2901	11,00 % [-9,00 %; 31,00 %] p=0,2806
Amerika	51/67 (76,1 %)	54/77 (70,1 %)	1,36 [0,65; 2,86] p=0,4214	1,08 [0,89; 1,32] p=0,4174	6,00 % [-8,50 %; 20,40 %] p=0,4165
Afrika	6/6 (100,0 %)	5/9 (55,6 %)	NA [NA; NA] NA	1,80 [1,00; 3,23] p=0,0487	44,40 % [12,00 %; 76,90 %] p=0,0073

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)

Anhang 4-H Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	94/111 (84,7 %)	0,99 [0,95; 1,87]	77/118 (65,3 %)	1,87 [0,99; 1,97]	1,44 [1,06; 1,95] p=0,0184
Weiblich	196/225 (87,1 %)	0,95 [0,95; 0,99]	167/222 (75,2 %)	1,87 [1,05; 1,87]	1,38 [1,12; 1,69] p=0,0025
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	272/317 (85,8 %)	0,99 [0,95; 0,99]	233/322 (72,4 %)	1,87 [1,15; 1,87]	1,35 [1,13; 1,61] p=0,0008
65-74 Jahre	18/19 (94,7 %)	0,95 [0,92; 1,87]	11/18 (61,1 %)	1,97 [1,84; NA]	2,39 [1,11; 5,11] p=0,0252
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	178/204 (87,3 %)	0,95 [0,95; 0,99]	156/211 (73,9 %)	1,87 [1,81; 1,87]	1,54 [1,24; 1,91] p<0,0001
≥3	112/132 (84,9 %)	0,99 [0,95; 1,84]	88/129 (68,2 %)	1,84 [0,99; 1,87]	1,22 [0,93; 1,62] p=0,1573
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	211/245 (86,1 %)	0,95 [0,95; 0,99]	175/248 (70,6 %)	1,87 [0,99; 1,87]	1,39 [1,14; 1,70] p=0,0014
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	79/91 (86,8 %)	0,99 [0,95; 1,87]	69/91 (75,8 %)	1,87 [1,45; 2,79]	1,42 [1,02; 1,96] p=0,0351

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	142/161 (88,2 %)	0,95 [0,95; 0,99]	106/152 (69,7 %)	1,87 [1,02; 1,87]	1,53 [1,19; 1,97] p=0,0010
SSRI	148/175 (84,6 %)	0,99 [0,95; 1,87]	138/188 (73,4 %)	1,87 [0,99; 1,87]	1,28 [1,02; 1,62] p=0,0344
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	185/214 (86,5 %)	0,95 [0,95; 0,99]	143/209 (68,4 %)	1,87 [1,81; 1,87]	1,48 [1,19; 1,84] p=0,0005
Asien-Pazifik	40/49 (81,6 %)	1,87 [1,84; 2,76]	29/45 (64,4 %)	1,87 [0,99; 4,67]	1,45 [0,89; 2,36] p=0,1329
Amerika	59/67 (88,1 %)	0,95 [; NA]	65/77 (84,4 %)	1,84 [0,95; 1,87]	1,28 [0,90; 1,82] p=0,1721
Afrika	6/6 (100,0 %)	2,30 [0,95; NA]	7/9 (77,8 %)	0,95 [0,95; 5,58]	1,12 [0,35; 3,54] p=0,8466

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-68: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	75/111 (67,6 %)	1,81 [0,92; 3,65]	57/118 (48,3 %)	4,47 [2,73; 6,41]	1,44 [1,02; 2,04] p=0,0368
Weiblich	151/225 (67,1 %)	1,81 [0,92; 2,73]	126/222 (56,8 %)	3,58 [1,84; 4,57]	1,32 [1,04; 1,67] p=0,0225
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	215/317 (67,8 %)	1,81 [0,92; 2,63]	172/322 (53,4 %)	3,68 [2,73; 4,76]	1,38 [1,13; 1,68] p=0,0018
65-74 Jahre	11/19 (57,9 %)	3,65 [0,89; NA]	11/18 (61,1 %)	2,00 [1,77; NA]	1,01 [0,43; 2,33] p=0,9869
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	146/204 (71,6 %)	0,95 [0,92; 1,81]	114/211 (54,0 %)	3,58 [1,84; 4,60]	1,58 [1,24; 2,02] p=0,0003
≥3	80/132 (60,6 %)	3,65 [1,81; 5,45]	69/129 (53,5 %)	4,17 [2,73; 5,49]	1,05 [0,76; 1,44] p=0,7835
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	166/245 (67,8 %)	1,81 [0,92; 2,53]	132/248 (53,2 %)	2,79 [1,84; 4,57]	1,38 [1,09; 1,73] p=0,0063
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	60/91 (65,9 %)	1,84 [1,12; 4,53]	51/91 (56,0 %)	4,57 [2,73; 6,41]	1,31 [0,90; 1,91] p=0,1550
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	112/161 (69,6 %)	1,74 [0,92; 1,87]	78/152 (51,3 %)	4,57 [2,73; 6,41]	1,56 [1,17; 2,09] p=0,0025
SSRI	114/175 (65,1 %)	1,84 [0,99; 3,65]	105/188 (55,9 %)	2,73 [1,81; 4,53]	1,21 [0,93; 1,57] p=0,1626

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	148/214 (69,2 %)	1,12 [0,92; 1,84]	107/209 (51,2 %)	3,65 [1,91; 4,60]	1,45 [1,13; 1,86] p=0,0034
Asien-Pazifik	23/49 (46,9 %)	5,55 [2,69; NA]	18/45 (40,0 %)	[2,73; NA]	1,21 [0,65; 2,24] p=0,5483
Amerika	49/67 (73,1 %)	0,89 [0,89; 2,73]	53/77 (68,8 %)	1,84 [0,92; 4,17]	1,24 [0,84; 1,83] p=0,2733
Afrika	6/6 (100,0 %)	3,14 [0,89; NA]	5/9 (55,6 %)	5,52 [0,89; NA]	2,45 [0,73; 8,14] p=0,1447

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36 um ≥9,6 Punkte in der MCS und ≥9,4 Punkte in der PCS

Anhang 4-H Tabelle 4-69: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung in der MCS zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung in der MCS zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	58/111 (52,3 %)	39/118 (33,1 %)	2,22 [1,30; 3,78] p=0,0034	1,58 [1,16; 2,16] p=0,0041	19,20 % [6,60 %; 31,80 %] p=0,0028
Weiblich	122/225 (54,2 %)	99/222 (44,6 %)	1,47 [1,01; 2,14] p=0,0420	1,22 [1,01; 1,47] p=0,0432	9,60 % [0,40 %; 18,90 %] p=0,0408
Verbesserung in der MCS zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	170/317 (53,6 %)	131/322 (40,7 %)	1,69 [1,23; 2,31] p=0,0011	1,32 [1,11; 1,56] p=0,0012	12,90 % [5,30 %; 20,60 %] p=0,0009
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	7/18 (38,9 %)	1,75 [0,47; 6,45] p=0,4082	1,35 [0,66; 2,78] p=0,4096	13,70 % [-18,10 %; 45,50 %] p=0,3970
Verbesserung in der MCS zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	112/204 (54,9 %)	90/211 (42,7 %)	1,64 [1,11; 2,41] p=0,0127	1,29 [1,05; 1,57] p=0,0133	12,20 % [2,70 %; 21,80 %] p=0,0119
≥3	68/132 (51,5 %)	48/129 (37,2 %)	1,79 [1,09; 2,94] p=0,0203	1,38 [1,05; 1,83] p=0,0221	14,30 % [2,40 %; 26,20 %] p=0,0187
Verbesserung in der MCS zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	129/245 (52,7 %)	106/248 (42,7 %)	1,49 [1,04; 2,13] p=0,0278	1,23 [1,02; 1,49] p=0,0286	9,90 % [1,10 %; 18,70 %] p=0,0268
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	51/91 (56,0 %)	32/91 (35,2 %)	2,35 [1,29; 4,27] p=0,0048	1,59 [1,14; 2,22] p=0,0061	20,90 % [6,70 %; 35,00 %] p=0,0038
Verbesserung in der MCS zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	95/161 (59,0 %)	62/152 (40,8 %)	2,09 [1,33; 3,28] p=0,0013	1,45 [1,15; 1,82] p=0,0017	18,20 % [7,30 %; 29,10 %] p=0,0011
SSRI	85/175 (48,6 %)	76/188 (40,4 %)	1,39 [0,92; 2,11] p=0,1190	1,20 [0,95; 1,51] p=0,1193	8,10 % [-2,10 %; 18,30 %] p=0,1175

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung in der MCS zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	115/214 (53,7 %)	74/209 (35,4 %)	2,12 [1,43; 3,13] p=0,0002	1,52 [1,22; 1,89] p=0,0002	18,30 % [9,00 %; 27,60 %] p=0,0001
Asien-Pazifik	21/49 (42,9 %)	15/45 (33,3 %)	1,50 [0,65; 3,47] p=0,3453	1,29 [0,76; 2,17] p=0,3478	9,50 % [-10,00 %; 29,10 %] p=0,3393
Amerika	40/67 (59,7 %)	43/77 (55,8 %)	1,17 [0,60; 2,27] p=0,6415	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6396	3,90 % [-12,30 %; 20,00 %] p=0,6398
Afrika	4/6 (66,7 %)	6/9 (66,7 %)	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,48; 2,08] p=1,0000	0,00 % [-48,70 %; 48,70 %] p=1,0000

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-70: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung in der MCS zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung in der MCS zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	65/111 (58,6 %)	41/118 (34,7 %)	2,65 [1,55; 4,53] p=0,0003	1,69 [1,26; 2,26] p=0,0005	23,80 % [11,30 %; 36,40 %] p=0,0002
Weiblich	130/225 (57,8 %)	109/222 (49,1 %)	1,42 [0,98; 2,06] p=0,0662	1,18 [0,99; 1,40] p=0,0674	8,70 % [-0,50 %; 17,90 %] p=0,0649
Verbesserung in der MCS zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	184/317 (58,0 %)	143/322 (44,4 %)	1,73 [1,27; 2,37] p=0,0006	1,31 [1,12; 1,52] p=0,0007	13,60 % [6,00 %; 21,30 %] p=0,0005
65-74 Jahre	11/19 (57,9 %)	7/18 (38,9 %)	2,16 [0,58; 8,04] p=0,2541	1,49 [0,74; 2,98] p=0,2615	19,00 % [-12,60 %; 50,60 %] p=0,2388
Verbesserung in der MCS zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	131/204 (64,2 %)	99/211 (46,9 %)	2,03 [1,37; 3,01] p=0,0004	1,37 [1,15; 1,63] p=0,0005	17,30 % [7,90 %; 26,70 %] p=0,0003
≥3	64/132 (48,5 %)	51/129 (39,5 %)	1,44 [0,88; 2,35] p=0,1461	1,23 [0,93; 1,62] p=0,1481	8,90 % [-3,00 %; 20,90 %] p=0,1436
Verbesserung in der MCS zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	141/245 (57,6 %)	108/248 (43,5 %)	1,76 [1,23; 2,51] p=0,0019	1,32 [1,11; 1,58] p=0,0021	14,00 % [5,30 %; 22,70 %] p=0,0017
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	54/91 (59,3 %)	42/91 (46,2 %)	1,70 [0,95; 3,06] p=0,0756	1,29 [0,97; 1,70] p=0,0781	13,20 % [-1,20 %; 27,60 %] p=0,0723
Verbesserung in der MCS zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	101/161 (62,7 %)	61/152 (40,1 %)	2,51 [1,59; 3,96] p<0,0001	1,56 [1,25; 1,96] p=0,0001	22,60 % [11,80 %; 33,40 %] p<0,0001
SSRI	94/175 (53,7 %)	89/188 (47,3 %)	1,29 [0,85; 1,95] p=0,2255	1,14 [0,93; 1,39] p=0,2251	6,40 % [-3,90 %; 16,60 %] p=0,2239
Verbesserung in der MCS zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	123/214 (57,5 %)	81/209 (38,8 %)	2,14 [1,45; 3,15] p=0,0001	1,48 [1,21; 1,82] p=0,0002	18,70 % [9,40 %; 28,10 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	21/49 (42,9 %)	19/45 (42,2 %)	1,03 [0,45; 2,33] p=0,9507	1,01 [0,63; 1,63] p=0,9504	0,60 % [-19,40 %; 20,60 %] p=0,9504
Amerika	45/67 (67,2 %)	46/77 (59,7 %)	1,38 [0,70; 2,73] p=0,3585	1,12 [0,88; 1,44] p=0,3552	7,40 % [-8,30 %; 23,10 %] p=0,3540
Afrika	6/6 (100,0 %)	4/9 (44,4 %)	NA [NA; NA] NA	2,25 [1,08; 4,67] p=0,0296	55,60 % [23,10 %; 88,00 %] p=0,0008

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung in der PCS zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung in der PCS zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	8/111 (7,2 %)	10/118 (8,5 %)	0,84 [0,32; 2,21] p=0,7223	0,85 [0,35; 2,08] p=0,7221	-1,30 % [-8,20 %; 5,70 %] p=0,7210
Weiblich	39/225 (17,3 %)	30/222 (13,5 %)	1,34 [0,80; 2,25] p=0,2643	1,28 [0,83; 1,99] p=0,2657	3,80 % [-2,90 %; 10,50 %] p=0,2627
Verbesserung in der PCS zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	43/317 (13,6 %)	40/322 (12,4 %)	1,11 [0,70; 1,75] p=0,6678	1,09 [0,73; 1,63] p=0,6677	1,10 % [-4,10 %; 6,40 %] p=0,6676
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,10 % [2,70 %; 39,40 %] p=0,0244
Verbesserung in der PCS zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	26/204 (12,7 %)	29/211 (13,7 %)	0,92 [0,52; 1,62] p=0,7644	0,93 [0,57; 1,52] p=0,7642	-1,00 % [-7,50 %; 5,50 %] p=0,7640
≥3	21/132 (15,9 %)	11/129 (8,5 %)	2,03 [0,94; 4,40] p=0,0696	1,87 [0,94; 3,71] p=0,0756	7,40 % [-0,50 %; 15,30 %] p=0,0665
Verbesserung in der PCS zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	28/245 (11,4 %)	28/248 (11,3 %)	1,01 [0,58; 1,77] p=0,9615	1,01 [0,62; 1,66] p=0,9614	0,10 % [-5,50 %; 5,70 %] p=0,9614
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	19/91 (20,9 %)	12/91 (13,2 %)	1,74 [0,79; 3,83] p=0,1687	1,58 [0,82; 3,07] p=0,1735	7,70 % [-3,20 %; 18,60 %] p=0,1653
Verbesserung in der PCS zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	23/161 (14,3 %)	13/152 (8,6 %)	1,78 [0,87; 3,66] p=0,1127	1,67 [0,88; 3,18] p=0,1178	5,70 % [-1,30 %; 12,70 %] p=0,1084
SSRI	24/175 (13,7 %)	27/188 (14,4 %)	0,95 [0,52; 1,72] p=0,8594	0,95 [0,57; 1,59] p=0,8593	-0,60 % [-7,80 %; 6,50 %] p=0,8591
Verbesserung in der PCS zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	28/214 (13,1 %)	25/209 (12,0 %)	1,11 [0,62; 1,97] p=0,7277	1,09 [0,66; 1,81] p=0,7275	1,10 % [-5,20 %; 7,40 %] p=0,7272

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	6/49 (12,2 %)	3/45 (6,7 %)	1,95 [0,46; 8,32] p=0,3611	1,84 [0,49; 6,91] p=0,3686	5,60 % [-6,10 %; 17,30 %] p=0,3509
Amerika	11/67 (16,4 %)	12/77 (15,6 %)	1,06 [0,44; 2,60] p=0,8921	1,05 [0,50; 2,23] p=0,8917	0,80 % [-11,20 %; 12,80 %] p=0,8918
Afrika	2/6 (33,3 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	33,30 % [-4,40 %; 71,10 %] p=0,0833

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung in der PCS zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung in der PCS zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	14/111 (12,6 %)	11/118 (9,3 %)	1,40 [0,61; 3,24] p=0,4259	1,35 [0,64; 2,85] p=0,4270	3,30 % [-4,80 %; 11,40 %] p=0,4261
Weiblich	58/225 (25,8 %)	41/222 (18,5 %)	1,53 [0,98; 2,41] p=0,0631	1,40 [0,98; 1,99] p=0,0651	7,30 % [-0,40 %; 15,00 %] p=0,0615
Verbesserung in der PCS zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	70/317 (22,1 %)	51/322 (15,8 %)	1,51 [1,01; 2,25] p=0,0442	1,39 [1,01; 1,93] p=0,0456	6,20 % [0,20 %; 12,30 %] p=0,0435
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	1/18 (5,6 %)	2,00 [0,17; 24,19] p=0,5850	1,90 [0,19; 19,13] p=0,5880	5,00 % [-12,40 %; 22,40 %] p=0,5753
Verbesserung in der PCS zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	49/204 (24,0 %)	34/211 (16,1 %)	1,65 [1,01; 2,68] p=0,0444	1,49 [1,01; 2,21] p=0,0464	7,90 % [0,20 %; 15,60 %] p=0,0436
≥3	23/132 (17,4 %)	18/129 (14,0 %)	1,30 [0,67; 2,55] p=0,4419	1,25 [0,71; 2,20] p=0,4426	3,50 % [-5,30 %; 12,30 %] p=0,4401
Verbesserung in der PCS zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	40/245 (16,3 %)	30/248 (12,1 %)	1,42 [0,85; 2,36] p=0,1790	1,35 [0,87; 2,09] p=0,1809	4,20 % [-1,90 %; 10,40 %] p=0,1780
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	32/91 (35,2 %)	22/91 (24,2 %)	1,70 [0,89; 3,24] p=0,1056	1,46 [0,92; 2,30] p=0,1092	11,00 % [-2,20 %; 24,20 %] p=0,1021
Verbesserung in der PCS zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	34/161 (21,1 %)	22/152 (14,5 %)	1,58 [0,88; 2,85] p=0,1259	1,46 [0,90; 2,38] p=0,1294	6,60 % [-1,80 %; 15,10 %] p=0,1223
SSRI	38/175 (21,7 %)	30/188 (16,0 %)	1,46 [0,86; 2,48] p=0,1607	1,36 [0,88; 2,10] p=0,1624	5,80 % [-2,30 %; 13,80 %] p=0,1607
Verbesserung in der PCS zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	48/214 (22,4 %)	32/209 (15,3 %)	1,60 [0,97; 2,62] p=0,0619	1,47 [0,98; 2,20] p=0,0644	7,10 % [-0,30 %; 14,50 %] p=0,0601

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	9/49 (18,4 %)	4/45 (8,9 %)	2,31 [0,66; 8,10] p=0,1859	2,07 [0,68; 6,25] p=0,1984	9,50 % [-4,20 %; 23,10 %] p=0,1739
Amerika	14/67 (20,9 %)	14/77 (18,2 %)	1,19 [0,52; 2,71] p=0,6826	1,15 [0,59; 2,23] p=0,6816	2,70 % [-10,30 %; 15,70 %] p=0,6824
Afrika	1/6 (16,7 %)	2/9 (22,2 %)	0,70 [0,05; 10,01] p=0,7990	0,75 [0,09; 6,55] p=0,7947	-5,60 % [-45,90 %; 34,80 %] p=0,7872

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36 um ≥9,6 Punkte in der MCS und ≥9,4 Punkte in der PCS

Anhang 4-H Tabelle 4-73: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	84/111 (75,7 %)	1,87 [1,05; 1,87]	61/118 (51,7 %)	2,76 [1,91; 3,71]	1,61 [1,15; 2,24] p=0,0053
Weiblich	181/225 (80,4 %)	1,81 [0,99; 1,87]	157/222 (70,7 %)	1,91 [1,87; 2,76]	1,26 [1,02; 1,56] p=0,0331
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	248/317 (78,2 %)	1,87 [1,02; 1,87]	207/322 (64,3 %)	2,00 [1,87; 2,76]	1,34 [1,12; 1,62] p=0,0018
65-74 Jahre	17/19 (89,5 %)	1,87 [0,95; 1,97]	11/18 (61,1 %)	2,79 [1,18; 3,71]	1,74 [0,81; 3,72] p=0,1557
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	164/204 (80,4 %)	1,87 [1,02; 1,87]	141/211 (66,8 %)	1,91 [1,87; 2,76]	1,35 [1,08; 1,69] p=0,0092
≥3	101/132 (76,5 %)	1,81 [0,99; 1,87]	77/129 (59,7 %)	2,33 [1,87; 2,86]	1,39 [1,03; 1,87] p=0,0312
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	190/245 (77,6 %)	1,87 [0,99; 1,87]	159/248 (64,1 %)	1,91 [1,87; 2,76]	1,31 [1,06; 1,61] p=0,0132
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	75/91 (82,4 %)	1,87 [0,99; 1,87]	59/91 (64,8 %)	2,79 [1,91; 2,86]	1,51 [1,07; 2,12] p=0,0192
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	129/161 (80,1 %)	1,77 [0,99; 1,87]	96/152 (63,2 %)	1,91 [1,87; 2,79]	1,43 [1,10; 1,87] p=0,0079

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	136/175 (77,7 %)	1,87 [1,05; 1,91]	122/188 (64,9 %)	2,27 [1,87; 2,79]	1,29 [1,01; 1,65] p=0,0405
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	167/214 (78,0 %)	1,87 [0,99; 1,87]	121/209 (57,9 %)	2,79 [1,87; 2,86]	1,53 [1,21; 1,93] p=0,0004
Asien-Pazifik	37/49 (75,5 %)	1,87 [1,87; 2,76]	28/45 (62,2 %)	2,04 [1,87; 3,78]	1,32 [0,81; 2,17] p=0,2646
Amerika	55/67 (82,1 %)	0,95 [0,95; 1,54]	62/77 (80,5 %)	1,87 [1,18; 1,91]	1,15 [0,80; 1,65] p=0,4548
Afrika	6/6 (100,0 %)	1,92 [1,87; NA]	7/9 (77,8 %)	1,84 [0,95; NA]	0,90 [0,29; 2,71] p=0,8438

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-74: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS , ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	62/111 (55,9 %)	5,55 [4,57; 6,41]	37/118 (31,4 %)	NA [5,52; NA]	1,68 [1,12; 2,53] p=0,0125
Weiblich	111/225 (49,3 %)	6,37 [4,70; NA]	106/222 (47,7 %)	5,49 [4,57; NA]	1,01 [0,77; 1,31] p=0,9579
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	165/317 (52,1 %)	5,95 [4,70; 6,41]	135/322 (41,9 %)	6,44 [5,45; NA]	1,19 [0,95; 1,50] p=0,1259
65-74 Jahre	8/19 (42,1 %)	6,41 [3,65; NA]	8/18 (44,4 %)	6,44 [2,73; NA]	0,93 [0,35; 2,49] p=0,8894
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	117/204 (57,4 %)	4,80 [3,75; 6,37]	95/211 (45,0 %)	6,41 [4,63; NA]	1,33 [1,01; 1,74] p=0,0392
≥3	56/132 (42,4 %)	NA [5,55; NA]	48/129 (37,2 %)	NA [4,57; NA]	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8842
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	126/245 (51,4 %)	5,72 [4,60; 6,44]	103/248 (41,5 %)	6,44 [5,26; NA]	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1940
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	47/91 (51,6 %)	6,37 [4,57; NA]	40/91 (44,0 %)	6,44 [4,57; NA]	1,15 [0,75; 1,75] p=0,5296
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	87/161 (54,0 %)	5,52 [4,57; 6,44]	58/152 (38,2 %)	NA [5,42; NA]	1,38 [0,99; 1,93] p=0,0557
SSRI	86/175 (49,1 %)	6,41 [4,60; NA]	85/188 (45,2 %)	5,52 [4,57; NA]	1,03 [0,76; 1,39] p=0,8607
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der MCS; Subgruppe: Geographische Region 2					

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	110/214 (51,4 %)	5,65 [4,57; 6,44]	76/209 (36,4 %)	NA [5,49; NA]	1,36 [1,01; 1,82] p=0,0403
Asien-Pazifik	20/49 (40,8 %)	NA [4,14; NA]	19/45 (42,2 %)	6,41 [3,65; NA]	0,88 [0,47; 1,65] p=0,6859
Amerika	38/67 (56,7 %)	5,49 [1,91; NA]	44/77 (57,1 %)	4,43 [2,73; 6,44]	0,97 [0,63; 1,50] p=0,8919
Afrika	5/6 (83,3 %)	5,01 [1,81; NA]	4/9 (44,4 %)	NA [0,92; NA]	2,17 [0,58; 8,12] p=0,2509

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-75: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS , ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	27/111 (24,3 %)	NA [NA; NA]	24/118 (20,3 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,58; 1,75] p=0,9731
Weiblich	89/225 (39,6 %)	NA [7,52; NA]	66/222 (29,7 %)	NA [NA; NA]	1,31 [0,95; 1,80] p=0,0999
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	110/317 (34,7 %)	NA [7,52; NA]	88/322 (27,3 %)	NA [NA; NA]	1,17 [0,88; 1,54] p=0,2863
65-74 Jahre	6/19 (31,6 %)	NA [1,94; NA]	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA]	3,36 [0,68; 16,73] p=0,1388
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	70/204 (34,3 %)	NA [7,52; NA]	61/211 (28,9 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,81; 1,61] p=0,4485
≥3	46/132 (34,8 %)	NA [NA; NA]	29/129 (22,5 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,85; 2,16] p=0,2002
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	72/245 (29,4 %)	NA [NA; NA]	57/248 (23,0 %)	NA [NA; NA]	1,17 [0,83; 1,66] p=0,3777
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	44/91 (48,4 %)	6,44 [3,65; NA]	33/91 (36,3 %)	NA [5,58; NA]	1,31 [0,83; 2,06] p=0,2425
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	52/161 (32,3 %)	NA [NA; NA]	39/152 (25,7 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,73; 1,69] p=0,6148
SSRI	64/175 (36,6 %)	NA [7,52; NA]	51/188 (27,1 %)	NA [NA; NA]	1,30 [0,90; 1,88] p=0,1611
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Geographische Region 2					

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	73/214 (34,1 %)	NA [7,52; NA]	53/209 (25,4 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,84; 1,71] p=0,3133
Asien-Pazifik	13/49 (26,5 %)	NA [NA; NA]	11/45 (24,4 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,47; 2,32] p=0,9230
Amerika	28/67 (41,8 %)	NA [4,70; NA]	24/77 (31,2 %)	NA [NA; NA]	1,34 [0,78; 2,31] p=0,2950
Afrika	2/6 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	2/9 (22,2 %)	NA [0,95; NA]	1,47 [0,21; 10,47] p=0,6979

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Anhang 4-H Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS , ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	10/111 (9,0 %)	NA [NA; NA]	9/118 (7,6 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,39; 2,34] p=0,9096
Weiblich	43/225 (19,1 %)	NA [NA; NA]	37/222 (16,7 %)	NA [NA; NA]	1,05 [0,68; 1,64] p=0,8138
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	52/317 (16,4 %)	NA [NA; NA]	44/322 (13,7 %)	NA [NA; NA]	1,05 [0,70; 1,57] p=0,8130
65-74 Jahre	1/19 (5,3 %)	NA [NA; NA]	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,04; 5,18] p=0,5376
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	35/204 (17,2 %)	NA [NA; NA]	30/211 (14,2 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,69; 1,82] p=0,6590
≥3	18/132 (13,6 %)	NA [NA; NA]	16/129 (12,4 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,45; 1,73] p=0,7182
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	28/245 (11,4 %)	NA [NA; NA]	25/248 (10,1 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,58; 1,72] p=0,9892
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	25/91 (27,5 %)	NA [NA; NA]	21/91 (23,1 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,58; 1,85] p=0,9070
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	23/161 (14,3 %)	NA [NA; NA]	18/152 (11,8 %)	NA [NA; NA]	1,01 [0,54; 1,86] p=0,9849
SSRI	30/175 (17,1 %)	NA [NA; NA]	28/188 (14,9 %)	NA [NA; NA]	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8495
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung in der PCS; Subgruppe: Geographische Region 2					

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	34/214 (15,9 %)	NA [NA; NA]	28/209 (13,4 %)	NA [NA; NA]	0,98 [0,59; 1,62] p=0,9425
Asien-Pazifik	6/49 (12,2 %)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9 %)	NA [NA; NA]	1,30 [0,37; 4,62] p=0,6814
Amerika	12/67 (17,9 %)	NA [NA; NA]	12/77 (15,6 %)	NA [NA; NA]	1,07 [0,48; 2,39] p=0,8643
Afrika	1/6 (16,7 %)	NA [0,89; NA]	2/9 (22,2 %)	NA [5,49; NA]	0,81 [0,07; 8,98] p=0,8663

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023 (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Gesamtrate UE der Studie ESCAPE-TRD

Anhang 4-H Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Jegliche UE, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	91/110 (82,7 %)	76/116 (65,5 %)	2,52 [1,35; 4,71] p=0,0033	1,26 [1,08; 1,48] p=0,0036	17,20 % [6,00 %; 28,40 %] p=0,0025
Weiblich	196/224 (87,5 %)	155/220 (70,5 %)	2,94 [1,80; 4,79] p<0,0001	1,24 [1,13; 1,37] p<0,0001	17,00 % [9,60 %; 24,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	272/315 (86,4 %)	219/318 (68,9 %)	2,86 [1,92; 4,26] p<0,0001	1,25 [1,15; 1,37] p<0,0001	17,50 % [11,10 %; 23,80 %] p<0,0001
65-74 Jahre	15/19 (79,0 %)	12/18 (66,7 %)	1,88 [0,43; 8,20] p=0,4069	1,18 [0,79; 1,77] p=0,4083	12,30 % [-16,20 %; 40,70 %] p=0,3978
Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	173/203 (85,2 %)	137/208 (65,9 %)	2,99 [1,84; 4,84] p<0,0001	1,29 [1,16; 1,45] p<0,0001	19,40 % [11,30 %; 27,40 %] p<0,0001
≥3	114/131 (87,0 %)	94/128 (73,4 %)	2,43 [1,27; 4,61] p=0,0061	1,19 [1,05; 1,34] p=0,0070	13,60 % [4,00 %; 23,20 %] p=0,0054
Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	213/243 (87,7 %)	163/246 (66,3 %)	3,62 [2,27; 5,75] p<0,0001	1,32 [1,20; 1,46] p<0,0001	21,40 % [14,20 %; 28,60 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	74/91 (81,3 %)	68/90 (75,6 %)	1,41 [0,69; 2,87] p=0,3471	1,08 [0,92; 1,25] p=0,3474	5,80 % [-6,20 %; 17,70 %] p=0,3448
Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	136/160 (85,0 %)	104/149 (69,8 %)	2,45 [1,40; 4,28] p=0,0014	1,22 [1,08; 1,38] p=0,0019	15,20 % [6,00 %; 24,40 %] p=0,0012
SSRI	151/174 (86,8 %)	127/187 (67,9 %)	3,10 [1,82; 5,30] p<0,0001	1,28 [1,14; 1,43] p<0,0001	18,90 % [10,50 %; 27,20 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	184/213 (86,4 %)	133/208 (63,9 %)	3,58 [2,21; 5,80] p<0,0001	1,35 [1,20; 1,52] p<0,0001	22,40 % [14,50 %; 30,40 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	46/48 (95,8 %)	32/43 (74,4 %)	7,91 [1,64; 38,11] p=0,0037	1,29 [1,07; 1,55] p=0,0073	21,40 % [7,20 %; 35,60 %] p=0,0031
Amerika	54/67 (80,6 %)	60/76 (79,0 %)	1,11 [0,49; 2,51] p=0,8073	1,02 [0,86; 1,20] p=0,8061	1,60 % [-11,50 %; 14,80 %] p=0,8062
Afrika	3/6 (50,0 %)	6/9 (66,7 %)	0,50 [0,06; 4,15] p=0,5329	0,75 [0,30; 1,89] p=0,5417	-16,70 % [-67,20 %; 33,80 %] p=0,5176

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Schwerwiegende UE, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Schwerwiegende UE, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	4/315 (1,3 %)	8/318 (2,5 %)	0,50 [0,15; 1,67] p=0,2508	0,51 [0,15; 1,66] p=0,2602	-1,20 % [-3,40 %; 0,90 %] p=0,2492
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	2/110 (1,8 %)	13/116 (11,2 %)	0,15 [0,03; 0,67] p=0,0047	0,16 [0,04; 0,70] p=0,0150	-9,40 % [-15,60 %; -3,10 %] p=0,0033
Weiblich	6/224 (2,7 %)	18/220 (8,2 %)	0,31 [0,12; 0,79] p=0,0104	0,33 [0,13; 0,81] p=0,0156	-5,50 % [-9,70 %; -1,30 %] p=0,0101
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	8/315 (2,5 %)	27/318 (8,5 %)	0,28 [0,13; 0,63] p=0,0011	0,30 [0,14; 0,65] p=0,0022	-6,00 % [-9,50 %; -2,40 %] p=0,0009
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	4/18 (22,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,20 % [-41,40 %; -3,00 %] p=0,0233
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	6/203 (3,0 %)	14/208 (6,7 %)	0,42 [0,16; 1,12] p=0,0757	0,44 [0,17; 1,12] p=0,0850	-3,80 % [-7,90 %; 0,40 %] p=0,0729
≥3	2/131 (1,5 %)	17/128 (13,3 %)	0,10 [0,02; 0,45] p=0,0003	0,12 [0,03; 0,49] p=0,0033	-11,80 % [-18,00 %; -5,50 %] p=0,0002
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	7/243 (2,9 %)	26/246 (10,6 %)	0,25 [0,11; 0,59] p=0,0007	0,27 [0,12; 0,62] p=0,0018	-7,70 % [-12,10 %; -3,30 %] p=0,0006
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	1/91 (1,1 %)	5/90 (5,6 %)	0,19 [0,02; 1,65] p=0,0949	0,20 [0,02; 1,66] p=0,1354	-4,50 % [-9,70 %; 0,70 %] p=0,0926
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	4/160 (2,5 %)	17/149 (11,4 %)	0,20 [0,07; 0,61] p=0,0019	0,22 [0,07; 0,64] p=0,0053	-8,90 % [-14,60 %; -3,30 %] p=0,0020
SSRI	4/174 (2,3 %)	14/187 (7,5 %)	0,29 [0,09; 0,90] p=0,0238	0,31 [0,10; 0,92] p=0,0340	-5,20 % [-9,60 %; -0,80 %] p=0,0203

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	4/213 (1,9 %)	28/208 (13,5 %)	0,12 [0,04; 0,36] p<0,0001	0,14 [0,05; 0,39] p=0,0002	-11,60 % [-16,60 %; -6,60 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	3/48 (6,3 %)	2/43 (4,7 %)	1,37 [0,22; 8,59] p=0,7397	1,34 [0,24; 7,67] p=0,7394	1,60 % [-7,70 %; 10,90 %] p=0,7362
Amerika	1/67 (1,5 %)	1/76 (1,3 %)	1,14 [0,07; 18,53] p=0,9287	1,13 [0,07; 17,78] p=0,9285	0,20 % [-3,70 %; 4,00 %] p=0,9287
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Jegliche UE, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	98/110 (89,1 %)	86/116 (74,1 %)	2,85 [1,37; 5,91] p=0,0040	1,20 [1,06; 1,36] p=0,0042	15,00 % [5,10 %; 24,80 %] p=0,0030
Weiblich	209/224 (93,3 %)	176/220 (80,0 %)	3,48 [1,88; 6,47] p<0,0001	1,17 [1,08; 1,26] p<0,0001	13,30 % [7,10 %; 19,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	290/315 (92,1 %)	248/316 (78,5 %)	3,18 [1,95; 5,18] p<0,0001	1,17 [1,10; 1,25] p<0,0001	13,60 % [8,20 %; 19,00 %] p<0,0001
65-74 Jahre	17/19 (89,5 %)	14/20 (70,0 %)	3,64 [0,63; 20,96] p=0,1373	1,28 [0,92; 1,77] p=0,1397	19,50 % [-4,90 %; 43,80 %] p=0,1173
Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	185/203 (91,1 %)	156/208 (75,0 %)	3,43 [1,92; 6,10] p<0,0001	1,22 [1,11; 1,33] p<0,0001	16,10 % [9,10 %; 23,20 %] p<0,0001
≥3	122/131 (93,1 %)	106/128 (82,8 %)	2,81 [1,24; 6,38] p=0,0107	1,13 [1,03; 1,23] p=0,0120	10,30 % [2,50 %; 18,20 %] p=0,0099
Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	226/243 (93,0 %)	186/246 (75,6 %)	4,29 [2,42; 7,60] p<0,0001	1,23 [1,14; 1,33] p<0,0001	17,40 % [11,10 %; 23,60 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	81/91 (89,0 %)	76/90 (84,4 %)	1,49 [0,63; 3,56] p=0,3664	1,05 [0,94; 1,18] p=0,3666	4,60 % [-5,30 %; 14,40 %] p=0,3644
Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	145/160 (90,6 %)	118/149 (79,2 %)	2,54 [1,31; 4,93] p=0,0049	1,14 [1,04; 1,26] p=0,0060	11,40 % [3,50 %; 19,40 %] p=0,0047
SSRI	162/174 (93,1 %)	144/187 (77,0 %)	4,03 [2,05; 7,94] p<0,0001	1,21 [1,11; 1,32] p<0,0001	16,10 % [9,00 %; 23,20 %] p<0,0001
Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Europa	197/213 (92,5 %)	150/208 (72,1 %)	4,76 [2,63; 8,61] p<0,0001	1,28 [1,17; 1,41] p<0,0001	20,40 % [13,30 %; 27,40 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	46/48 (95,8 %)	38/43 (88,4 %)	3,03 [0,56; 16,49] p=0,1848	1,08 [0,96; 1,23] p=0,1981	7,50 % [-3,70 %; 18,60 %] p=0,1887
Amerika	60/67 (89,6 %)	67/76 (88,2 %)	1,15 [0,40; 3,28] p=0,7925	1,02 [0,90; 1,14] p=0,7911	1,40 % [-8,90 %; 11,70 %] p=0,7911
Afrika	4/6 (66,7 %)	7/9 (77,8 %)	0,57 [0,06; 5,78] p=0,6451	0,86 [0,44; 1,67] p=0,6495	-11,10 % [-57,60 %; 35,40 %] p=0,6394

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Schwerwiegende UE, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Schwerwiegende UE, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	10/110 (9,1 %)	3/116 (2,6 %)	3,77 [1,01; 14,07] p=0,0362	3,52 [0,99; 12,44] p=0,0512	6,50 % [0,40 %; 12,60 %] p=0,0366
Weiblich	9/224 (4,0 %)	14/220 (6,4 %)	0,62 [0,26; 1,45] p=0,2654	0,63 [0,28; 1,43] p=0,2696	-2,30 % [-6,50 %; 1,80 %] p=0,2651
Schwerwiegende UE, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	19/315 (6,0 %)	15/318 (4,7 %)	1,30 [0,65; 2,60] p=0,4635	1,28 [0,66; 2,47] p=0,4645	1,30 % [-2,20 %; 4,80 %] p=0,4632
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-25,60 %; 3,40 %] p=0,1336
Schwerwiegende UE, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	8/203 (3,9 %)	8/208 (3,8 %)	1,03 [0,38; 2,79] p=0,9605	1,02 [0,39; 2,68] p=0,9604	0,10 % [-3,60 %; 3,80 %] p=0,9604
≥3	11/131 (8,4 %)	9/128 (7,0 %)	1,21 [0,48; 3,03] p=0,6812	1,19 [0,51; 2,79] p=0,6811	1,40 % [-5,10 %; 7,90 %] p=0,6802
Schwerwiegende UE, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	13/243 (5,3 %)	8/246 (3,3 %)	1,68 [0,68; 4,13] p=0,2531	1,65 [0,69; 3,90] p=0,2581	2,10 % [-1,50 %; 5,70 %] p=0,2526
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	6/91 (6,6 %)	9/90 (10,0 %)	0,64 [0,22; 1,86] p=0,4072	0,66 [0,24; 1,78] p=0,4101	-3,40 % [-11,40 %; 4,60 %] p=0,4054
Schwerwiegende UE, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	7/160 (4,4 %)	5/149 (3,4 %)	1,32 [0,41; 4,25] p=0,6436	1,30 [0,42; 4,02] p=0,6442	1,00 % [-3,30 %; 5,30 %] p=0,6415
SSRI	12/174 (6,9 %)	12/187 (6,4 %)	1,08 [0,47; 2,47] p=0,8552	1,07 [0,50; 2,33] p=0,8550	0,50 % [-4,70 %; 5,60 %] p=0,8552
Schwerwiegende UE, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Europa	12/213 (5,6 %)	10/208 (4,8 %)	1,18 [0,50; 2,80] p=0,7037	1,17 [0,52; 2,65] p=0,7037	0,80 % [-3,40 %; 5,10 %] p=0,7030
Asien-Pazifik	5/48 (10,4 %)	2/43 (4,7 %)	2,38 [0,44; 12,98] p=0,3055	2,24 [0,46; 10,95] p=0,3195	5,80 % [-4,90 %; 16,50 %] p=0,2905
Amerika	2/67 (3,0 %)	3/76 (3,9 %)	0,75 [0,12; 4,62] p=0,7554	0,76 [0,13; 4,39] p=0,7555	-1,00 % [-6,90 %; 5,00 %] p=0,7525
Afrika	0/6 (0,0 %)	2/9 (22,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,20 % [-49,40 %; 4,90 %] p=0,1088

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	5/110 (4,6 %)	15/116 (12,9 %)	0,32 [0,11; 0,92] p=0,0269	0,35 [0,13; 0,94] p=0,0361	-8,40 % [-15,60 %; -1,10 %] p=0,0232
Weiblich	9/224 (4,0 %)	22/220 (10,0 %)	0,38 [0,17; 0,84] p=0,0135	0,40 [0,19; 0,85] p=0,0176	-6,00 % [-10,70 %; -1,30 %] p=0,0131
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	14/315 (4,4 %)	32/318 (10,1 %)	0,42 [0,22; 0,80] p=0,0065	0,44 [0,24; 0,81] p=0,0085	-5,60 % [-9,60 %; -1,60 %] p=0,0061
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	5/18 (27,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-27,80 % [-48,50 %; -7,10 %] p=0,0085
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	8/203 (3,9 %)	20/208 (9,6 %)	0,39 [0,17; 0,90] p=0,0226	0,41 [0,18; 0,91] p=0,0282	-5,70 % [-10,50 %; -0,90 %] p=0,0210
≥3	6/131 (4,6 %)	17/128 (13,3 %)	0,31 [0,12; 0,82] p=0,0140	0,34 [0,14; 0,85] p=0,0202	-8,70 % [-15,60 %; -1,80 %] p=0,0132
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	10/243 (4,1 %)	28/246 (11,4 %)	0,33 [0,16; 0,70] p=0,0027	0,36 [0,18; 0,73] p=0,0044	-7,30 % [-12,00 %; -2,60 %] p=0,0024
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	4/91 (4,4 %)	9/90 (10,0 %)	0,41 [0,12; 1,40] p=0,1454	0,44 [0,14; 1,38] p=0,1580	-5,60 % [-13,10 %; 1,90 %] p=0,1427
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	5/160 (3,1 %)	19/149 (12,8 %)	0,22 [0,08; 0,61] p=0,0016	0,24 [0,09; 0,64] p=0,0041	-9,60 % [-15,60 %; -3,60 %] p=0,0017
SSRI	9/174 (5,2 %)	18/187 (9,6 %)	0,51 [0,22; 1,17] p=0,1085	0,54 [0,25; 1,16] p=0,1153	-4,50 % [-9,80 %; 0,90 %] p=0,1032

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	8/213 (3,8 %)	34/208 (16,4 %)	0,20 [0,09; 0,44] p<0,0001	0,23 [0,11; 0,48] p=0,0001	-12,60 % [-18,20 %; -7,00 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	5/48 (10,4 %)	2/43 (4,7 %)	2,38 [0,44; 12,98] p=0,3055	2,24 [0,46; 10,95] p=0,3195	5,80 % [-4,90 %; 16,50 %] p=0,2905
Amerika	1/67 (1,5 %)	1/76 (1,3 %)	1,14 [0,07; 18,53] p=0,9287	1,13 [0,07; 17,78] p=0,9285	0,20 % [-3,70 %; 4,00 %] p=0,9287
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Sedierung

Anhang 4-H Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	17/110 (15,5 %)	38/116 (32,8 %)	0,38 [0,20; 0,72] p=0,0025	0,47 [0,28; 0,79] p=0,0038	-17,30 % [-28,20 %; -6,40 %] p=0,0018
Weiblich	48/224 (21,4 %)	68/220 (30,9 %)	0,61 [0,40; 0,94] p=0,0232	0,69 [0,50; 0,95] p=0,0245	-9,50 % [-17,60 %; -1,30 %] p=0,0223
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	61/315 (19,4 %)	101/318 (31,8 %)	0,52 [0,36; 0,74] p=0,0004	0,61 [0,46; 0,80] p=0,0005	-12,40 % [-19,10 %; -5,70 %] p=0,0003
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	5/18 (27,8 %)	0,69 [0,15; 3,14] p=0,6383	0,76 [0,24; 2,38] p=0,6354	-6,70 % [-34,40 %; 20,90 %] p=0,6335
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	37/203 (18,2 %)	62/208 (29,8 %)	0,53 [0,33; 0,83] p=0,0061	0,61 [0,43; 0,88] p=0,0071	-11,60 % [-19,80 %; -3,40 %] p=0,0055
≥3	28/131 (21,4 %)	44/128 (34,4 %)	0,52 [0,30; 0,90] p=0,0198	0,62 [0,41; 0,93] p=0,0219	-13,00 % [-23,80 %; -2,20 %] p=0,0185
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	48/243 (19,8 %)	72/246 (29,3 %)	0,59 [0,39; 0,90] p=0,0146	0,68 [0,49; 0,93] p=0,0158	-9,50 % [-17,10 %; -1,90 %] p=0,0138
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	17/91 (18,7 %)	34/90 (37,8 %)	0,38 [0,19; 0,74] p=0,0044	0,49 [0,30; 0,82] p=0,0062	-19,10 % [-31,90 %; -6,30 %] p=0,0035
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	30/160 (18,8 %)	49/149 (32,9 %)	0,47 [0,28; 0,80] p=0,0045	0,57 [0,38; 0,85] p=0,0054	-14,10 % [-23,80 %; -4,50 %] p=0,0042

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	35/174 (20,1 %)	57/187 (30,5 %)	0,57 [0,35; 0,93] p=0,0241	0,66 [0,46; 0,95] p=0,0263	-10,40 % [-19,30 %; -1,50 %] p=0,0223
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	28/213 (13,2 %)	51/208 (24,5 %)	0,47 [0,28; 0,77] p=0,0028	0,54 [0,35; 0,82] p=0,0036	-11,40 % [-18,80 %; -4,00 %] p=0,0026
Asien-Pazifik	9/48 (18,8 %)	14/43 (32,6 %)	0,48 [0,18; 1,25] p=0,1324	0,58 [0,28; 1,19] p=0,1380	-13,80 % [-31,60 %; 4,00 %] p=0,1291
Amerika	28/67 (41,8 %)	39/76 (51,3 %)	0,68 [0,35; 1,32] p=0,2564	0,81 [0,57; 1,16] p=0,2603	-9,50 % [-25,80 %; 6,80 %] p=0,2521
Afrika	0/6 (0,0 %)	2/9 (22,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,20 % [-49,40 %; 4,90 %] p=0,1088

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	0/213 (0,0 %)	10/208 (4,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80 % [-7,70 %; -1,90 %] p=0,0012
Asien-Pazifik	0/48 (0,0 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Amerika	0/67 (0,0 %)	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,3141
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	17/110 (15,5 %)	39/116 (33,6 %)	0,36 [0,19; 0,69] p=0,0016	0,46 [0,28; 0,76] p=0,0026	-18,20 % [-29,10 %; -7,20 %] p=0,0011
Weiblich	54/224 (24,1 %)	73/220 (33,2 %)	0,64 [0,42; 0,97] p=0,0346	0,73 [0,54; 0,98] p=0,0360	-9,10 % [-17,40 %; -0,70 %] p=0,0336
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	67/315 (21,3 %)	107/318 (33,7 %)	0,53 [0,37; 0,76] p=0,0005	0,63 [0,49; 0,82] p=0,0006	-12,40 % [-19,30 %; -5,50 %] p=0,0004
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	5/18 (27,8 %)	0,69 [0,15; 3,14] p=0,6383	0,76 [0,24; 2,38] p=0,6354	-6,70 % [-34,40 %; 20,90 %] p=0,6335
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	39/203 (19,2 %)	68/208 (32,7 %)	0,49 [0,31; 0,77] p=0,0019	0,59 [0,42; 0,83] p=0,0024	-13,50 % [-21,80 %; -5,10 %] p=0,0016
≥3	32/131 (24,4 %)	44/128 (34,4 %)	0,62 [0,36; 1,06] p=0,0794	0,71 [0,48; 1,04] p=0,0818	-9,90 % [-21,00 %; 1,10 %] p=0,0773
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	53/243 (21,8 %)	78/246 (31,7 %)	0,60 [0,40; 0,90] p=0,0136	0,69 [0,51; 0,93] p=0,0147	-9,90 % [-17,70 %; -2,10 %] p=0,0128
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	18/91 (19,8 %)	34/90 (37,8 %)	0,41 [0,21; 0,79] p=0,0076	0,52 [0,32; 0,86] p=0,0099	-18,00 % [-30,90 %; -5,10 %] p=0,0064
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	34/160 (21,3 %)	50/149 (33,6 %)	0,53 [0,32; 0,89] p=0,0153	0,63 [0,44; 0,92] p=0,0167	-12,30 % [-22,20 %; -2,40 %] p=0,0147
SSRI	37/174 (21,3 %)	62/187 (33,2 %)	0,55 [0,34; 0,88] p=0,0115	0,64 [0,45; 0,91] p=0,0131	-11,90 % [-21,00 %; -2,80 %] p=0,0103

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Sedierung – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	30/213 (14,1 %)	55/208 (26,4 %)	0,46 [0,28; 0,75] p=0,0016	0,53 [0,36; 0,80] p=0,0021	-12,40 % [-20,00 %; -4,80 %] p=0,0014
Asien-Pazifik	11/48 (22,9 %)	14/43 (32,6 %)	0,62 [0,24; 1,56] p=0,3063	0,70 [0,36; 1,38] p=0,3072	-9,60 % [-28,00 %; 8,70 %] p=0,3037
Amerika	30/67 (44,8 %)	40/76 (52,6 %)	0,73 [0,38; 1,41] p=0,3501	0,85 [0,60; 1,20] p=0,3527	-7,90 % [-24,20 %; 8,50 %] p=0,3468
Afrika	0/6 (0,0 %)	3/9 (33,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30 % [-64,10 %; -2,50 %] p=0,0339

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	0/243 (0,0 %)	10/246 (4,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,10 % [-6,50 %; -1,60 %] p=0,0012
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	0/91 (0,0 %)	2/90 (2,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,20 % [-5,30 %; 0,80 %] p=0,1527
UE von besonderem Interesse – Sedierung – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	0/213 (0,0 %)	11/208 (5,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,30 % [-8,30 %; -2,20 %] p=0,0007
Asien-Pazifik	0/48 (0,0 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Amerika	0/67 (0,0 %)	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,3141
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Dissoziation

Anhang 4-H Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	19/110 (17,3 %)	3/116 (2,6 %)	7,86 [2,26; 27,41] p=0,0002	6,68 [2,03; 21,94] p=0,0018	14,70 % [7,10 %; 22,30 %] p=0,0002
Weiblich	42/224 (18,8 %)	3/220 (1,4 %)	16,69 [5,09; 54,75] p<0,0001	13,75 [4,33; 43,70] p<0,0001	17,40 % [12,10 %; 22,70 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	59/315 (18,7 %)	6/318 (1,9 %)	11,98 [5,09; 28,21] p<0,0001	9,93 [4,35; 22,66] p<0,0001	16,80 % [12,30 %; 21,40 %] p<0,0001
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	36/203 (17,7 %)	3/208 (1,4 %)	14,73 [4,46; 48,68] p<0,0001	12,30 [3,85; 39,29] p<0,0001	16,30 % [10,80 %; 21,80 %] p<0,0001
≥3	25/131 (19,1 %)	3/128 (2,3 %)	9,83 [2,89; 33,46] p<0,0001	8,14 [2,52; 26,30] p=0,0005	16,70 % [9,50 %; 24,00 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	47/243 (19,3 %)	3/246 (1,2 %)	19,42 [5,96; 63,35] p<0,0001	15,86 [5,00; 50,27] p<0,0001	18,10 % [13,00 %; 23,30 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	14/91 (15,4 %)	3/90 (3,3 %)	5,27 [1,46; 19,04] p=0,0056	4,62 [1,37; 15,52] p=0,0134	12,10 % [3,80 %; 20,30 %] p=0,0044
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	24/160 (15,0 %)	4/149 (2,7 %)	6,40 [2,16; 18,91] p=0,0002	5,59 [1,99; 15,72] p=0,0011	12,30 % [6,20 %; 18,40 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	37/174 (21,3 %)	2/187 (1,1 %)	24,98 [5,92; 105,43] p<0,0001	19,88 [4,87; 81,26] p<0,0001	20,20 % [13,90 %; 26,50 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	38/213 (17,8 %)	4/208 (1,9 %)	11,07 [3,88; 31,64] p<0,0001	9,28 [3,37; 25,53] p<0,0001	15,90 % [10,40 %; 21,40 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	16/48 (33,3 %)	1/43 (2,3 %)	21,00 [2,65; 166,75] p=0,0002	14,33 [1,98; 103,60] p=0,0083	31,00 % [16,90 %; 45,10 %] p<0,0001
Amerika	7/67 (10,5 %)	1/76 (1,3 %)	8,75 [1,05; 73,09] p=0,0181	7,94 [1,00; 62,89] p=0,0497	9,10 % [1,40 %; 16,90 %] p=0,0211
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	19/110 (17,3 %)	3/116 (2,6 %)	7,86 [2,26; 27,41] p=0,0002	6,68 [2,03; 21,94] p=0,0018	14,70 % [7,10 %; 22,30 %] p=0,0002
Weiblich	52/224 (23,2 %)	4/220 (1,8 %)	16,33 [5,79; 46,03] p<0,0001	12,77 [4,70; 34,70] p<0,0001	21,40 % [15,60 %; 27,20 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	69/315 (21,9 %)	7/318 (2,2 %)	12,46 [5,63; 27,60] p<0,0001	9,95 [4,65; 21,31] p<0,0001	19,70 % [14,90 %; 24,50 %] p<0,0001
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	45/203 (22,2 %)	4/208 (1,9 %)	14,53 [5,12; 41,24] p<0,0001	11,53 [4,22; 31,46] p<0,0001	20,20 % [14,20 %; 26,30 %] p<0,0001
≥3	26/131 (19,9 %)	3/128 (2,3 %)	10,32 [3,04; 35,05] p<0,0001	8,47 [2,63; 27,28] p=0,0003	17,50 % [10,20 %; 24,80 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	53/243 (21,8 %)	3/246 (1,2 %)	22,59 [6,95; 73,43] p<0,0001	17,88 [5,67; 56,46] p<0,0001	20,60 % [15,20 %; 26,00 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	18/91 (19,8 %)	4/90 (4,4 %)	5,30 [1,72; 16,37] p=0,0016	4,45 [1,57; 12,64] p=0,0050	15,30 % [6,10 %; 24,60 %] p=0,0011
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	29/160 (18,1 %)	4/149 (2,7 %)	8,03 [2,75; 23,44] p<0,0001	6,75 [2,43; 18,75] p=0,0002	15,40 % [8,90 %; 21,90 %] p<0,0001
SSRI	42/174 (24,1 %)	3/187 (1,6 %)	19,52 [5,92; 64,31] p<0,0001	15,05 [4,75; 47,66] p<0,0001	22,50 % [15,90 %; 29,10 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Dissoziation – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	43/213 (20,2 %)	5/208 (2,4 %)	10,27 [3,98; 26,51] p<0,0001	8,40 [3,39; 20,78] p<0,0001	17,80 % [12,00 %; 23,60 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	17/48 (35,4 %)	1/43 (2,3 %)	23,03 [2,91; 182,43] p<0,0001	15,23 [2,12; 109,68] p=0,0069	33,10 % [18,80 %; 47,40 %] p<0,0001
Amerika	11/67 (16,4 %)	1/76 (1,3 %)	14,73 [1,85; 117,47] p=0,0012	12,48 [1,65; 94,12] p=0,0144	15,10 % [5,90 %; 24,30 %] p=0,0013
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität

Anhang 4-H Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	0/110 (0,0 %)	4/116 (3,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40 % [-6,80 %; -0,10 %] p=0,0418
Weiblich	7/224 (3,1 %)	5/220 (2,3 %)	1,39 [0,43; 4,44] p=0,5802	1,38 [0,44; 4,27] p=0,5815	0,90 % [-2,20 %; 3,90 %] p=0,5791
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	7/315 (2,2 %)	9/318 (2,8 %)	0,78 [0,29; 2,12] p=0,6264	0,79 [0,30; 2,08] p=0,6270	-0,60 % [-3,10 %; 1,80 %] p=0,6258
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	1/243 (0,4 %)	5/246 (2,0 %)	0,20 [0,02; 1,72] p=0,1039	0,20 [0,02; 1,72] p=0,1435	-1,60 % [-3,60 %; 0,30 %] p=0,1012
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	6/91 (6,6 %)	4/90 (4,4 %)	1,52 [0,41; 5,57] p=0,5281	1,48 [0,43; 5,08] p=0,5301	2,10 % [-4,50 %; 8,80 %] p=0,5260
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise im Zusammenhang mit Suizidalität – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	1/160 (0,6 %)	4/149 (2,7 %)	0,23 [0,03; 2,06] p=0,1523	0,23 [0,03; 2,06] p=0,1900	-2,10 % [-4,90 %; 0,80 %] p=0,1593

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	6/174 (3,5 %)	5/187 (2,7 %)	1,30 [0,39; 4,34] p=0,6692	1,29 [0,40; 4,15] p=0,6697	0,80 % [-2,80 %; 4,30 %] p=0,6701

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential

Anhang 4-H Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	57/110 (51,8 %)	29/116 (25,0 %)	3,23 [1,84; 5,66] p<0,0001	2,07 [1,44; 2,98] p<0,0001	26,80 % [14,60 %; 39,00 %] p<0,0001
Weiblich	145/224 (64,7 %)	61/220 (27,7 %)	4,78 [3,20; 7,16] p<0,0001	2,33 [1,85; 2,95] p<0,0001	37,00 % [28,40 %; 45,60 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	191/315 (60,6 %)	85/318 (26,7 %)	4,22 [3,02; 5,91] p<0,0001	2,27 [1,85; 2,78] p<0,0001	33,90 % [26,60 %; 41,20 %] p<0,0001
65-74 Jahre	11/19 (57,9 %)	5/18 (27,8 %)	3,58 [0,90; 14,15] p=0,0683	2,08 [0,90; 4,82] p=0,0858	30,10 % [-0,20 %; 60,50 %] p=0,0518
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	119/203 (58,6 %)	53/208 (25,5 %)	4,14 [2,73; 6,30] p<0,0001	2,30 [1,77; 2,98] p<0,0001	33,10 % [24,10 %; 42,10 %] p<0,0001
≥3	83/131 (63,4 %)	37/128 (28,9 %)	4,25 [2,52; 7,17] p<0,0001	2,19 [1,62; 2,96] p<0,0001	34,50 % [23,10 %; 45,80 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	147/243 (60,5 %)	61/246 (24,8 %)	4,64 [3,15; 6,84] p<0,0001	2,44 [1,92; 3,10] p<0,0001	35,70 % [27,50 %; 43,90 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	55/91 (60,4 %)	29/90 (32,2 %)	3,21 [1,75; 5,91] p=0,0001	1,88 [1,33; 2,64] p=0,0003	28,20 % [14,30 %; 42,20 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	98/160 (61,3 %)	44/149 (29,5 %)	3,77 [2,35; 6,06] p<0,0001	2,07 [1,57; 2,74] p<0,0001	31,70 % [21,20 %; 42,20 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	104/174 (59,8 %)	46/187 (24,6 %)	4,55 [2,90; 7,14] p<0,0001	2,43 [1,84; 3,21] p<0,0001	35,20 % [25,60 %; 44,70 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	127/213 (59,6 %)	46/208 (22,1 %)	5,20 [3,39; 7,97] p<0,0001	2,70 [2,04; 3,56] p<0,0001	37,50 % [28,80 %; 46,20 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	32/48 (66,7 %)	14/43 (32,6 %)	4,14 [1,73; 9,95] p=0,0012	2,05 [1,27; 3,29] p=0,0031	34,10 % [14,80 %; 53,40 %] p=0,0005
Amerika	43/67 (64,2 %)	30/76 (39,5 %)	2,75 [1,39; 5,42] p=0,0033	1,63 [1,17; 2,26] p=0,0040	24,70 % [8,80 %; 40,60 %] p=0,0023
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.

b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	4/315 (1,3 %)	7/318 (2,2 %)	0,57 [0,17; 1,97] p=0,3703	0,58 [0,17; 1,95] p=0,3762	-0,90 % [-3,00 %; 1,10 %] p=0,3690
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-25,60 %; 3,40 %] p=0,1336
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	3/243 (1,2 %)	7/246 (2,9 %)	0,43 [0,11; 1,67] p=0,2087	0,43 [0,11; 1,66] p=0,2222	-1,60 % [-4,10 %; 0,90 %] p=0,2064
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	1/91 (1,1 %)	2/90 (2,2 %)	0,49 [0,04; 5,49] p=0,5550	0,49 [0,05; 5,36] p=0,5624	-1,10 % [-4,80 %; 2,60 %] p=0,5543

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	59/110 (53,6 %)	34/116 (29,3 %)	2,79 [1,61; 4,83] p=0,0002	1,83 [1,31; 2,55] p=0,0004	24,30 % [11,90 %; 36,80 %] p=0,0001
Weiblich	154/224 (68,8 %)	67/220 (30,5 %)	5,02 [3,36; 7,52] p<0,0001	2,26 [1,81; 2,81] p<0,0001	38,30 % [29,70 %; 46,90 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	202/315 (64,1 %)	95/318 (29,9 %)	4,20 [3,01; 5,85] p<0,0001	2,15 [1,78; 2,59] p<0,0001	34,30 % [26,90 %; 41,60 %] p<0,0001
65-74 Jahre	11/19 (57,9 %)	6/18 (33,3 %)	2,75 [0,72; 10,48] p=0,1394	1,74 [0,81; 3,71] p=0,1532	24,60 % [-6,50 %; 55,70 %] p=0,1216
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	124/203 (61,1 %)	63/208 (30,3 %)	3,61 [2,40; 5,44] p<0,0001	2,02 [1,60; 2,55] p<0,0001	30,80 % [21,60 %; 40,00 %] p<0,0001
≥3	89/131 (67,9 %)	38/128 (29,7 %)	5,02 [2,96; 8,51] p<0,0001	2,29 [1,71; 3,06] p<0,0001	38,30 % [27,00 %; 49,50 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	156/243 (64,2 %)	71/246 (28,9 %)	4,42 [3,02; 6,47] p<0,0001	2,22 [1,79; 2,77] p<0,0001	35,30 % [27,10 %; 43,60 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	57/91 (62,6 %)	30/90 (33,3 %)	3,35 [1,82; 6,17] p<0,0001	1,88 [1,35; 2,62] p=0,0002	29,30 % [15,40 %; 43,20 %] p<0,0001
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	102/160 (63,8 %)	47/149 (31,5 %)	3,82 [2,38; 6,12] p<0,0001	2,02 [1,55; 2,63] p<0,0001	32,20 % [21,70 %; 42,70 %] p<0,0001
SSRI	111/174 (63,8 %)	54/187 (28,9 %)	4,34 [2,79; 6,75] p<0,0001	2,21 [1,72; 2,84] p<0,0001	34,90 % [25,30 %; 44,60 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – Jegliche UE, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	136/213 (63,9 %)	53/208 (25,5 %)	5,17 [3,40; 7,85] p<0,0001	2,51 [1,95; 3,23] p<0,0001	38,40 % [29,60 %; 47,10 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	34/48 (70,8 %)	16/43 (37,2 %)	4,10 [1,70; 9,85] p=0,0014	1,90 [1,24; 2,92] p=0,0032	33,60 % [14,30 %; 53,00 %] p=0,0007
Amerika	43/67 (64,2 %)	32/76 (42,1 %)	2,46 [1,25; 4,84] p=0,0086	1,52 [1,11; 2,10] p=0,0095	22,10 % [6,10 %; 38,00 %] p=0,0067
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	4/315 (1,3 %)	7/318 (2,2 %)	0,57 [0,17; 1,97] p=0,3703	0,58 [0,17; 1,95] p=0,3762	-0,90 % [-3,00 %; 1,10 %] p=0,3690
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-25,60 %; 3,40 %] p=0,1336
UE von besonderem Interesse – Vermutetes Missbrauchspotential – UE, die zum Therapieabbruch führen, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	3/243 (1,2 %)	7/246 (2,9 %)	0,43 [0,11; 1,67] p=0,2087	0,43 [0,11; 1,66] p=0,2222	-1,60 % [-4,10 %; 0,90 %] p=0,2064
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	1/91 (1,1 %)	2/90 (2,2 %)	0,49 [0,04; 5,49] p=0,5550	0,49 [0,05; 5,36] p=0,5624	-1,10 % [-4,80 %; 2,60 %] p=0,5543

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – Jegliche UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind nach MedDRA SOC und PT

Anhang 4-H Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	62/334 (18,6 %)	5/336 (1,5 %)	15,68 [6,18; 39,78] p<0,0001	12,60 [5,13; 30,95] p<0,0001	17,20 % [12,80 %; 21,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	24/110 (21,8 %)	2/116 (1,7 %)	15,91 [3,66; 69,14] p<0,0001	12,65 [3,06; 52,29] p=0,0005	20,10 % [12,00 %; 28,20 %] p<0,0001
Weiblich	38/224 (17,0 %)	3/220 (1,4 %)	14,78 [4,49; 48,65] p<0,0001	12,44 [3,90; 39,71] p<0,0001	15,60 % [10,50 %; 20,70 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	60/315 (19,1 %)	5/318 (1,6 %)	14,73 [5,83; 37,23] p<0,0001	12,11 [4,93; 29,76] p<0,0001	17,50 % [12,90 %; 22,00 %] p<0,0001
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	46/203 (22,7 %)	4/208 (1,9 %)	14,94 [5,27; 42,39] p<0,0001	11,78 [4,32; 32,13] p<0,0001	20,70 % [14,70 %; 26,80 %] p<0,0001
≥3	16/131 (12,2 %)	1/128 (0,8 %)	17,67 [2,31; 135,34] p=0,0002	15,63 [2,10; 116,16] p=0,0072	11,40 % [5,60 %; 17,20 %] p=0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	45/243 (18,5 %)	2/246 (0,8 %)	27,73 [6,64; 115,72] p<0,0001	22,78 [5,59; 92,85] p<0,0001	17,70 % [12,70 %; 22,70 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	17/91 (18,7 %)	3/90 (3,3 %)	6,66 [1,88; 23,63] p=0,0010	5,60 [1,70; 18,46] p=0,0046	15,30 % [6,50 %; 24,20 %] p=0,0007

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	26/160 (16,3 %)	3/149 (2,0 %)	9,44 [2,79; 31,92] p<0,0001	8,07 [2,50; 26,11] p=0,0005	14,20 % [8,10 %; 20,40 %] p<0,0001
SSRI	36/174 (20,7 %)	2/187 (1,1 %)	24,13 [5,71; 101,93] p<0,0001	19,34 [4,73; 79,14] p<0,0001	19,60 % [13,40 %; 25,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	60/213 (28,2 %)	3/208 (1,4 %)	26,80 [8,25; 87,06] p<0,0001	19,53 [6,22; 61,29] p<0,0001	26,70 % [20,50 %; 33,00 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	2/43 (4,7 %)	0,44 [0,04; 4,99] p=0,4958	0,45 [0,04; 4,77] p=0,5056	-2,60 % [-10,00 %; 4,90 %] p=0,5010
Amerika	1/67 (1,5 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50 % [-1,40 %; 4,40 %] p=0,3137
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths - Vertigo					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	58/334 (17,4 %)	3/336 (0,9 %)	25,06 [7,64; 82,21] p<0,0001	19,77 [6,24; 62,62] p<0,0001	16,60 % [12,40 %; 20,70 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	22/110 (20,0 %)	1/116 (0,9 %)	28,75 [3,80; 217,41] p<0,0001	23,20 [3,18; 169,21] p=0,0019	19,10 % [11,50 %; 26,80 %] p<0,0001
Weiblich	36/224 (16,1 %)	2/220 (0,9 %)	20,87 [4,96; 87,85] p<0,0001	17,68 [4,31; 72,53] p<0,0001	15,20 % [10,20 %; 20,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	56/315 (17,8 %)	3/318 (0,9 %)	22,70 [7,03; 73,37] p<0,0001	18,84 [5,96; 59,57] p<0,0001	16,80 % [12,50 %; 21,20 %] p<0,0001
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
2	44/203 (21,7 %)	3/208 (1,4 %)	18,91 [5,77; 62,02] p<0,0001	15,03 [4,74; 47,62] p<0,0001	20,20 % [14,30 %; 26,10 %] p<0,0001
≥3	14/131 (10,7 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,70 % [5,40 %; 16,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	42/243 (17,3 %)	1/246 (0,4 %)	51,19 [6,99; 375,23] p<0,0001	42,52 [5,90; 306,48] p=0,0002	16,90 % [12,10 %; 21,70 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	16/91 (17,6 %)	2/90 (2,2 %)	9,39 [2,09; 42,15] p=0,0006	7,91 [1,87; 33,42] p=0,0049	15,40 % [7,00 %; 23,80 %] p=0,0003
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	26/160 (16,3 %)	1/149 (0,7 %)	28,72 [3,84; 214,52] p<0,0001	24,21 [3,33; 176,21] p=0,0016	15,60 % [9,70 %; 21,40 %] p<0,0001
SSRI	32/174 (18,4 %)	2/187 (1,1 %)	20,84 [4,91; 88,44] p<0,0001	17,20 [4,18; 70,68] p<0,0001	17,30 % [11,40 %; 23,30 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	56/213 (26,3 %)	3/208 (1,4 %)	24,37 [7,49; 79,32] p<0,0001	18,23 [5,80; 57,32] p<0,0001	24,80 % [18,70 %; 31,00 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10 % [-2,00 %; 6,10 %] p=0,3122
Amerika	1/67 (1,5 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50 % [-1,40 %; 4,40 %] p=0,3137
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	27/334 (8,1 %)	4/336 (1,2 %)	7,26 [2,52; 20,93] p<0,0001	6,78 [2,40; 19,16] p=0,0003	6,90 % [3,70 %; 10,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Männlich	5/110 (4,6 %)	1/116 (0,9 %)	5,48 [0,63; 47,64] p=0,0858	5,27 [0,63; 44,42] p=0,1263	3,70 % [-0,60 %; 7,90 %] p=0,0887
Weiblich	22/224 (9,8 %)	3/220 (1,4 %)	7,88 [2,32; 26,72] p=0,0001	7,20 [2,19; 23,72] p=0,0012	8,50 % [4,30 %; 12,60 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	25/315 (7,9 %)	4/318 (1,3 %)	6,77 [2,33; 19,68] p<0,0001	6,31 [2,22; 17,92] p=0,0005	6,70 % [3,50 %; 9,90 %] p<0,0001
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	19/203 (9,4 %)	2/208 (1,0 %)	10,64 [2,44; 46,28] p=0,0001	9,73 [2,30; 41,25] p=0,0020	8,40 % [4,20 %; 12,60 %] p<0,0001
≥3	8/131 (6,1 %)	2/128 (1,6 %)	4,10 [0,85; 19,68] p=0,0582	3,91 [0,85; 18,05] p=0,0808	4,50 % [-0,10 %; 9,20 %] p=0,0543
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	23/243 (9,5 %)	3/246 (1,2 %)	8,47 [2,51; 28,59] p<0,0001	7,76 [2,36; 25,51] p=0,0007	8,20 % [4,30 %; 12,20 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	4/91 (4,4 %)	1/90 (1,1 %)	4,09 [0,45; 37,34] p=0,1788	3,96 [0,45; 34,71] p=0,2146	3,30 % [-1,50 %; 8,00 %] p=0,1741
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	11/160 (6,9 %)	3/149 (2,0 %)	3,59 [0,98; 13,14] p=0,0404	3,42 [0,97; 12,00] p=0,0555	4,90 % [0,30 %; 9,40 %] p=0,0351
SSRI	16/174 (9,2 %)	1/187 (0,5 %)	18,84 [2,47; 143,61] p=0,0001	17,20 [2,31; 128,30] p=0,0055	8,70 % [4,20 %; 13,10 %] p=0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	24/213 (11,3 %)	2/208 (1,0 %)	13,08 [3,05; 56,09] p<0,0001	11,72 [2,81; 48,96] p=0,0007	10,30 % [5,90 %; 14,80 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	3/48 (6,3 %)	1/43 (2,3 %)	2,80 [0,28; 27,98] p=0,3646	2,69 [0,29; 24,88] p=0,3839	3,90 % [-4,30 %; 12,10 %] p=0,3480
Amerika	0/67 (0,0 %)	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,3141
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen - Sehen verschwommen					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	20/334 (6,0 %)	3/336 (0,9 %)	7,08 [2,09; 24,03] p=0,0003	6,73 [2,01; 22,47] p=0,0020	5,10 % [2,40 %; 7,80 %] p=0,0003
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	4/110 (3,6 %)	1/116 (0,9 %)	4,34 [0,48; 39,45] p=0,1573	4,22 [0,48; 37,16] p=0,1947	2,80 % [-1,10 %; 6,70 %] p=0,1613
Weiblich	16/224 (7,1 %)	2/220 (0,9 %)	8,38 [1,90; 36,91] p=0,0009	7,86 [1,83; 33,77] p=0,0056	6,20 % [2,60 %; 9,80 %] p=0,0007
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	18/315 (5,7 %)	3/318 (0,9 %)	6,36 [1,85; 21,83] p=0,0008	6,06 [1,80; 20,36] p=0,0036	4,80 % [2,00 %; 7,50 %] p=0,0008
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	15/203 (7,4 %)	2/208 (1,0 %)	8,22 [1,85; 36,41] p=0,0011	7,68 [1,78; 33,18] p=0,0063	6,40 % [2,60 %; 10,30 %] p=0,0010
≥3	5/131 (3,8 %)	1/128 (0,8 %)	5,04 [0,58; 43,75] p=0,1051	4,88 [0,58; 41,24] p=0,1450	3,00 % [-0,60 %; 6,70 %] p=0,1001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	18/243 (7,4 %)	2/246 (0,8 %)	9,76 [2,24; 42,54] p=0,0002	9,11 [2,14; 38,84] p=0,0028	6,60 % [3,10 %; 10,10 %] p=0,0002

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	2/91 (2,2 %)	1/90 (1,1 %)	2,00 [0,18; 22,45] p=0,5680	1,98 [0,18; 21,43] p=0,5747	1,10 % [-2,60 %; 4,80 %] p=0,5659
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	8/160 (5,0 %)	2/149 (1,3 %)	3,87 [0,81; 18,52] p=0,0699	3,73 [0,80; 17,26] p=0,0928	3,70 % [-0,20 %; 7,50 %] p=0,0626
SSRI	12/174 (6,9 %)	1/187 (0,5 %)	13,78 [1,77; 107,11] p=0,0012	12,90 [1,70; 98,15] p=0,0135	6,40 % [2,50 %; 10,30 %] p=0,0014
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	18/213 (8,5 %)	2/208 (1,0 %)	9,51 [2,18; 41,51] p=0,0003	8,79 [2,06; 37,41] p=0,0033	7,50 % [3,50 %; 11,50 %] p=0,0002
Asien-Pazifik	2/48 (4,2 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20 % [-1,50 %; 9,80 %] p=0,1486
Amerika	0/67 (0,0 %)	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,3141
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	121/334 (36,2 %)	45/336 (13,4 %)	3,65 [2,48; 5,36] p<0,0001	2,70 [1,99; 3,68] p<0,0001	22,80 % [16,50 %; 29,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	29/110 (26,4 %)	14/116 (12,1 %)	2,61 [1,29; 5,26] p=0,0063	2,18 [1,22; 3,91] p=0,0085	14,30 % [4,10 %; 24,40 %] p=0,0058
Weiblich	92/224 (41,1 %)	31/220 (14,1 %)	4,25 [2,67; 6,76] p<0,0001	2,92 [2,03; 4,19] p<0,0001	27,00 % [19,10 %; 34,90 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	117/315 (37,1 %)	42/318 (13,2 %)	3,88 [2,61; 5,78] p<0,0001	2,81 [2,05; 3,86] p<0,0001	23,90 % [17,40 %; 30,40 %] p<0,0001
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	3/18 (16,7 %)	1,33 [0,25; 7,01] p=0,7370	1,26 [0,33; 4,88] p=0,7347	4,40 % [-20,80 %; 29,50 %] p=0,7325

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	65/203 (32,0 %)	29/208 (13,9 %)	2,91 [1,78; 4,75] p<0,0001	2,30 [1,55; 3,40] p<0,0001	18,10 % [10,10 %; 26,00 %] p<0,0001
≥3	56/131 (42,8 %)	16/128 (12,5 %)	5,23 [2,79; 9,79] p<0,0001	3,42 [2,08; 5,63] p<0,0001	30,20 % [20,00 %; 40,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	90/243 (37,0 %)	32/246 (13,0 %)	3,93 [2,50; 6,19] p<0,0001	2,85 [1,98; 4,09] p<0,0001	24,00 % [16,60 %; 31,40 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	31/91 (34,1 %)	13/90 (14,4 %)	3,06 [1,47; 6,35] p=0,0022	2,36 [1,32; 4,21] p=0,0036	19,60 % [7,50 %; 31,80 %] p=0,0015
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	61/160 (38,1 %)	13/149 (8,7 %)	6,45 [3,36; 12,38] p<0,0001	4,37 [2,51; 7,62] p<0,0001	29,40 % [20,60 %; 38,20 %] p<0,0001
SSRI	60/174 (34,5 %)	32/187 (17,1 %)	2,55 [1,56; 4,17] p=0,0002	2,02 [1,38; 2,94] p=0,0003	17,40 % [8,50 %; 26,30 %] p=0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	70/213 (32,9 %)	25/208 (12,0 %)	3,58 [2,16; 5,95] p<0,0001	2,73 [1,81; 4,14] p<0,0001	20,80 % [13,10 %; 28,50 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	24/48 (50,0 %)	7/43 (16,3 %)	5,14 [1,92; 13,81] p=0,0008	3,07 [1,47; 6,40] p=0,0027	33,70 % [15,80 %; 51,70 %] p=0,0002
Amerika	24/67 (35,8 %)	13/76 (17,1 %)	2,71 [1,24; 5,89] p=0,0110	2,09 [1,16; 3,78] p=0,0140	18,70 % [4,50 %; 33,00 %] p=0,0101
Afrika	3/6 (50,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00 % [10,00 %; 90,00 %] p=0,0143
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Mundtrockenheit					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	3/334 (0,9 %)	21/336 (6,3 %)	0,13 [0,04; 0,46] p=0,0002	0,14 [0,04; 0,47] p=0,0015	-5,40 % [-8,10 %; -2,60 %] p=0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Männlich	2/110 (1,8 %)	6/116 (5,2 %)	0,34 [0,07; 1,72] p=0,1735	0,35 [0,07; 1,71] p=0,1943	-3,40 % [-8,10 %; 1,40 %] p=0,1655
Weiblich	1/224 (0,5 %)	15/220 (6,8 %)	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0003	0,07 [0,01; 0,49] p=0,0080	-6,40 % [-9,80 %; -2,90 %] p=0,0003
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	3/315 (1,0 %)	20/318 (6,3 %)	0,14 [0,04; 0,49] p=0,0003	0,15 [0,04; 0,50] p=0,0021	-5,30 % [-8,20 %; -2,50 %] p=0,0003
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,60 % [-16,10 %; 5,00 %] p=0,3035
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	0/203 (0,0 %)	13/208 (6,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,30 % [-9,50 %; -3,00 %] p=0,0002
≥3	3/131 (2,3 %)	8/128 (6,3 %)	0,35 [0,09; 1,36] p=0,1148	0,37 [0,10; 1,35] p=0,1314	-4,00 % [-8,90 %; 1,00 %] p=0,1142
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	2/243 (0,8 %)	15/246 (6,1 %)	0,13 [0,03; 0,56] p=0,0015	0,14 [0,03; 0,58] p=0,0074	-5,30 % [-8,50 %; -2,10 %] p=0,0012
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	1/91 (1,1 %)	6/90 (6,7 %)	0,16 [0,02; 1,32] p=0,0527	0,17 [0,02; 1,34] p=0,0920	-5,60 % [-11,10 %; 0,00 %] p=0,0505
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	2/160 (1,3 %)	8/149 (5,4 %)	0,22 [0,05; 1,07] p=0,0412	0,23 [0,05; 1,08] p=0,0624	-4,10 % [-8,10 %; -0,10 %] p=0,0440
SSRI	1/174 (0,6 %)	13/187 (7,0 %)	0,08 [0,01; 0,60] p=0,0017	0,08 [0,01; 0,63] p=0,0157	-6,40 % [-10,20 %; -2,60 %] p=0,0010
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	2/213 (0,9 %)	14/208 (6,7 %)	0,13 [0,03; 0,58] p=0,0019	0,14 [0,03; 0,61] p=0,0086	-5,80 % [-9,40 %; -2,10 %] p=0,0018

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	2/43 (4,7 %)	0,44 [0,04; 4,99] p=0,4958	0,45 [0,04; 4,77] p=0,5056	-2,60 % [-10,00 %; 4,90 %] p=0,5010
Amerika	0/67 (0,0 %)	5/76 (6,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,60 % [-12,20 %; -1,00 %] p=0,0207
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	89/334 (26,7 %)	7/336 (2,1 %)	16,86 [7,67; 37,10] p<0,0001	12,76 [6,00; 27,14] p<0,0001	24,60 % [19,60 %; 29,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	21/110 (19,1 %)	3/116 (2,6 %)	8,89 [2,57; 30,75] p<0,0001	7,38 [2,27; 24,05] p=0,0009	16,50 % [8,60 %; 24,40 %] p<0,0001
Weiblich	68/224 (30,4 %)	4/220 (1,8 %)	23,54 [8,41; 65,88] p<0,0001	16,70 [6,20; 44,98] p<0,0001	28,50 % [22,30 %; 34,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	86/315 (27,3 %)	6/318 (1,9 %)	19,53 [8,39; 45,46] p<0,0001	14,47 [6,42; 32,62] p<0,0001	25,40 % [20,30 %; 30,60 %] p<0,0001
65-74 Jahre	3/19 (15,8 %)	1/18 (5,6 %)	3,19 [0,30; 33,89] p=0,3230	2,84 [0,33; 24,88] p=0,3453	10,20 % [-9,30 %; 29,70 %] p=0,3040
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	51/203 (25,1 %)	3/208 (1,4 %)	22,93 [7,02; 74,85] p<0,0001	17,42 [5,53; 54,91] p<0,0001	23,70 % [17,50 %; 29,90 %] p<0,0001
≥3	38/131 (29,0 %)	4/128 (3,1 %)	12,67 [4,37; 36,74] p<0,0001	9,28 [3,41; 25,26] p<0,0001	25,90 % [17,50 %; 34,20 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	66/243 (27,2 %)	4/246 (1,6 %)	22,56 [8,07; 63,04] p<0,0001	16,70 [6,18; 45,11] p<0,0001	25,50 % [19,70 %; 31,30 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	23/91 (25,3 %)	3/90 (3,3 %)	9,81 [2,83; 34,04] p<0,0001	7,58 [2,36; 24,36] p=0,0007	21,90 % [12,30 %; 31,60 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	42/160 (26,3 %)	2/149 (1,3 %)	26,16 [6,20; 110,31] p<0,0001	19,56 [4,82; 79,37] p<0,0001	24,90 % [17,80 %; 32,00 %] p<0,0001
SSRI	47/174 (27,0 %)	5/187 (2,7 %)	13,47 [5,21; 34,81] p<0,0001	10,10 [4,11; 24,81] p<0,0001	24,30 % [17,30 %; 31,30 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	51/213 (23,9 %)	3/208 (1,4 %)	21,51 [6,59; 70,18] p<0,0001	16,60 [5,26; 52,36] p<0,0001	22,50 % [16,50 %; 28,50 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	16/48 (33,3 %)	1/43 (2,3 %)	21,00 [2,65; 166,75] p=0,0002	14,33 [1,98; 103,60] p=0,0083	31,00 % [16,90 %; 45,10 %] p<0,0001
Amerika	19/67 (28,4 %)	3/76 (4,0 %)	9,63 [2,70; 34,33] p<0,0001	7,18 [2,22; 23,20] p=0,0010	24,40 % [12,80 %; 36,10 %] p<0,0001
Afrika	3/6 (50,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00 % [10,00 %; 90,00 %] p=0,0143
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erbrechen					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	24/334 (7,2 %)	2/336 (0,6 %)	13,01 [3,05; 55,51] p<0,0001	12,00 [2,85; 50,41] p=0,0007	6,60 % [3,70 %; 9,40 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	5/110 (4,6 %)	1/116 (0,9 %)	5,48 [0,63; 47,64] p=0,0858	5,27 [0,63; 44,42] p=0,1263	3,70 % [-0,60 %; 7,90 %] p=0,0887
Weiblich	19/224 (8,5 %)	1/220 (0,5 %)	20,30 [2,69; 152,99] p<0,0001	18,66 [2,52; 138,20] p=0,0042	8,00 % [4,30 %; 11,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	24/315 (7,6 %)	2/318 (0,6 %)	13,03 [3,05; 55,62] p<0,0001	12,11 [2,89; 50,83] p=0,0007	7,00 % [3,90 %; 10,00 %] p<0,0001
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	9/203 (4,4 %)	1/208 (0,5 %)	9,60 [1,21; 76,50] p=0,0094	9,22 [1,18; 72,13] p=0,0343	4,00 % [1,00 %; 6,90 %] p=0,0094
≥3	15/131 (11,5 %)	1/128 (0,8 %)	16,42 [2,14; 126,28] p=0,0004	14,66 [1,97; 109,33] p=0,0088	10,70 % [5,00 %; 16,30 %] p=0,0002
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	17/243 (7,0 %)	2/246 (0,8 %)	9,18 [2,10; 40,16] p=0,0004	8,61 [2,01; 36,85] p=0,0037	6,20 % [2,80 %; 9,60 %] p=0,0004
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	7/91 (7,7 %)	0/90 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,70 % [2,20 %; 13,20 %] p=0,0059
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	9/160 (5,6 %)	1/149 (0,7 %)	8,82 [1,10; 70,50] p=0,0141	8,38 [1,07; 65,36] p=0,0425	5,00 % [1,20 %; 8,80 %] p=0,0107
SSRI	15/174 (8,6 %)	1/187 (0,5 %)	17,55 [2,29; 134,31] p=0,0002	16,12 [2,15; 120,76] p=0,0068	8,10 % [3,80 %; 12,40 %] p=0,0002
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	11/213 (5,2 %)	0/208 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20 % [2,20 %; 8,10 %] p=0,0007
Asien-Pazifik	5/48 (10,4 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40 % [1,80 %; 19,10 %] p=0,0182
Amerika	8/67 (11,9 %)	2/76 (2,6 %)	5,02 [1,03; 24,52] p=0,0300	4,54 [1,00; 20,63] p=0,0503	9,30 % [0,80 %; 17,90 %] p=0,0330
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	14/334 (4,2 %)	29/336 (8,6 %)	0,46 [0,24; 0,90] p=0,0196	0,49 [0,26; 0,91] p=0,0229	-4,40 % [-8,10 %; -0,70 %] p=0,0188
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Männlich	5/110 (4,6 %)	14/116 (12,1 %)	0,35 [0,12; 1,00] p=0,0421	0,38 [0,14; 1,01] p=0,0525	-7,50 % [-14,60 %; -0,40 %] p=0,0376
Weiblich	9/224 (4,0 %)	15/220 (6,8 %)	0,57 [0,24; 1,34] p=0,1925	0,59 [0,26; 1,32] p=0,1980	-2,80 % [-7,00 %; 1,40 %] p=0,1921
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	13/315 (4,1 %)	29/318 (9,1 %)	0,43 [0,22; 0,84] p=0,0117	0,45 [0,24; 0,85] p=0,0144	-5,00 % [-8,80 %; -1,10 %] p=0,0111
65-74 Jahre	1/19 (5,3 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30 % [-4,80 %; 15,30 %] p=0,3042
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	6/203 (3,0 %)	19/208 (9,1 %)	0,30 [0,12; 0,78] p=0,0089	0,32 [0,13; 0,79] p=0,0137	-6,20 % [-10,70 %; -1,60 %] p=0,0079
≥3	8/131 (6,1 %)	10/128 (7,8 %)	0,77 [0,29; 2,01] p=0,5901	0,78 [0,32; 1,92] p=0,5905	-1,70 % [-7,90 %; 4,50 %] p=0,5897
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	12/243 (4,9 %)	22/246 (8,9 %)	0,53 [0,26; 1,09] p=0,0820	0,55 [0,28; 1,09] p=0,0873	-4,00 % [-8,50 %; 0,50 %] p=0,0803
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	2/91 (2,2 %)	7/90 (7,8 %)	0,27 [0,05; 1,32] p=0,0851	0,28 [0,06; 1,32] p=0,1087	-5,60 % [-11,90 %; 0,70 %] p=0,0826
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	6/160 (3,8 %)	13/149 (8,7 %)	0,41 [0,15; 1,10] p=0,0694	0,43 [0,17; 1,10] p=0,0787	-5,00 % [-10,40 %; 0,40 %] p=0,0711
SSRI	8/174 (4,6 %)	16/187 (8,6 %)	0,52 [0,21; 1,24] p=0,1320	0,54 [0,24; 1,22] p=0,1392	-4,00 % [-9,00 %; 1,10 %] p=0,1263
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	10/213 (4,7 %)	26/208 (12,5 %)	0,34 [0,16; 0,73] p=0,0042	0,38 [0,19; 0,76] p=0,0064	-7,80 % [-13,10 %; -2,50 %] p=0,0040

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	2/48 (4,2 %)	2/43 (4,7 %)	0,89 [0,12; 6,62] p=0,9109	0,90 [0,13; 6,09] p=0,9104	-0,50 % [-8,90 %; 8,00 %] p=0,9106
Amerika	2/67 (3,0 %)	1/76 (1,3 %)	2,31 [0,20; 26,04] p=0,4885	2,27 [0,21; 24,46] p=0,4995	1,70 % [-3,10 %; 6,50 %] p=0,4967
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen - Nasopharyngitis					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	10/334 (3,0 %)	2/336 (0,6 %)	5,07 [1,11; 23,08] p=0,0196	4,97 [1,11; 22,23] p=0,0360	2,40 % [0,40 %; 4,40 %] p=0,0194
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	2/110 (1,8 %)	1/116 (0,9 %)	2,13 [0,19; 23,82] p=0,5311	2,11 [0,19; 22,93] p=0,5399	1,00 % [-2,10 %; 4,00 %] p=0,5337
Weiblich	8/224 (3,6 %)	1/220 (0,5 %)	8,11 [1,01; 65,40] p=0,0199	7,86 [0,99; 62,30] p=0,0510	3,10 % [0,50 %; 5,70 %] p=0,0182
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	9/315 (2,9 %)	2/318 (0,6 %)	4,65 [1,00; 21,68] p=0,0321	4,54 [0,99; 20,86] p=0,0516	2,20 % [0,20 %; 4,30 %] p=0,0318
65-74 Jahre	1/19 (5,3 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30 % [-4,80 %; 15,30 %] p=0,3042
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	6/203 (3,0 %)	0/208 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00 % [0,60 %; 5,30 %] p=0,0129
≥3	4/131 (3,1 %)	2/128 (1,6 %)	1,98 [0,36; 11,03] p=0,4261	1,95 [0,36; 10,48] p=0,4344	1,50 % [-2,20 %; 5,10 %] p=0,4229
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	10/243 (4,1 %)	2/246 (0,8 %)	5,24 [1,14; 24,15] p=0,0184	5,06 [1,12; 22,86] p=0,0350	3,30 % [0,60 %; 6,00 %] p=0,0181

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	0/91 (0,0 %)	0/90 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	6/160 (3,8 %)	1/149 (0,7 %)	5,77 [0,69; 48,47] p=0,0696	5,59 [0,68; 45,87] p=0,1092	3,10 % [-0,10 %; 6,30 %] p=0,0611
SSRI	4/174 (2,3 %)	1/187 (0,5 %)	4,38 [0,48; 39,54] p=0,1524	4,30 [0,48; 38,09] p=0,1901	1,80 % [-0,70 %; 4,20 %] p=0,1598
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	9/213 (4,2 %)	2/208 (1,0 %)	4,54 [0,97; 21,29] p=0,0360	4,39 [0,96; 20,10] p=0,0563	3,30 % [0,30 %; 6,30 %] p=0,0335
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10 % [-2,00 %; 6,10 %] p=0,3122
Amerika	0/67 (0,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen - Blutdruck erhöht					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	24/334 (7,2 %)	3/336 (0,9 %)	8,54 [2,56; 28,55] p<0,0001	8,04 [2,43; 26,58] p=0,0006	6,30 % [3,30 %; 9,20 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	12/110 (10,9 %)	2/116 (1,7 %)	6,98 [1,52; 31,95] p=0,0043	6,33 [1,45; 27,63] p=0,0142	9,20 % [2,90 %; 15,50 %] p=0,0042
Weiblich	12/224 (5,4 %)	1/220 (0,5 %)	12,40 [1,60; 96,17] p=0,0022	11,79 [1,55; 89,87] p=0,0173	4,90 % [1,80 %; 8,00 %] p=0,0018
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	21/315 (6,7 %)	3/318 (0,9 %)	7,50 [2,21; 25,41] p=0,0002	7,07 [2,13; 23,45] p=0,0014	5,70 % [2,80 %; 8,70 %] p=0,0001
65-74 Jahre	3/19 (15,8 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,80 % [-0,60 %; 32,20 %] p=0,0591

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	16/203 (7,9 %)	2/208 (1,0 %)	8,81 [2,00; 38,84] p=0,0006	8,20 [1,91; 35,20] p=0,0047	6,90 % [3,00 %; 10,90 %] p=0,0006
≥3	8/131 (6,1 %)	1/128 (0,8 %)	8,26 [1,02; 67,02] p=0,0195	7,82 [0,99; 61,61] p=0,0509	5,30 % [1,00 %; 9,70 %] p=0,0170
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	16/243 (6,6 %)	1/246 (0,4 %)	17,27 [2,27; 131,27] p=0,0002	16,20 [2,17; 121,19] p=0,0067	6,20 % [3,00 %; 9,40 %] p=0,0002
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	8/91 (8,8 %)	2/90 (2,2 %)	4,24 [0,88; 20,55] p=0,0538	3,96 [0,86; 18,12] p=0,0765	6,60 % [0,00 %; 13,10 %] p=0,0499
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	10/160 (6,3 %)	0/149 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30 % [2,50 %; 10,00 %] p=0,0011
SSRI	14/174 (8,1 %)	3/187 (1,6 %)	5,37 [1,51; 19,01] p=0,0039	5,01 [1,47; 17,15] p=0,0102	6,40 % [2,00 %; 10,90 %] p=0,0043
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	18/213 (8,5 %)	3/208 (1,4 %)	6,31 [1,83; 21,75] p=0,0010	5,86 [1,75; 19,59] p=0,0041	7,00 % [2,90 %; 11,10 %] p=0,0007
Asien-Pazifik	4/48 (8,3 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30 % [0,50 %; 16,20 %] p=0,0367
Amerika	2/67 (3,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00 % [-1,10 %; 7,10 %] p=0,1511
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen - Gewicht erhöht					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	1/334 (0,3 %)	20/336 (6,0 %)	0,05 [0,01; 0,35] p<0,0001	0,05 [0,01; 0,37] p=0,0033	-5,70 % [-8,30 %; -3,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Männlich	0/110 (0,0 %)	8/116 (6,9 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90 % [-11,50 %; -2,30 %] p=0,0034
Weiblich	1/224 (0,5 %)	12/220 (5,5 %)	0,08 [0,01; 0,60] p=0,0018	0,08 [0,01; 0,62] p=0,0157	-5,00 % [-8,10 %; -1,90 %] p=0,0017
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	1/315 (0,3 %)	18/318 (5,7 %)	0,05 [0,01; 0,40] p<0,0001	0,06 [0,01; 0,42] p=0,0049	-5,30 % [-8,00 %; -2,70 %] p<0,0001
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-25,60 %; 3,40 %] p=0,1336
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	1/203 (0,5 %)	13/208 (6,3 %)	0,07 [0,01; 0,57] p=0,0013	0,08 [0,01; 0,60] p=0,0139	-5,80 % [-9,20 %; -2,30 %] p=0,0010
≥3	0/131 (0,0 %)	7/128 (5,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,50 % [-9,40 %; -1,50 %] p=0,0065
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	1/243 (0,4 %)	16/246 (6,5 %)	0,06 [0,01; 0,45] p=0,0002	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0072	-6,10 % [-9,30 %; -2,90 %] p=0,0002
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	0/91 (0,0 %)	4/90 (4,4 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,40 % [-8,70 %; -0,20 %] p=0,0408
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	0/160 (0,0 %)	12/149 (8,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,10 % [-12,40 %; -3,70 %] p=0,0003
SSRI	1/174 (0,6 %)	8/187 (4,3 %)	0,13 [0,02; 1,04] p=0,0243	0,13 [0,02; 1,06] p=0,0572	-3,70 % [-6,80 %; -0,60 %] p=0,0196
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	0/213 (0,0 %)	8/208 (3,9 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,80 % [-6,50 %; -1,20 %] p=0,0039

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	0/48 (0,0 %)	6/43 (14,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,00 % [-24,30 %; -3,60 %] p=0,0083
Amerika	1/67 (1,5 %)	6/76 (7,9 %)	0,18 [0,02; 1,51] p=0,0777	0,19 [0,02; 1,53] p=0,1185	-6,40 % [-13,10 %; 0,30 %] p=0,0619
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	5/334 (1,5 %)	14/336 (4,2 %)	0,35 [0,13; 0,98] p=0,0375	0,36 [0,13; 0,98] p=0,0466	-2,70 % [-5,20 %; -0,20 %] p=0,0368
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	1/110 (0,9 %)	2/116 (1,7 %)	0,52 [0,05; 5,85] p=0,5934	0,53 [0,05; 5,73] p=0,5991	-0,80 % [-3,80 %; 2,10 %] p=0,5893
Weiblich	4/224 (1,8 %)	12/220 (5,5 %)	0,32 [0,10; 0,99] p=0,0383	0,33 [0,11; 1,00] p=0,0499	-3,70 % [-7,10 %; -0,20 %] p=0,0380
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	5/315 (1,6 %)	13/318 (4,1 %)	0,38 [0,13; 1,07] p=0,0586	0,39 [0,14; 1,08] p=0,0690	-2,50 % [-5,10 %; 0,10 %] p=0,0572
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,60 % [-16,10 %; 5,00 %] p=0,3035
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	4/203 (2,0 %)	8/208 (3,9 %)	0,50 [0,15; 1,70] p=0,2594	0,51 [0,16; 1,68] p=0,2684	-1,90 % [-5,10 %; 1,40 %] p=0,2562
≥3	1/131 (0,8 %)	6/128 (4,7 %)	0,16 [0,02; 1,32] p=0,0520	0,16 [0,02; 1,33] p=0,0907	-3,90 % [-7,90 %; 0,00 %] p=0,0517
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	4/243 (1,7 %)	12/246 (4,9 %)	0,33 [0,10; 1,03] p=0,0448	0,34 [0,11; 1,03] p=0,0568	-3,20 % [-6,40 %; -0,10 %] p=0,0431

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	1/91 (1,1 %)	2/90 (2,2 %)	0,49 [0,04; 5,49] p=0,5550	0,49 [0,05; 5,36] p=0,5624	-1,10 % [-4,80 %; 2,60 %] p=0,5543
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	3/160 (1,9 %)	5/149 (3,4 %)	0,55 [0,13; 2,34] p=0,4136	0,56 [0,14; 2,30] p=0,4197	-1,50 % [-5,10 %; 2,10 %] p=0,4169
SSRI	2/174 (1,2 %)	9/187 (4,8 %)	0,23 [0,05; 1,08] p=0,0433	0,24 [0,05; 1,09] p=0,0645	-3,70 % [-7,10 %; -0,20 %] p=0,0375
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	1/213 (0,5 %)	8/208 (3,9 %)	0,12 [0,01; 0,95] p=0,0168	0,12 [0,01; 0,97] p=0,0464	-3,40 % [-6,10 %; -0,60 %] p=0,0169
Asien-Pazifik	3/48 (6,3 %)	2/43 (4,7 %)	1,37 [0,22; 8,59] p=0,7397	1,34 [0,24; 7,67] p=0,7394	1,60 % [-7,70 %; 10,90 %] p=0,7362
Amerika	1/67 (1,5 %)	4/76 (5,3 %)	0,27 [0,03; 2,50] p=0,2222	0,28 [0,03; 2,48] p=0,2542	-3,80 % [-9,60 %; 2,00 %] p=0,2025
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	205/334 (61,4 %)	140/336 (41,7 %)	2,24 [1,64; 3,05] p<0,0001	1,47 [1,27; 1,72] p<0,0001	19,70 % [12,30 %; 27,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	62/110 (56,4 %)	49/116 (42,2 %)	1,77 [1,04; 2,99] p=0,0342	1,33 [1,02; 1,75] p=0,0355	14,10 % [1,20 %; 27,00 %] p=0,0320
Weiblich	143/224 (63,8 %)	91/220 (41,4 %)	2,50 [1,71; 3,67] p<0,0001	1,54 [1,28; 1,86] p<0,0001	22,50 % [13,40 %; 31,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	194/315 (61,6 %)	132/318 (41,5 %)	2,26 [1,64; 3,11] p<0,0001	1,48 [1,27; 1,74] p<0,0001	20,10 % [12,50 %; 27,70 %] p<0,0001
65-74 Jahre	11/19 (57,9 %)	8/18 (44,4 %)	1,72 [0,47; 6,32] p=0,4197	1,30 [0,69; 2,48] p=0,4205	13,50 % [-18,50 %; 45,40 %] p=0,4091

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	122/203 (60,1 %)	84/208 (40,4 %)	2,22 [1,50; 3,30] p<0,0001	1,49 [1,22; 1,82] p<0,0001	19,70 % [10,20 %; 29,20 %] p<0,0001
≥3	83/131 (63,4 %)	56/128 (43,8 %)	2,22 [1,35; 3,66] p=0,0016	1,45 [1,14; 1,83] p=0,0021	19,60 % [7,70 %; 31,50 %] p=0,0013
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	154/243 (63,4 %)	92/246 (37,4 %)	2,90 [2,01; 4,18] p<0,0001	1,70 [1,40; 2,04] p<0,0001	26,00 % [17,40 %; 34,50 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	51/91 (56,0 %)	48/90 (53,3 %)	1,12 [0,62; 2,00] p=0,7149	1,05 [0,81; 1,37] p=0,7143	2,70 % [-11,80 %; 17,20 %] p=0,7140
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	100/160 (62,5 %)	61/149 (40,9 %)	2,40 [1,52; 3,80] p=0,0002	1,53 [1,22; 1,92] p=0,0003	21,60 % [10,70 %; 32,50 %] p=0,0001
SSRI	105/174 (60,3 %)	79/187 (42,3 %)	2,08 [1,37; 3,17] p=0,0006	1,43 [1,16; 1,76] p=0,0007	18,10 % [8,00 %; 28,20 %] p=0,0005
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	125/213 (58,7 %)	74/208 (35,6 %)	2,57 [1,74; 3,81] p<0,0001	1,65 [1,33; 2,04] p<0,0001	23,10 % [13,80 %; 32,40 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	35/48 (72,9 %)	20/43 (46,5 %)	3,10 [1,29; 7,42] p=0,0105	1,57 [1,09; 2,26] p=0,0155	26,40 % [6,90 %; 45,90 %] p=0,0080
Amerika	45/67 (67,2 %)	43/76 (56,6 %)	1,57 [0,79; 3,11] p=0,1957	1,19 [0,92; 1,54] p=0,1935	10,60 % [-5,20 %; 26,40 %] p=0,1900
Afrika	0/6 (0,0 %)	3/9 (33,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30 % [-64,10 %; -2,50 %] p=0,0339
Erkrankungen des Nervensystems - Schwindelgefühl					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	144/334 (43,1 %)	22/336 (6,6 %)	10,60 [6,54; 17,16] p<0,0001	6,55 [4,30; 9,98] p<0,0001	36,50 % [30,60 %; 42,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Männlich	39/110 (35,5 %)	10/116 (8,6 %)	5,82 [2,73; 12,41] p<0,0001	4,11 [2,16; 7,83] p<0,0001	26,80 % [16,50 %; 37,10 %] p<0,0001
Weiblich	105/224 (46,9 %)	12/220 (5,5 %)	15,29 [8,08; 28,96] p<0,0001	8,59 [4,87; 15,16] p<0,0001	41,40 % [34,20 %; 48,60 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	136/315 (43,2 %)	20/318 (6,3 %)	11,32 [6,83; 18,75] p<0,0001	6,87 [4,41; 10,69] p<0,0001	36,90 % [30,80 %; 43,00 %] p<0,0001
65-74 Jahre	8/19 (42,1 %)	2/18 (11,1 %)	5,82 [1,03; 32,79] p=0,0364	3,79 [0,93; 15,51] p=0,0639	31,00 % [4,50 %; 57,50 %] p=0,0220
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	87/203 (42,9 %)	12/208 (5,8 %)	12,25 [6,42; 23,37] p<0,0001	7,43 [4,19; 13,16] p<0,0001	37,10 % [29,60 %; 44,60 %] p<0,0001
≥3	57/131 (43,5 %)	10/128 (7,8 %)	9,09 [4,37; 18,90] p<0,0001	5,57 [2,98; 10,42] p<0,0001	35,70 % [26,00 %; 45,40 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	110/243 (45,3 %)	16/246 (6,5 %)	11,89 [6,75; 20,94] p<0,0001	6,96 [4,25; 11,40] p<0,0001	38,80 % [31,80 %; 45,70 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	34/91 (37,4 %)	6/90 (6,7 %)	8,35 [3,29; 21,18] p<0,0001	5,60 [2,47; 12,69] p<0,0001	30,70 % [19,50 %; 41,90 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	75/160 (46,9 %)	6/149 (4,0 %)	21,03 [8,78; 50,39] p<0,0001	11,64 [5,22; 25,93] p<0,0001	42,80 % [34,50 %; 51,20 %] p<0,0001
SSRI	69/174 (39,7 %)	16/187 (8,6 %)	7,02 [3,87; 12,74] p<0,0001	4,63 [2,80; 7,67] p<0,0001	31,10 % [22,80 %; 39,40 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	88/213 (41,3 %)	16/208 (7,7 %)	8,45 [4,74; 15,06] p<0,0001	5,37 [3,27; 8,83] p<0,0001	33,60 % [26,10 %; 41,20 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	26/48 (54,2 %)	5/43 (11,6 %)	8,98 [3,02; 26,76] p<0,0001	4,66 [1,96; 11,05] p=0,0005	42,50 % [25,50 %; 59,60 %] p<0,0001
Amerika	30/67 (44,8 %)	1/76 (1,3 %)	60,81 [7,98; 463,44] p<0,0001	34,03 [4,77; 242,82] p=0,0004	43,50 % [31,30 %; 55,60 %] p<0,0001
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Dysgeusie					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	40/334 (12,0 %)	1/336 (0,3 %)	45,54 [6,22; 333,26] p<0,0001	40,64 [5,53; 298,48] p=0,0003	11,70 % [8,10 %; 15,20 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	11/110 (10,0 %)	0/116 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00 % [4,40 %; 15,60 %] p=0,0005
Weiblich	29/224 (13,0 %)	1/220 (0,5 %)	32,57 [4,39; 241,33] p<0,0001	28,48 [3,91; 207,28] p=0,0009	12,50 % [8,00 %; 17,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	36/315 (11,4 %)	1/318 (0,3 %)	40,90 [5,57; 300,28] p<0,0001	36,34 [5,01; 263,45] p=0,0004	11,10 % [7,50 %; 14,70 %] p<0,0001
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,10 % [2,70 %; 39,40 %] p=0,0244
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	24/203 (11,8 %)	1/208 (0,5 %)	27,75 [3,72; 207,21] p<0,0001	24,59 [3,36; 180,08] p=0,0016	11,30 % [6,80 %; 15,90 %] p<0,0001
≥3	16/131 (12,2 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20 % [6,60 %; 17,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	30/243 (12,4 %)	1/246 (0,4 %)	34,51 [4,67; 255,18] p<0,0001	30,37 [4,17; 220,95] p=0,0007	11,90 % [7,70 %; 16,20 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	10/91 (11,0 %)	0/90 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,00 % [4,60 %; 17,40 %] p=0,0008
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	20/160 (12,5 %)	0/149 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50 % [7,40 %; 17,60 %] p<0,0001
SSRI	20/174 (11,5 %)	1/187 (0,5 %)	24,16 [3,21; 182,04] p<0,0001	21,49 [2,92; 158,46] p=0,0026	11,00 % [6,10 %; 15,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	27/213 (12,7 %)	1/208 (0,5 %)	30,05 [4,04; 223,30] p<0,0001	26,37 [3,62; 192,26] p=0,0012	12,20 % [7,60 %; 16,80 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	10/48 (20,8 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,80 % [9,30 %; 32,30 %] p=0,0004
Amerika	3/67 (4,5 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50 % [-0,50 %; 9,40 %] p=0,0764
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerzen					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	46/334 (13,8 %)	22/336 (6,6 %)	2,28 [1,34; 3,88] p=0,0019	2,11 [1,30; 3,42] p=0,0026	7,20 % [2,70 %; 11,80 %] p=0,0018
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	9/110 (8,2 %)	5/116 (4,3 %)	1,98 [0,64; 6,10] p=0,2286	1,90 [0,66; 5,49] p=0,2367	3,90 % [-2,40 %; 10,20 %] p=0,2296
Weiblich	37/224 (16,5 %)	17/220 (7,7 %)	2,36 [1,29; 4,34] p=0,0047	2,14 [1,24; 3,68] p=0,0061	8,80 % [2,80 %; 14,80 %] p=0,0041
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	45/315 (14,3 %)	21/318 (6,6 %)	2,36 [1,37; 4,06] p=0,0016	2,16 [1,32; 3,54] p=0,0022	7,70 % [3,00 %; 12,40 %] p=0,0015
65-74 Jahre	1/19 (5,3 %)	1/18 (5,6 %)	0,94 [0,06; 16,33] p=0,9691	0,95 [0,06; 14,04] p=0,9686	-0,30 % [-14,90 %; 14,30 %] p=0,9687

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	26/203 (12,8 %)	15/208 (7,2 %)	1,89 [0,97; 3,68] p=0,0587	1,78 [0,97; 3,25] p=0,0629	5,60 % [-0,20 %; 11,40 %] p=0,0580
≥3	20/131 (15,3 %)	7/128 (5,5 %)	3,12 [1,27; 7,65] p=0,0100	2,79 [1,22; 6,37] p=0,0148	9,80 % [2,50 %; 17,10 %] p=0,0086
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	30/243 (12,4 %)	10/246 (4,1 %)	3,32 [1,59; 6,96] p=0,0008	3,04 [1,52; 6,08] p=0,0017	8,30 % [3,50 %; 13,10 %] p=0,0008
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	16/91 (17,6 %)	12/90 (13,3 %)	1,39 [0,61; 3,13] p=0,4306	1,32 [0,66; 2,63] p=0,4316	4,20 % [-6,30 %; 14,80 %] p=0,4282
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	22/160 (13,8 %)	7/149 (4,7 %)	3,23 [1,34; 7,81] p=0,0065	2,93 [1,29; 6,65] p=0,0103	9,10 % [2,70 %; 15,40 %] p=0,0050
SSRI	24/174 (13,8 %)	15/187 (8,0 %)	1,83 [0,93; 3,63] p=0,0779	1,72 [0,93; 3,17] p=0,0822	5,80 % [-0,70 %; 12,20 %] p=0,0787
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	28/213 (13,2 %)	12/208 (5,8 %)	2,47 [1,22; 5,00] p=0,0100	2,28 [1,19; 4,36] p=0,0128	7,40 % [1,80 %; 12,90 %] p=0,0090
Asien-Pazifik	8/48 (16,7 %)	6/43 (14,0 %)	1,23 [0,39; 3,89] p=0,7217	1,19 [0,45; 3,17] p=0,7210	2,70 % [-12,10 %; 17,50 %] p=0,7190
Amerika	10/67 (14,9 %)	4/76 (5,3 %)	3,16 [0,94; 10,60] p=0,0532	2,84 [0,93; 8,62] p=0,0662	9,70 % [-0,20 %; 19,60 %] p=0,0558
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Hypoästhesie					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	18/334 (5,4 %)	1/336 (0,3 %)	19,02 [2,52; 143,27] p<0,0001	18,26 [2,41; 138,48] p=0,0049	5,10 % [2,60 %; 7,60 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/110 (5,5 %)	0/116 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50 % [1,20 %; 9,70 %] p=0,0118
Weiblich	12/224 (5,4 %)	1/220 (0,5 %)	12,40 [1,60; 96,17] p=0,0022	11,79 [1,55; 89,87] p=0,0173	4,90 % [1,80 %; 8,00 %] p=0,0018
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	16/315 (5,1 %)	1/318 (0,3 %)	16,96 [2,24; 128,70] p=0,0002	16,15 [2,15; 121,07] p=0,0068	4,80 % [2,30 %; 7,30 %] p=0,0002
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	9/203 (4,4 %)	1/208 (0,5 %)	9,60 [1,21; 76,50] p=0,0094	9,22 [1,18; 72,13] p=0,0343	4,00 % [1,00 %; 6,90 %] p=0,0094
≥3	9/131 (6,9 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90 % [2,50 %; 11,20 %] p=0,0019
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	13/243 (5,4 %)	0/246 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30 % [2,50 %; 8,20 %] p=0,0002
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	5/91 (5,5 %)	1/90 (1,1 %)	5,17 [0,59; 45,20] p=0,1005	4,95 [0,59; 41,49] p=0,1408	4,40 % [-0,80 %; 9,50 %] p=0,0958
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	9/160 (5,6 %)	1/149 (0,7 %)	8,82 [1,10; 70,50] p=0,0141	8,38 [1,07; 65,36] p=0,0425	5,00 % [1,20 %; 8,80 %] p=0,0107
SSRI	9/174 (5,2 %)	0/187 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20 % [1,90 %; 8,50 %] p=0,0021
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	14/213 (6,6 %)	1/208 (0,5 %)	14,56 [1,90; 111,78] p=0,0008	13,67 [1,81; 103,03] p=0,0112	6,10 % [2,60 %; 9,60 %] p=0,0006

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	4/48 (8,3 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30 % [0,50 %; 16,20 %] p=0,0367
Amerika	0/67 (0,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	29/334 (8,7 %)	1/336 (0,3 %)	31,26 [4,29; 227,87] p<0,0001	28,82 [4,02; 206,64] p=0,0008	8,40 % [5,30 %; 11,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	10/110 (9,1 %)	1/116 (0,9 %)	11,50 [1,45; 91,41] p=0,0041	10,55 [1,37; 81,02] p=0,0235	8,20 % [2,60 %; 13,90 %] p=0,0042
Weiblich	19/224 (8,5 %)	0/220 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,50 % [4,80 %; 12,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	29/315 (9,2 %)	1/318 (0,3 %)	32,14 [4,35; 237,48] p<0,0001	29,28 [4,01; 213,61] p=0,0009	8,90 % [5,60 %; 12,10 %] p<0,0001
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	19/203 (9,4 %)	0/208 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,40 % [5,40 %; 13,40 %] p<0,0001
≥3	10/131 (7,6 %)	1/128 (0,8 %)	10,50 [1,32; 83,23] p=0,0064	9,77 [1,27; 75,23] p=0,0286	6,90 % [2,10 %; 11,60 %] p=0,0051
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	23/243 (9,5 %)	0/246 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,50 % [5,80 %; 13,10 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	6/91 (6,6 %)	1/90 (1,1 %)	6,28 [0,74; 53,28] p=0,0565	5,93 [0,73; 48,31] p=0,0960	5,50 % [-0,10 %; 11,00 %] p=0,0524
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	13/160 (8,1 %)	1/149 (0,7 %)	13,09 [1,69; 101,34] p=0,0017	12,11 [1,60; 91,41] p=0,0156	7,50 % [3,00 %; 11,90 %] p=0,0010
SSRI	16/174 (9,2 %)	0/187 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,20 % [4,90 %; 13,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	13/213 (6,1 %)	1/208 (0,5 %)	13,46 [1,74; 103,81] p=0,0013	12,69 [1,68; 96,17] p=0,0139	5,60 % [2,30 %; 9,00 %] p=0,0010
Asien-Pazifik	11/48 (22,9 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,90 % [11,00 %; 34,80 %] p=0,0002
Amerika	5/67 (7,5 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50 % [1,20 %; 13,80 %] p=0,0201
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Somnolenz					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	44/334 (13,2 %)	73/336 (21,7 %)	0,54 [0,36; 0,82] p=0,0035	0,61 [0,43; 0,85] p=0,0041	-8,50 % [-14,20 %; -2,90 %] p=0,0032
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	7/110 (6,4 %)	21/116 (18,1 %)	0,31 [0,13; 0,76] p=0,0075	0,35 [0,16; 0,79] p=0,0119	-11,70 % [-20,10 %; -3,40 %] p=0,0059
Weiblich	37/224 (16,5 %)	52/220 (23,6 %)	0,64 [0,40; 1,02] p=0,0613	0,70 [0,48; 1,02] p=0,0633	-7,10 % [-14,50 %; 0,30 %] p=0,0603
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	41/315 (13,0 %)	70/318 (22,0 %)	0,53 [0,35; 0,81] p=0,0029	0,59 [0,42; 0,84] p=0,0035	-9,00 % [-14,90 %; -3,10 %] p=0,0027
65-74 Jahre	3/19 (15,8 %)	3/18 (16,7 %)	0,94 [0,16; 5,39] p=0,9431	0,95 [0,22; 4,10] p=0,9423	-0,90 % [-24,70 %; 22,90 %] p=0,9424

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	23/203 (11,3 %)	43/208 (20,7 %)	0,49 [0,28; 0,85] p=0,0100	0,55 [0,34; 0,88] p=0,0118	-9,30 % [-16,40 %; -2,30 %] p=0,0091
≥3	21/131 (16,0 %)	30/128 (23,4 %)	0,62 [0,34; 1,16] p=0,1347	0,68 [0,41; 1,13] p=0,1378	-7,40 % [-17,10 %; 2,30 %] p=0,1329
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	34/243 (14,0 %)	50/246 (20,3 %)	0,64 [0,40; 1,03] p=0,0637	0,69 [0,46; 1,02] p=0,0659	-6,30 % [-13,00 %; 0,30 %] p=0,0622
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	10/91 (11,0 %)	23/90 (25,6 %)	0,36 [0,16; 0,81] p=0,0114	0,43 [0,22; 0,85] p=0,0154	-14,60 % [-25,60 %; -3,50 %] p=0,0099
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	20/160 (12,5 %)	38/149 (25,5 %)	0,42 [0,23; 0,76] p=0,0035	0,49 [0,30; 0,80] p=0,0046	-13,00 % [-21,70 %; -4,30 %] p=0,0033
SSRI	24/174 (13,8 %)	35/187 (18,7 %)	0,69 [0,39; 1,22] p=0,2068	0,74 [0,46; 1,19] p=0,2094	-4,90 % [-12,50 %; 2,70 %] p=0,2032
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	19/213 (8,9 %)	33/208 (15,9 %)	0,52 [0,28; 0,95] p=0,0306	0,56 [0,33; 0,96] p=0,0336	-6,90 % [-13,20 %; -0,70 %] p=0,0299
Asien-Pazifik	5/48 (10,4 %)	10/43 (23,3 %)	0,38 [0,12; 1,23] p=0,1012	0,45 [0,17; 1,21] p=0,1124	-12,80 % [-28,10 %; 2,50 %] p=0,1000
Amerika	20/67 (29,9 %)	30/76 (39,5 %)	0,65 [0,33; 1,31] p=0,2302	0,76 [0,48; 1,20] p=0,2345	-9,60 % [-25,10 %; 5,90 %] p=0,2242
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	134/334 (40,1 %)	32/336 (9,5 %)	6,43 [4,20; 9,85] p<0,0001	4,22 [2,96; 6,01] p<0,0001	30,60 % [24,50 %; 36,70 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Männlich	39/110 (35,5 %)	12/116 (10,3 %)	4,76 [2,33; 9,72] p<0,0001	3,43 [1,90; 6,20] p<0,0001	25,10 % [14,60 %; 35,60 %] p<0,0001
Weiblich	95/224 (42,4 %)	20/220 (9,1 %)	7,36 [4,33; 12,52] p<0,0001	4,67 [2,99; 7,28] p<0,0001	33,30 % [25,80 %; 40,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	128/315 (40,6 %)	32/318 (10,1 %)	6,12 [3,98; 9,39] p<0,0001	4,04 [2,83; 5,76] p<0,0001	30,60 % [24,20 %; 36,90 %] p<0,0001
65-74 Jahre	6/19 (31,6 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,60 % [10,70 %; 52,50 %] p=0,0031
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	75/203 (37,0 %)	19/208 (9,1 %)	5,83 [3,36; 10,11] p<0,0001	4,04 [2,54; 6,44] p<0,0001	27,80 % [20,10 %; 35,50 %] p<0,0001
≥3	59/131 (45,0 %)	13/128 (10,2 %)	7,25 [3,71; 14,15] p<0,0001	4,43 [2,56; 7,68] p<0,0001	34,90 % [24,90 %; 44,90 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	90/243 (37,0 %)	14/246 (5,7 %)	9,75 [5,36; 17,74] p<0,0001	6,51 [3,81; 11,11] p<0,0001	31,30 % [24,60 %; 38,10 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	44/91 (48,4 %)	18/90 (20,0 %)	3,75 [1,94; 7,25] p<0,0001	2,42 [1,52; 3,85] p=0,0002	28,40 % [15,20 %; 41,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	58/160 (36,3 %)	14/149 (9,4 %)	5,48 [2,90; 10,38] p<0,0001	3,86 [2,25; 6,62] p<0,0001	26,90 % [18,10 %; 35,70 %] p<0,0001
SSRI	76/174 (43,7 %)	18/187 (9,6 %)	7,28 [4,11; 12,89] p<0,0001	4,54 [2,83; 7,26] p<0,0001	34,10 % [25,60 %; 42,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	83/213 (39,0 %)	19/208 (9,1 %)	6,35 [3,68; 10,97] p<0,0001	4,27 [2,69; 6,76] p<0,0001	29,80 % [22,20 %; 37,50 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	23/48 (47,9 %)	6/43 (14,0 %)	5,67 [2,02; 15,92] p=0,0006	3,43 [1,54; 7,63] p=0,0025	34,00 % [16,40 %; 51,50 %] p=0,0001
Amerika	28/67 (41,8 %)	6/76 (7,9 %)	8,38 [3,19; 21,98] p<0,0001	5,29 [2,33; 12,00] p<0,0001	33,90 % [20,60 %; 47,20 %] p<0,0001
Afrika	0/6 (0,0 %)	1/9 (11,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-31,60 %; 9,40 %] p=0,2888
Psychiatrische Erkrankungen - Angst					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	10/334 (3,0 %)	2/336 (0,6 %)	5,18 [1,13; 23,69] p=0,0183	5,06 [1,12; 22,77] p=0,0347	2,40 % [0,40 %; 4,40 %] p=0,0184
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	2/110 (1,8 %)	1/116 (0,9 %)	2,13 [0,19; 23,82] p=0,5311	2,11 [0,19; 22,93] p=0,5399	1,00 % [-2,10 %; 4,00 %] p=0,5337
Weiblich	8/224 (3,6 %)	1/220 (0,5 %)	8,11 [1,01; 65,40] p=0,0199	7,86 [0,99; 62,30] p=0,0510	3,10 % [0,50 %; 5,70 %] p=0,0182
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	10/315 (3,2 %)	2/318 (0,6 %)	5,18 [1,13; 23,84] p=0,0190	5,05 [1,11; 22,85] p=0,0356	2,50 % [0,40 %; 4,70 %] p=0,0187
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	8/203 (3,9 %)	1/208 (0,5 %)	8,49 [1,05; 68,53] p=0,0167	8,20 [1,03; 64,95] p=0,0464	3,50 % [0,60 %; 6,30 %] p=0,0168
≥3	2/131 (1,5 %)	1/128 (0,8 %)	1,97 [0,18; 21,99] p=0,5758	1,95 [0,18; 21,29] p=0,5824	0,70 % [-1,80 %; 3,30 %] p=0,5734
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	5/243 (2,1 %)	1/246 (0,4 %)	5,15 [0,60; 44,38] p=0,0976	5,06 [0,60; 43,01] p=0,1374	1,70 % [-0,30 %; 3,60 %] p=0,0977

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	5/91 (5,5 %)	1/90 (1,1 %)	5,17 [0,59; 45,20] p=0,1005	4,95 [0,59; 41,49] p=0,1408	4,40 % [-0,80 %; 9,50 %] p=0,0958
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	3/160 (1,9 %)	1/149 (0,7 %)	2,83 [0,29; 27,49] p=0,3503	2,79 [0,29; 26,56] p=0,3713	1,20 % [-1,30 %; 3,70 %] p=0,3408
SSRI	7/174 (4,0 %)	1/187 (0,5 %)	7,80 [0,95; 64,03] p=0,0247	7,52 [0,94; 60,52] p=0,0578	3,50 % [0,40 %; 6,60 %] p=0,0275
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	3/213 (1,4 %)	2/208 (1,0 %)	1,47 [0,24; 8,90] p=0,6725	1,47 [0,25; 8,68] p=0,6741	0,40 % [-1,60 %; 2,50 %] p=0,6714
Asien-Pazifik	5/48 (10,4 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40 % [1,80 %; 19,10 %] p=0,0182
Amerika	2/67 (3,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00 % [-1,10 %; 7,10 %] p=0,1511
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen - Verwirrtheitszustand					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	18/334 (5,4 %)	1/336 (0,3 %)	19,27 [2,54; 146,08] p<0,0001	18,31 [2,42; 138,32] p=0,0048	5,10 % [2,60 %; 7,60 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/110 (5,5 %)	0/116 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50 % [1,20 %; 9,70 %] p=0,0118
Weiblich	12/224 (5,4 %)	1/220 (0,5 %)	12,40 [1,60; 96,17] p=0,0022	11,79 [1,55; 89,87] p=0,0173	4,90 % [1,80 %; 8,00 %] p=0,0018
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	17/315 (5,4 %)	1/318 (0,3 %)	18,08 [2,39; 136,73] p=0,0001	17,16 [2,30; 128,18] p=0,0056	5,10 % [2,50 %; 7,70 %] p=0,0001
65-74 Jahre	1/19 (5,3 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30 % [-4,80 %; 15,30 %] p=0,3042

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	11/203 (5,4 %)	1/208 (0,5 %)	11,86 [1,52; 92,72] p=0,0030	11,27 [1,47; 86,50] p=0,0198	4,90 % [1,70 %; 8,20 %] p=0,0029
≥3	7/131 (5,3 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30 % [1,50 %; 9,20 %] p=0,0065
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	8/243 (3,3 %)	1/246 (0,4 %)	8,34 [1,03; 67,20] p=0,0177	8,10 [1,02; 64,26] p=0,0478	2,90 % [0,50 %; 5,30 %] p=0,0175
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	10/91 (11,0 %)	0/90 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,00 % [4,60 %; 17,40 %] p=0,0008
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	10/160 (6,3 %)	1/149 (0,7 %)	9,87 [1,25; 78,05] p=0,0083	9,31 [1,21; 71,87] p=0,0323	5,60 % [1,60 %; 9,60 %] p=0,0059
SSRI	8/174 (4,6 %)	0/187 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,60 % [1,50 %; 7,70 %] p=0,0038
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	17/213 (8,0 %)	0/208 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,00 % [4,30 %; 11,60 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10 % [-2,00 %; 6,10 %] p=0,3122
Amerika	0/67 (0,0 %)	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,3141
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen - Derealisation					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	14/334 (4,2 %)	1/336 (0,3 %)	14,62 [1,91; 112,00] p=0,0007	13,85 [1,86; 103,07] p=0,0103	3,90 % [1,70 %; 6,10 %] p=0,0006

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	14/315 (4,4 %)	1/318 (0,3 %)	14,74 [1,93; 112,81] p=0,0006	14,13 [1,87; 106,84] p=0,0103	4,10 % [1,80 %; 6,50 %] p=0,0006
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	10/243 (4,1 %)	1/246 (0,4 %)	10,52 [1,34; 82,78] p=0,0057	10,12 [1,31; 78,48] p=0,0267	3,70 % [1,10 %; 6,30 %] p=0,0055
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	4/91 (4,4 %)	0/90 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40 % [0,20 %; 8,60 %] p=0,0408
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	4/160 (2,5 %)	0/149 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,50 % [0,10 %; 4,90 %] p=0,0428
SSRI	10/174 (5,8 %)	1/187 (0,5 %)	11,34 [1,44; 89,55] p=0,0040	10,75 [1,39; 83,09] p=0,0229	5,20 % [1,60 %; 8,80 %] p=0,0047
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	13/213 (6,1 %)	1/208 (0,5 %)	13,46 [1,74; 103,81] p=0,0013	12,69 [1,68; 96,17] p=0,0139	5,60 % [2,30 %; 9,00 %] p=0,0010
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10 % [-2,00 %; 6,10 %] p=0,3122
Amerika	0/67 (0,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen - Dissoziation					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	89/334 (26,7 %)	2/336 (0,6 %)	59,78 [14,72; 242,72] p<0,0001	45,32 [11,14; 184,29] p<0,0001	26,10 % [21,20 %; 30,90 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Männlich	25/110 (22,7 %)	1/116 (0,9 %)	33,82 [4,49; 254,55] p<0,0001	26,36 [3,63; 191,27] p=0,0012	21,90 % [13,90 %; 29,90 %] p<0,0001
Weiblich	64/224 (28,6 %)	1/220 (0,5 %)	87,60 [12,03; 638,10] p<0,0001	62,86 [8,80; 449,12] p<0,0001	28,10 % [22,10 %; 34,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	84/315 (26,7 %)	2/318 (0,6 %)	57,45 [13,99; 235,93] p<0,0001	42,40 [10,52; 170,85] p<0,0001	26,00 % [21,10 %; 31,00 %] p<0,0001
65-74 Jahre	5/19 (26,3 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,30 % [6,50 %; 46,10 %] p=0,0092
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	48/203 (23,7 %)	2/208 (1,0 %)	31,90 [7,63; 133,25] p<0,0001	24,59 [6,06; 99,84] p<0,0001	22,70 % [16,70 %; 28,70 %] p<0,0001
≥3	41/131 (31,3 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,30 % [23,40 %; 39,20 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	66/243 (27,2 %)	1/246 (0,4 %)	91,36 [12,56; 664,45] p<0,0001	66,81 [9,35; 477,57] p<0,0001	26,80 % [21,10 %; 32,40 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	23/91 (25,3 %)	1/90 (1,1 %)	30,10 [3,97; 228,49] p<0,0001	22,75 [3,14; 164,88] p=0,0020	24,20 % [15,00 %; 33,40 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	43/160 (26,9 %)	1/149 (0,7 %)	54,39 [7,38; 400,87] p<0,0001	40,04 [5,58; 287,15] p=0,0002	26,20 % [19,20 %; 33,20 %] p<0,0001
SSRI	46/174 (26,4 %)	1/187 (0,5 %)	66,84 [9,10; 490,91] p<0,0001	49,44 [6,89; 354,63] p=0,0001	25,90 % [19,30 %; 32,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	48/213 (22,5 %)	1/208 (0,5 %)	60,22 [8,22; 440,89] p<0,0001	46,87 [6,53; 336,46] p=0,0001	22,10 % [16,40 %; 27,70 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Asien-Pazifik	15/48 (31,3 %)	1/43 (2,3 %)	19,09 [2,40; 152,04] p=0,0003	13,44 [1,85; 97,52] p=0,0102	28,90 % [15,10 %; 42,80 %] p<0,0001
Amerika	26/67 (38,8 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,80 % [27,10 %; 50,50 %] p<0,0001
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	35/334 (10,5 %)	5/336 (1,5 %)	7,82 [3,00; 20,37] p<0,0001	7,06 [2,80; 17,83] p<0,0001	9,00 % [5,50 %; 12,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	9/110 (8,2 %)	0/116 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,20 % [3,10 %; 13,30 %] p=0,0017
Weiblich	26/224 (11,6 %)	5/220 (2,3 %)	5,65 [2,13; 14,99] p=0,0001	5,11 [2,00; 13,06] p=0,0007	9,30 % [4,70 %; 14,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	33/315 (10,5 %)	4/318 (1,3 %)	9,19 [3,21; 26,25] p<0,0001	8,33 [2,99; 23,23] p<0,0001	9,20 % [5,60 %; 12,80 %] p<0,0001
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	1/18 (5,6 %)	2,00 [0,17; 24,19] p=0,5850	1,90 [0,19; 19,13] p=0,5880	5,00 % [-12,40 %; 22,40 %] p=0,5753
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	20/203 (9,9 %)	3/208 (1,4 %)	7,47 [2,18; 25,54] p=0,0002	6,83 [2,06; 22,63] p=0,0017	8,40 % [4,00 %; 12,80 %] p=0,0002
≥3	15/131 (11,5 %)	2/128 (1,6 %)	8,15 [1,82; 36,39] p=0,0013	7,33 [1,71; 31,40] p=0,0073	9,90 % [4,00 %; 15,70 %] p=0,0009
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	23/243 (9,5 %)	3/246 (1,2 %)	8,47 [2,51; 28,59] p<0,0001	7,76 [2,36; 25,51] p=0,0007	8,20 % [4,30 %; 12,20 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	12/91 (13,2 %)	2/90 (2,2 %)	6,68 [1,45; 30,79] p=0,0059	5,93 [1,37; 25,77] p=0,0175	11,00 % [3,40 %; 18,60 %] p=0,0046
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	16/160 (10,0 %)	2/149 (1,3 %)	8,17 [1,84; 36,16] p=0,0012	7,45 [1,74; 31,85] p=0,0067	8,70 % [3,70 %; 13,70 %] p=0,0007
SSRI	19/174 (10,9 %)	3/187 (1,6 %)	7,52 [2,18; 25,88] p=0,0002	6,81 [2,05; 22,60] p=0,0017	9,30 % [4,30 %; 14,30 %] p=0,0002
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	29/213 (13,6 %)	2/208 (1,0 %)	16,23 [3,82; 68,97] p<0,0001	14,16 [3,42; 58,59] p=0,0003	12,70 % [7,90 %; 17,40 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	6/48 (12,5 %)	2/43 (4,7 %)	2,93 [0,56; 15,36] p=0,1893	2,69 [0,57; 12,62] p=0,2102	7,80 % [-3,40 %; 19,10 %] p=0,1725
Amerika	0/67 (0,0 %)	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,3141
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinalgia					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	13/334 (3,9 %)	1/336 (0,3 %)	13,26 [1,76; 99,92] p=0,0011	12,96 [1,74; 96,60] p=0,0124	3,60 % [1,50 %; 5,80 %] p=0,0011
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	3/110 (2,7 %)	0/116 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70 % [-0,30 %; 5,80 %] p=0,0791
Weiblich	10/224 (4,5 %)	1/220 (0,5 %)	10,23 [1,30; 80,63] p=0,0066	9,82 [1,27; 76,08] p=0,0287	4,00 % [1,20 %; 6,90 %] p=0,0058
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	13/315 (4,1 %)	1/318 (0,3 %)	13,65 [1,77; 104,95] p=0,0011	13,12 [1,73; 99,72] p=0,0128	3,80 % [1,50 %; 6,10 %] p=0,0011
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	10/203 (4,9 %)	0/208 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90 % [1,90 %; 7,90 %] p=0,0012
≥3	3/131 (2,3 %)	1/128 (0,8 %)	2,98 [0,31; 29,00] p=0,3258	2,93 [0,31; 27,81] p=0,3489	1,50 % [-1,50 %; 4,50 %] p=0,3212
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	13/213 (6,1 %)	0/208 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,10 % [2,90 %; 9,30 %] p=0,0002
Asien-Pazifik	0/48 (0,0 %)	1/43 (2,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,30 % [-6,80 %; 2,20 %] p=0,3116
Amerika	0/67 (0,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	15/334 (4,5 %)	5/336 (1,5 %)	3,15 [1,13; 8,78] p=0,0217	3,06 [1,11; 8,37] p=0,0299	3,00 % [0,50 %; 5,60 %] p=0,0212
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	5/110 (4,6 %)	2/116 (1,7 %)	2,71 [0,52; 14,29] p=0,2221	2,64 [0,52; 13,31] p=0,2405	2,80 % [-1,70 %; 7,40 %] p=0,2249
Weiblich	10/224 (4,5 %)	3/220 (1,4 %)	3,38 [0,92; 12,45] p=0,0529	3,27 [0,91; 11,74] p=0,0687	3,10 % [0,00 %; 6,20 %] p=0,0506
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	15/315 (4,8 %)	5/318 (1,6 %)	3,13 [1,12; 8,72] p=0,0219	3,03 [1,11; 8,23] p=0,0299	3,20 % [0,50 %; 5,90 %] p=0,0216
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
2	8/203 (3,9 %)	5/208 (2,4 %)	1,67 [0,54; 5,18] p=0,3740	1,64 [0,55; 4,93] p=0,3786	1,50 % [-1,90 %; 4,90 %] p=0,3743
≥3	7/131 (5,3 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30 % [1,50 %; 9,20 %] p=0,0065
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	11/243 (4,5 %)	3/246 (1,2 %)	3,84 [1,06; 13,94] p=0,0285	3,71 [1,05; 13,14] p=0,0420	3,30 % [0,40 %; 6,30 %] p=0,0281
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	4/91 (4,4 %)	2/90 (2,2 %)	2,02 [0,36; 11,33] p=0,4154	1,98 [0,37; 10,53] p=0,4240	2,20 % [-3,00 %; 7,40 %] p=0,4125
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	6/160 (3,8 %)	2/149 (1,3 %)	2,86 [0,57; 14,41] p=0,1837	2,79 [0,57; 13,63] p=0,2038	2,40 % [-1,10 %; 5,90 %] p=0,1745
SSRI	9/174 (5,2 %)	3/187 (1,6 %)	3,35 [0,89; 12,57] p=0,0592	3,22 [0,89; 11,71] p=0,0753	3,60 % [-0,20 %; 7,30 %] p=0,0623
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	12/213 (5,6 %)	3/208 (1,4 %)	4,08 [1,13; 14,67] p=0,0205	3,91 [1,12; 13,64] p=0,0327	4,20 % [0,70 %; 7,70 %] p=0,0187
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	2/43 (4,7 %)	0,44 [0,04; 4,99] p=0,4958	0,45 [0,04; 4,77] p=0,5056	-2,60 % [-10,00 %; 4,90 %] p=0,5010
Amerika	2/67 (3,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00 % [-1,10 %; 7,10 %] p=0,1511

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	67/334 (20,1 %)	5/336 (1,5 %)	17,17 [6,79; 43,46] p<0,0001	13,61 [5,55; 33,36] p<0,0001	18,60 % [14,20 %; 23,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	25/110 (22,7 %)	2/116 (1,7 %)	16,77 [3,87; 72,72] p<0,0001	13,18 [3,20; 54,34] p=0,0004	21,00 % [12,80 %; 29,20 %] p<0,0001
Weiblich	42/224 (18,8 %)	3/220 (1,4 %)	16,69 [5,09; 54,75] p<0,0001	13,75 [4,33; 43,70] p<0,0001	17,40 % [12,10 %; 22,70 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	65/315 (20,6 %)	5/318 (1,6 %)	16,28 [6,46; 41,03] p<0,0001	13,12 [5,36; 32,16] p<0,0001	19,10 % [14,40 %; 23,70 %] p<0,0001
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	47/203 (23,2 %)	4/208 (1,9 %)	15,37 [5,42; 43,55] p<0,0001	12,04 [4,42; 32,80] p<0,0001	21,20 % [15,10 %; 27,30 %] p<0,0001
≥3	20/131 (15,3 %)	1/128 (0,8 %)	22,88 [3,02; 173,27] p<0,0001	19,54 [2,66; 143,47] p=0,0035	14,50 % [8,10 %; 20,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	48/243 (19,8 %)	2/246 (0,8 %)	30,03 [7,21; 125,11] p<0,0001	24,30 [5,97; 98,86] p<0,0001	18,90 % [13,80 %; 24,10 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	19/91 (20,9 %)	3/90 (3,3 %)	7,65 [2,18; 26,90] p=0,0003	6,26 [1,92; 20,43] p=0,0024	17,50 % [8,40 %; 26,70 %] p=0,0002
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	28/160 (17,5 %)	3/149 (2,0 %)	10,32 [3,07; 34,75] p<0,0001	8,69 [2,70; 27,99] p=0,0003	15,50 % [9,20 %; 21,80 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	39/174 (22,4 %)	2/187 (1,1 %)	26,72 [6,34; 112,58] p<0,0001	20,96 [5,14; 85,49] p<0,0001	21,30 % [15,00 %; 27,70 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	64/213 (30,1 %)	3/208 (1,4 %)	29,35 [9,05; 95,22] p<0,0001	20,83 [6,65; 65,26] p<0,0001	28,60 % [22,20 %; 35,00 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	2/48 (4,2 %)	2/43 (4,7 %)	0,89 [0,12; 6,62] p=0,9109	0,90 [0,13; 6,09] p=0,9104	-0,50 % [-8,90 %; 8,00 %] p=0,9106
Amerika	1/67 (1,5 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50 % [-1,40 %; 4,40 %] p=0,3137
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths - Vertigo					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	63/334 (18,9 %)	3/336 (0,9 %)	27,39 [8,38; 89,56] p<0,0001	21,45 [6,78; 67,88] p<0,0001	18,00 % [13,70 %; 22,30 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	23/110 (20,9 %)	1/116 (0,9 %)	30,40 [4,03; 229,50] p<0,0001	24,25 [3,33; 176,56] p=0,0016	20,00 % [12,30 %; 27,80 %] p<0,0001
Weiblich	40/224 (17,9 %)	2/220 (0,9 %)	23,70 [5,65; 99,38] p<0,0001	19,64 [4,81; 80,29] p<0,0001	16,90 % [11,80 %; 22,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	61/315 (19,4 %)	3/318 (0,9 %)	25,22 [7,82; 81,31] p<0,0001	20,53 [6,51; 64,73] p<0,0001	18,40 % [13,90 %; 22,90 %] p<0,0001
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	45/203 (22,2 %)	3/208 (1,4 %)	19,46 [5,94; 63,78] p<0,0001	15,37 [4,85; 48,67] p<0,0001	20,70 % [14,80 %; 26,70 %] p<0,0001
≥3	18/131 (13,7 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,70 % [7,80 %; 19,60 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	45/243 (18,5 %)	1/246 (0,4 %)	55,68 [7,61; 407,53] p<0,0001	45,56 [6,33; 327,87] p=0,0001	18,10 % [13,20 %; 23,10 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	18/91 (19,8 %)	2/90 (2,2 %)	10,85 [2,44; 48,31] p=0,0002	8,90 [2,13; 37,25] p=0,0028	17,60 % [8,80 %; 26,30 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	28/160 (17,5 %)	1/149 (0,7 %)	31,39 [4,21; 233,93] p<0,0001	26,08 [3,59; 189,26] p=0,0013	16,80 % [10,80 %; 22,90 %] p<0,0001
SSRI	35/174 (20,1 %)	2/187 (1,1 %)	23,29 [5,51; 98,49] p<0,0001	18,81 [4,59; 77,03] p<0,0001	19,00 % [12,90 %; 25,20 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	60/213 (28,2 %)	3/208 (1,4 %)	26,80 [8,25; 87,06] p<0,0001	19,53 [6,22; 61,29] p<0,0001	26,70 % [20,50 %; 33,00 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	2/48 (4,2 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20 % [-1,50 %; 9,80 %] p=0,1486
Amerika	1/67 (1,5 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,50 % [-1,40 %; 4,40 %] p=0,3137
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	32/334 (9,6 %)	5/336 (1,5 %)	6,98 [2,69; 18,10] p<0,0001	6,42 [2,53; 16,33] p<0,0001	8,10 % [4,70 %; 11,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	5/110 (4,6 %)	1/116 (0,9 %)	5,48 [0,63; 47,64] p=0,0858	5,27 [0,63; 44,42] p=0,1263	3,70 % [-0,60 %; 7,90 %] p=0,0887
Weiblich	27/224 (12,1 %)	4/220 (1,8 %)	7,40 [2,54; 21,53] p<0,0001	6,63 [2,36; 18,63] p=0,0003	10,20 % [5,60 %; 14,90 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	29/315 (9,2 %)	5/318 (1,6 %)	6,35 [2,42; 16,62] p<0,0001	5,86 [2,30; 14,93] p=0,0002	7,60 % [4,20 %; 11,10 %] p<0,0001
65-74 Jahre	3/19 (15,8 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,80 % [-0,60 %; 32,20 %] p=0,0591
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	20/203 (9,9 %)	3/208 (1,4 %)	7,47 [2,18; 25,54] p=0,0002	6,83 [2,06; 22,63] p=0,0017	8,40 % [4,00 %; 12,80 %] p=0,0002
≥3	12/131 (9,2 %)	2/128 (1,6 %)	6,35 [1,39; 28,98] p=0,0070	5,86 [1,34; 25,68] p=0,0189	7,60 % [2,20 %; 13,00 %] p=0,0057
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	27/243 (11,1 %)	4/246 (1,6 %)	7,56 [2,60; 21,96] p<0,0001	6,83 [2,43; 19,24] p=0,0003	9,50 % [5,20 %; 13,70 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	5/91 (5,5 %)	1/90 (1,1 %)	5,17 [0,59; 45,20] p=0,1005	4,95 [0,59; 41,49] p=0,1408	4,40 % [-0,80 %; 9,50 %] p=0,0958
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	14/160 (8,8 %)	4/149 (2,7 %)	3,48 [1,12; 10,81] p=0,0231	3,26 [1,10; 9,68] p=0,0334	6,10 % [1,00 %; 11,20 %] p=0,0195
SSRI	18/174 (10,3 %)	1/187 (0,5 %)	21,46 [2,83; 162,58] p<0,0001	19,34 [2,61; 143,38] p=0,0037	9,80 % [5,20 %; 14,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	27/213 (12,7 %)	3/208 (1,4 %)	9,92 [2,96; 33,24] p<0,0001	8,79 [2,71; 28,53] p=0,0003	11,20 % [6,50 %; 16,00 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	4/48 (8,3 %)	1/43 (2,3 %)	3,82 [0,41; 35,57] p=0,2118	3,58 [0,42; 30,83] p=0,2451	6,00 % [-3,00 %; 15,00 %] p=0,1919
Amerika	1/67 (1,5 %)	1/76 (1,3 %)	1,14 [0,07; 18,53] p=0,9287	1,13 [0,07; 17,78] p=0,9285	0,20 % [-3,70 %; 4,00 %] p=0,9287

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen - Sehen verschwommen					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	21/334 (6,3 %)	3/336 (0,9 %)	7,45 [2,20; 25,20] p=0,0002	7,06 [2,12; 23,50] p=0,0015	5,40 % [2,60 %; 8,20 %] p=0,0002
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	4/110 (3,6 %)	1/116 (0,9 %)	4,34 [0,48; 39,45] p=0,1573	4,22 [0,48; 37,16] p=0,1947	2,80 % [-1,10 %; 6,70 %] p=0,1613
Weiblich	17/224 (7,6 %)	2/220 (0,9 %)	8,95 [2,04; 39,22] p=0,0005	8,35 [1,95; 35,71] p=0,0042	6,70 % [3,00 %; 10,40 %] p=0,0004
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	19/315 (6,0 %)	3/318 (0,9 %)	6,74 [1,97; 23,01] p=0,0005	6,39 [1,91; 21,39] p=0,0026	5,10 % [2,30 %; 7,90 %] p=0,0004
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	15/203 (7,4 %)	2/208 (1,0 %)	8,22 [1,85; 36,41] p=0,0011	7,68 [1,78; 33,18] p=0,0063	6,40 % [2,60 %; 10,30 %] p=0,0010
≥3	6/131 (4,6 %)	1/128 (0,8 %)	6,10 [0,72; 51,37] p=0,0599	5,86 [0,72; 48,02] p=0,0993	3,80 % [-0,10 %; 7,70 %] p=0,0557
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	18/243 (7,4 %)	2/246 (0,8 %)	9,76 [2,24; 42,54] p=0,0002	9,11 [2,14; 38,84] p=0,0028	6,60 % [3,10 %; 10,10 %] p=0,0002
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	3/91 (3,3 %)	1/90 (1,1 %)	3,03 [0,31; 29,73] p=0,3186	2,97 [0,31; 27,99] p=0,3422	2,20 % [-2,10 %; 6,40 %] p=0,3146
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	8/160 (5,0 %)	2/149 (1,3 %)	3,87 [0,81; 18,52] p=0,0699	3,73 [0,80; 17,26] p=0,0928	3,70 % [-0,20 %; 7,50 %] p=0,0626

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	13/174 (7,5 %)	1/187 (0,5 %)	15,02 [1,94; 116,07] p=0,0007	13,97 [1,85; 105,68] p=0,0106	6,90 % [2,90 %; 11,00 %] p=0,0008
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	18/213 (8,5 %)	2/208 (1,0 %)	9,51 [2,18; 41,51] p=0,0003	8,79 [2,06; 37,41] p=0,0033	7,50 % [3,50 %; 11,50 %] p=0,0002
Asien-Pazifik	2/48 (4,2 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20 % [-1,50 %; 9,80 %] p=0,1486
Amerika	1/67 (1,5 %)	1/76 (1,3 %)	1,14 [0,07; 18,53] p=0,9287	1,13 [0,07; 17,78] p=0,9285	0,20 % [-3,70 %; 4,00 %] p=0,9287
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	141/334 (42,2 %)	68/336 (20,2 %)	2,86 [2,03; 4,03] p<0,0001	2,08 [1,62; 2,66] p<0,0001	21,90 % [15,00 %; 28,70 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	37/110 (33,6 %)	22/116 (19,0 %)	2,17 [1,18; 3,98] p=0,0123	1,77 [1,12; 2,81] p=0,0143	14,70 % [3,30 %; 26,00 %] p=0,0113
Weiblich	104/224 (46,4 %)	46/220 (20,9 %)	3,28 [2,16; 4,98] p<0,0001	2,22 [1,66; 2,98] p<0,0001	25,50 % [17,10 %; 34,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	135/315 (42,9 %)	62/318 (19,5 %)	3,10 [2,17; 4,42] p<0,0001	2,20 [1,70; 2,84] p<0,0001	23,40 % [16,40 %; 30,30 %] p<0,0001
65-74 Jahre	6/19 (31,6 %)	6/18 (33,3 %)	0,92 [0,23; 3,66] p=0,9105	0,95 [0,37; 2,40] p=0,9093	-1,80 % [-31,90 %; 28,40 %] p=0,9093
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	75/203 (36,9 %)	42/208 (20,2 %)	2,32 [1,49; 3,60] p=0,0002	1,83 [1,32; 2,53] p=0,0003	16,80 % [8,20 %; 25,30 %] p=0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
≥3	66/131 (50,4 %)	26/128 (20,3 %)	3,98 [2,30; 6,91] p<0,0001	2,48 [1,69; 3,64] p<0,0001	30,10 % [19,00 %; 41,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	107/243 (44,0 %)	46/246 (18,7 %)	3,42 [2,27; 5,15] p<0,0001	2,35 [1,75; 3,17] p<0,0001	25,30 % [17,40 %; 33,30 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	34/91 (37,4 %)	22/90 (24,4 %)	1,84 [0,97; 3,50] p=0,0608	1,53 [0,97; 2,40] p=0,0647	12,90 % [-0,40 %; 26,20 %] p=0,0575
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	71/160 (44,4 %)	25/149 (16,8 %)	3,96 [2,33; 6,73] p<0,0001	2,65 [1,78; 3,94] p<0,0001	27,60 % [17,80 %; 37,40 %] p<0,0001
SSRI	70/174 (40,2 %)	43/187 (23,0 %)	2,25 [1,43; 3,56] p=0,0004	1,75 [1,27; 2,41] p=0,0006	17,20 % [7,80 %; 26,70 %] p=0,0004
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	83/213 (39,0 %)	40/208 (19,2 %)	2,68 [1,73; 4,17] p<0,0001	2,03 [1,46; 2,81] p<0,0001	19,70 % [11,30 %; 28,20 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	26/48 (54,2 %)	11/43 (25,6 %)	3,44 [1,41; 8,37] p=0,0058	2,12 [1,20; 3,75] p=0,0102	28,60 % [9,40 %; 47,80 %] p=0,0035
Amerika	29/67 (43,3 %)	17/76 (22,4 %)	2,65 [1,28; 5,46] p=0,0078	1,94 [1,17; 3,19] p=0,0097	20,90 % [5,80 %; 36,00 %] p=0,0067
Afrika	3/6 (50,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00 % [10,00 %; 90,00 %] p=0,0143
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Mundtrockenheit					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	3/334 (0,9 %)	22/336 (6,5 %)	0,13 [0,04; 0,43] p=0,0001	0,14 [0,04; 0,45] p=0,0011	-5,70 % [-8,50 %; -2,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	2/110 (1,8 %)	7/116 (6,0 %)	0,29 [0,06; 1,42] p=0,1060	0,30 [0,06; 1,42] p=0,1292	-4,20 % [-9,20 %; 0,80 %] p=0,0985

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Weiblich	1/224 (0,4 %)	15/220 (6,8 %)	0,06 [0,01; 0,47] p=0,0003	0,07 [0,01; 0,49] p=0,0080	-6,40 % [-9,80 %; -2,90 %] p=0,0003
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	3/315 (1,0 %)	21/318 (6,6 %)	0,14 [0,04; 0,46] p=0,0002	0,14 [0,04; 0,48] p=0,0016	-5,70 % [-8,60 %; -2,70 %] p=0,0002
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,60 % [-16,10 %; 5,00 %] p=0,3035
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	0/203 (0,0 %)	13/208 (6,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,30 % [-9,50 %; -3,00 %] p=0,0002
≥3	3/131 (2,3 %)	9/128 (7,0 %)	0,31 [0,08; 1,17] p=0,0701	0,33 [0,09; 1,18] p=0,0868	-4,70 % [-9,90 %; 0,40 %] p=0,0693
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	2/243 (0,8 %)	16/246 (6,5 %)	0,12 [0,03; 0,53] p=0,0009	0,13 [0,03; 0,54] p=0,0055	-5,70 % [-9,00 %; -2,40 %] p=0,0007
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	1/91 (1,1 %)	6/90 (6,7 %)	0,16 [0,02; 1,32] p=0,0527	0,17 [0,02; 1,34] p=0,0920	-5,60 % [-11,10 %; 0,00 %] p=0,0505
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	2/160 (1,3 %)	8/149 (5,4 %)	0,22 [0,05; 1,07] p=0,0412	0,23 [0,05; 1,08] p=0,0624	-4,10 % [-8,10 %; -0,10 %] p=0,0440
SSRI	1/174 (0,6 %)	14/187 (7,5 %)	0,07 [0,01; 0,55] p=0,0010	0,08 [0,01; 0,58] p=0,0127	-6,90 % [-10,80 %; -3,00 %] p=0,0006
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	2/213 (0,9 %)	15/208 (7,2 %)	0,12 [0,03; 0,54] p=0,0011	0,13 [0,03; 0,56] p=0,0063	-6,30 % [-10,00 %; -2,50 %] p=0,0010
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	2/43 (4,7 %)	0,44 [0,04; 4,99] p=0,4958	0,45 [0,04; 4,77] p=0,5056	-2,60 % [-10,00 %; 4,90 %] p=0,5010

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Amerika	0/67 (0,0 %)	5/76 (6,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,60 % [-12,20 %; -1,00 %] p=0,0207
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Übelkeit					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	98/334 (29,3 %)	12/336 (3,6 %)	10,97 [5,90; 20,42] p<0,0001	8,17 [4,58; 14,58] p<0,0001	25,70 % [20,50 %; 31,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	23/110 (20,9 %)	5/116 (4,3 %)	5,87 [2,14; 16,07] p=0,0002	4,85 [1,91; 12,31] p=0,0009	16,60 % [8,10 %; 25,00 %] p=0,0001
Weiblich	75/224 (33,5 %)	7/220 (3,2 %)	15,32 [6,87; 34,17] p<0,0001	10,52 [4,96; 22,32] p<0,0001	30,30 % [23,70 %; 36,90 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	95/315 (30,2 %)	10/318 (3,1 %)	13,30 [6,78; 26,10] p<0,0001	9,59 [5,09; 18,06] p<0,0001	27,00 % [21,60 %; 32,40 %] p<0,0001
65-74 Jahre	3/19 (15,8 %)	2/18 (11,1 %)	1,50 [0,22; 10,22] p=0,6815	1,42 [0,27; 7,54] p=0,6799	4,70 % [-17,20 %; 26,60 %] p=0,6754
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	56/203 (27,6 %)	6/208 (2,9 %)	12,82 [5,38; 30,56] p<0,0001	9,56 [4,21; 21,70] p<0,0001	24,70 % [18,10 %; 31,30 %] p<0,0001
≥3	42/131 (32,1 %)	6/128 (4,7 %)	9,60 [3,91; 23,55] p<0,0001	6,84 [3,01; 15,53] p<0,0001	27,40 % [18,60 %; 36,20 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	74/243 (30,5 %)	7/246 (2,9 %)	14,95 [6,72; 33,26] p<0,0001	10,70 [5,03; 22,76] p<0,0001	27,60 % [21,50 %; 33,80 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	24/91 (26,4 %)	5/90 (5,6 %)	6,09 [2,21; 16,81] p=0,0001	4,75 [1,90; 11,89] p=0,0009	20,80 % [10,60 %; 31,00 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	46/160 (28,8 %)	3/149 (2,0 %)	19,64 [5,95; 64,76] p<0,0001	14,28 [4,54; 44,93] p<0,0001	26,70 % [19,40 %; 34,10 %] p<0,0001
SSRI	52/174 (29,9 %)	9/187 (4,8 %)	8,43 [4,00; 17,74] p<0,0001	6,21 [3,16; 12,22] p<0,0001	25,10 % [17,60 %; 32,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	57/213 (26,8 %)	5/208 (2,4 %)	14,84 [5,81; 37,89] p<0,0001	11,13 [4,55; 27,22] p<0,0001	24,40 % [18,10 %; 30,70 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	17/48 (35,4 %)	3/43 (7,0 %)	7,31 [1,97; 27,21] p=0,0011	5,08 [1,60; 16,13] p=0,0059	28,40 % [12,90 %; 44,00 %] p=0,0003
Amerika	21/67 (31,3 %)	4/76 (5,3 %)	8,22 [2,65; 25,48] p<0,0001	5,96 [2,15; 16,48] p=0,0006	26,10 % [13,90 %; 38,30 %] p<0,0001
Afrika	3/6 (50,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00 % [10,00 %; 90,00 %] p=0,0143
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erbrechen					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	36/334 (10,8 %)	5/336 (1,5 %)	7,82 [3,04; 20,08] p<0,0001	7,14 [2,84; 17,93] p<0,0001	9,20 % [5,70 %; 12,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	9/91 (9,9 %)	1/90 (1,1 %)	9,77 [1,21; 78,79] p=0,0099	8,90 [1,15; 68,82] p=0,0362	8,80 % [2,30 %; 15,30 %] p=0,0082
Weiblich	27/243 (11,1 %)	4/246 (1,6 %)	7,56 [2,60; 21,96] p<0,0001	6,83 [2,43; 19,24] p=0,0003	9,50 % [5,20 %; 13,70 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	36/315 (11,4 %)	4/318 (1,3 %)	10,13 [3,56; 28,82] p<0,0001	9,09 [3,27; 25,23] p<0,0001	10,20 % [6,40 %; 13,90 %] p<0,0001
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,60 % [-16,10 %; 5,00 %] p=0,3035
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
2	14/203 (6,9 %)	3/208 (1,4 %)	5,06 [1,43; 17,89] p=0,0056	4,78 [1,40; 16,39] p=0,0128	5,50 % [1,60 %; 9,30 %] p=0,0054
≥3	22/131 (16,8 %)	2/128 (1,6 %)	12,72 [2,92; 55,31] p<0,0001	10,75 [2,58; 44,77] p=0,0011	15,20 % [8,50 %; 22,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	27/243 (11,1 %)	4/246 (1,6 %)	7,56 [2,60; 21,96] p<0,0001	6,83 [2,43; 19,24] p=0,0003	9,50 % [5,20 %; 13,70 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	9/91 (9,9 %)	1/90 (1,1 %)	9,77 [1,21; 78,79] p=0,0099	8,90 [1,15; 68,82] p=0,0362	8,80 % [2,30 %; 15,30 %] p=0,0082
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	14/160 (8,8 %)	1/149 (0,7 %)	14,19 [1,84; 109,32] p=0,0010	13,04 [1,74; 97,93] p=0,0126	8,10 % [3,50 %; 12,60 %] p=0,0005
SSRI	22/174 (12,6 %)	4/187 (2,1 %)	6,62 [2,23; 19,63] p=0,0001	5,91 [2,08; 16,81] p=0,0009	10,50 % [5,10 %; 15,90 %] p=0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	17/213 (8,0 %)	1/208 (0,5 %)	17,95 [2,37; 136,19] p=0,0001	16,60 [2,23; 123,62] p=0,0061	7,50 % [3,70 %; 11,30 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	7/48 (14,6 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,60 % [4,60 %; 24,60 %] p=0,0042
Amerika	12/67 (17,9 %)	4/76 (5,3 %)	3,93 [1,20; 12,84] p=0,0170	3,40 [1,15; 10,05] p=0,0266	12,60 % [2,20 %; 23,10 %] p=0,0178
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Asthenie					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	13/334 (3,9 %)	1/336 (0,3 %)	13,88 [1,80; 107,22] p=0,0011	13,28 [1,73; 101,81] p=0,0128	3,60 % [1,50 %; 5,80 %] p=0,0010
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Männlich	2/110 (1,8 %)	1/116 (0,9 %)	2,13 [0,19; 23,82] p=0,5311	2,11 [0,19; 22,93] p=0,5399	1,00 % [-2,10 %; 4,00 %] p=0,5337
Weiblich	11/224 (4,9 %)	0/220 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90 % [2,10 %; 7,70 %] p=0,0007
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	11/315 (3,5 %)	1/318 (0,3 %)	11,47 [1,47; 89,38] p=0,0034	11,10 [1,44; 85,50] p=0,0208	3,20 % [1,10 %; 5,30 %] p=0,0033
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	10/203 (4,9 %)	1/208 (0,5 %)	10,72 [1,36; 84,57] p=0,0053	10,25 [1,32; 79,31] p=0,0258	4,40 % [1,30 %; 7,60 %] p=0,0053
≥3	3/131 (2,3 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,30 % [-0,30 %; 4,90 %] p=0,0797
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	5/243 (2,1 %)	1/246 (0,4 %)	5,15 [0,60; 44,38] p=0,0976	5,06 [0,60; 43,01] p=0,1374	1,70 % [-0,30 %; 3,60 %] p=0,0977
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	8/91 (8,8 %)	0/90 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,80 % [3,00 %; 14,60 %] p=0,0031
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Ermüdung					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	19/334 (5,7 %)	34/336 (10,1 %)	0,54 [0,30; 0,96] p=0,0345	0,56 [0,33; 0,97] p=0,0379	-4,40 % [-8,50 %; -0,30 %] p=0,0337
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/110 (5,5 %)	16/116 (13,8 %)	0,36 [0,14; 0,96] p=0,0349	0,40 [0,16; 0,97] p=0,0436	-8,30 % [-15,90 %; -0,80 %] p=0,0310
Weiblich	13/224 (5,8 %)	18/220 (8,2 %)	0,69 [0,33; 1,45] p=0,3261	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3284	-2,40 % [-7,10 %; 2,40 %] p=0,3257

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	18/315 (5,7 %)	34/318 (10,7 %)	0,51 [0,28; 0,92] p=0,0227	0,53 [0,31; 0,93] p=0,0255	-5,00 % [-9,20 %; -0,70 %] p=0,0219
65-74 Jahre	1/19 (5,3 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30 % [-4,80 %; 15,30 %] p=0,3042
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	8/203 (3,9 %)	23/208 (11,1 %)	0,33 [0,14; 0,76] p=0,0064	0,36 [0,16; 0,78] p=0,0096	-7,10 % [-12,10 %; -2,10 %] p=0,0056
≥3	11/131 (8,4 %)	11/128 (8,6 %)	0,97 [0,41; 2,34] p=0,9548	0,98 [0,44; 2,17] p=0,9547	-0,20 % [-7,00 %; 6,60 %] p=0,9547
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	17/243 (7,0 %)	27/246 (11,0 %)	0,61 [0,32; 1,15] p=0,1245	0,64 [0,36; 1,14] p=0,1283	-4,00 % [-9,00 %; 1,10 %] p=0,1227
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	2/91 (2,2 %)	7/90 (7,8 %)	0,27 [0,05; 1,32] p=0,0851	0,28 [0,06; 1,32] p=0,1087	-5,60 % [-11,90 %; 0,70 %] p=0,0826
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	10/160 (6,3 %)	15/149 (10,1 %)	0,60 [0,26; 1,37] p=0,2196	0,62 [0,29; 1,34] p=0,2240	-3,80 % [-9,90 %; 2,30 %] p=0,2213
SSRI	9/174 (5,2 %)	19/187 (10,2 %)	0,48 [0,21; 1,10] p=0,0771	0,51 [0,24; 1,09] p=0,0840	-5,00 % [-10,40 %; 0,50 %] p=0,0722
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	14/213 (6,6 %)	31/208 (14,9 %)	0,40 [0,21; 0,78] p=0,0057	0,44 [0,24; 0,81] p=0,0076	-8,30 % [-14,20 %; -2,50 %] p=0,0054
Asien-Pazifik	2/48 (4,2 %)	2/43 (4,7 %)	0,89 [0,12; 6,62] p=0,9109	0,90 [0,13; 6,09] p=0,9104	-0,50 % [-8,90 %; 8,00 %] p=0,9106
Amerika	3/67 (4,5 %)	1/76 (1,3 %)	3,52 [0,36; 34,63] p=0,2542	3,40 [0,36; 31,94] p=0,2837	3,20 % [-2,40 %; 8,70 %] p=0,2664

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen - Blutdruck erhöht					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	28/334 (8,4 %)	4/336 (1,2 %)	7,50 [2,61; 21,50] p<0,0001	7,02 [2,48; 19,82] p=0,0002	7,20 % [4,00 %; 10,40 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	13/110 (11,8 %)	3/116 (2,6 %)	5,05 [1,40; 18,24] p=0,0070	4,57 [1,34; 15,60] p=0,0153	9,20 % [2,50 %; 15,90 %] p=0,0068
Weiblich	15/224 (6,7 %)	1/220 (0,5 %)	15,72 [2,06; 120,05] p=0,0004	14,73 [1,96; 110,58] p=0,0089	6,20 % [2,80 %; 9,60 %] p=0,0003
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	24/315 (7,6 %)	4/318 (1,3 %)	6,47 [2,22; 18,88] p=0,0001	6,06 [2,13; 17,26] p=0,0007	6,40 % [3,20 %; 9,50 %] p<0,0001
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,10 % [2,70 %; 39,40 %] p=0,0244
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	19/203 (9,4 %)	2/208 (1,0 %)	10,64 [2,44; 46,28] p=0,0001	9,73 [2,30; 41,25] p=0,0020	8,40 % [4,20 %; 12,60 %] p<0,0001
≥3	9/131 (6,9 %)	2/128 (1,6 %)	4,65 [0,98; 21,95] p=0,0345	4,40 [0,97; 19,96] p=0,0550	5,30 % [0,50 %; 10,10 %] p=0,0314
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	20/243 (8,2 %)	2/246 (0,8 %)	10,94 [2,53; 47,34] p<0,0001	10,12 [2,39; 42,84] p=0,0017	7,40 % [3,80 %; 11,10 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	8/91 (8,8 %)	2/90 (2,2 %)	4,24 [0,88; 20,55] p=0,0538	3,96 [0,86; 18,12] p=0,0765	6,60 % [0,00 %; 13,10 %] p=0,0499
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	13/160 (8,1 %)	1/149 (0,7 %)	13,09 [1,69; 101,34] p=0,0017	12,11 [1,60; 91,41] p=0,0156	7,50 % [3,00 %; 11,90 %] p=0,0010

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	15/174 (8,6 %)	3/187 (1,6 %)	5,79 [1,65; 20,35] p=0,0022	5,37 [1,58; 18,24] p=0,0070	7,00 % [2,50 %; 11,60 %] p=0,0025
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	21/213 (9,9 %)	4/208 (1,9 %)	5,58 [1,88; 16,55] p=0,0006	5,13 [1,79; 14,68] p=0,0023	7,90 % [3,50 %; 12,40 %] p=0,0004
Asien-Pazifik	5/48 (10,4 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40 % [1,80 %; 19,10 %] p=0,0182
Amerika	2/67 (3,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00 % [-1,10 %; 7,10 %] p=0,1511
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen - Gewicht erhöht					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	9/334 (2,7 %)	42/336 (12,5 %)	0,19 [0,09; 0,40] p<0,0001	0,21 [0,11; 0,43] p<0,0001	-9,90 % [-13,80 %; -5,90 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	2/110 (1,8 %)	14/116 (12,1 %)	0,14 [0,03; 0,61] p=0,0027	0,15 [0,04; 0,65] p=0,0110	-10,30 % [-16,70 %; -3,80 %] p=0,0018
Weiblich	7/224 (3,1 %)	28/220 (12,7 %)	0,22 [0,09; 0,52] p=0,0002	0,25 [0,11; 0,55] p=0,0006	-9,60 % [-14,60 %; -4,60 %] p=0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	9/315 (2,9 %)	40/318 (12,6 %)	0,20 [0,10; 0,43] p<0,0001	0,23 [0,11; 0,46] p<0,0001	-9,70 % [-13,80 %; -5,60 %] p<0,0001
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-25,60 %; 3,40 %] p=0,1336
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	5/203 (2,5 %)	22/208 (10,6 %)	0,21 [0,08; 0,57] p=0,0009	0,23 [0,09; 0,60] p=0,0027	-8,10 % [-12,80 %; -3,40 %] p=0,0007
≥3	4/131 (3,1 %)	20/128 (15,6 %)	0,17 [0,06; 0,51] p=0,0005	0,20 [0,07; 0,56] p=0,0022	-12,60 % [-19,50 %; -5,60 %] p=0,0004

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	6/243 (2,5 %)	31/246 (12,6 %)	0,18 [0,07; 0,43] p<0,0001	0,20 [0,08; 0,46] p=0,0002	-10,10 % [-14,70 %; -5,50 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	3/91 (3,3 %)	11/90 (12,2 %)	0,24 [0,07; 0,91] p=0,0250	0,27 [0,08; 0,94] p=0,0388	-8,90 % [-16,60 %; -1,20 %] p=0,0230
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	6/160 (3,8 %)	25/149 (16,8 %)	0,19 [0,08; 0,49] p=0,0001	0,22 [0,09; 0,53] p=0,0007	-13,00 % [-19,70 %; -6,30 %] p=0,0001
SSRI	3/174 (1,7 %)	17/187 (9,1 %)	0,17 [0,05; 0,61] p=0,0023	0,19 [0,06; 0,64] p=0,0071	-7,40 % [-11,90 %; -2,80 %] p=0,0015
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	2/213 (0,9 %)	13/208 (6,3 %)	0,14 [0,03; 0,64] p=0,0033	0,15 [0,03; 0,66] p=0,0119	-5,30 % [-8,80 %; -1,80 %] p=0,0032
Asien-Pazifik	3/48 (6,3 %)	14/43 (32,6 %)	0,14 [0,04; 0,52] p=0,0014	0,19 [0,06; 0,62] p=0,0060	-26,30 % [-41,90 %; -10,70 %] p=0,0009
Amerika	3/67 (4,5 %)	14/76 (18,4 %)	0,21 [0,06; 0,76] p=0,0104	0,24 [0,07; 0,81] p=0,0212	-13,90 % [-24,00 %; -3,90 %] p=0,0064
Afrika	1/6 (16,7 %)	1/9 (11,1 %)	1,60 [0,08; 31,77] p=0,7645	1,50 [0,12; 19,64] p=0,7573	5,60 % [-30,60 %; 41,80 %] p=0,7636
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	9/334 (2,7 %)	21/336 (6,3 %)	0,41 [0,19; 0,91] p=0,0246	0,43 [0,20; 0,92] p=0,0296	-3,60 % [-6,70 %; -0,50 %] p=0,0241
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	1/110 (0,9 %)	5/116 (4,3 %)	0,20 [0,02; 1,77] p=0,1127	0,21 [0,03; 1,78] p=0,1523	-3,40 % [-7,50 %; 0,70 %] p=0,1039
Weiblich	8/224 (3,6 %)	16/220 (7,3 %)	0,47 [0,20; 1,13] p=0,0850	0,49 [0,21; 1,12] p=0,0923	-3,70 % [-7,90 %; 0,50 %] p=0,0845

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	9/315 (2,9 %)	19/318 (6,0 %)	0,46 [0,21; 1,04] p=0,0567	0,48 [0,22; 1,04] p=0,0630	-3,10 % [-6,30 %; 0,10 %] p=0,0554
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-25,60 %; 3,40 %] p=0,1336
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	5/203 (2,5 %)	11/208 (5,3 %)	0,45 [0,15; 1,33] p=0,1392	0,47 [0,17; 1,32] p=0,1496	-2,80 % [-6,50 %; 0,90 %] p=0,1360
≥3	4/131 (3,1 %)	10/128 (7,8 %)	0,37 [0,11; 1,22] p=0,0910	0,39 [0,13; 1,21] p=0,1043	-4,80 % [-10,30 %; 0,70 %] p=0,0901
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	6/243 (2,5 %)	15/246 (6,1 %)	0,39 [0,15; 1,02] p=0,0481	0,41 [0,16; 1,03] p=0,0568	-3,60 % [-7,20 %; -0,10 %] p=0,0464
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	3/91 (3,3 %)	6/90 (6,7 %)	0,48 [0,12; 1,97] p=0,2984	0,49 [0,13; 1,92] p=0,3084	-3,40 % [-9,70 %; 3,00 %] p=0,2964
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	4/160 (2,5 %)	8/149 (5,4 %)	0,45 [0,13; 1,53] p=0,1928	0,47 [0,14; 1,51] p=0,2039	-2,90 % [-7,20 %; 1,50 %] p=0,1964
SSRI	5/174 (2,9 %)	13/187 (7,0 %)	0,40 [0,14; 1,14] p=0,0757	0,41 [0,15; 1,14] p=0,0866	-4,10 % [-8,50 %; 0,30 %] p=0,0699
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	3/213 (1,4 %)	11/208 (5,3 %)	0,26 [0,07; 0,93] p=0,0266	0,27 [0,07; 0,94] p=0,0399	-3,90 % [-7,30 %; -0,50 %] p=0,0265
Asien-Pazifik	4/48 (8,3 %)	3/43 (7,0 %)	1,21 [0,26; 5,75] p=0,8095	1,19 [0,28; 5,04] p=0,8088	1,40 % [-9,60 %; 12,30 %] p=0,8075
Amerika	2/67 (3,0 %)	6/76 (7,9 %)	0,36 [0,07; 1,84] p=0,2040	0,38 [0,08; 1,81] p=0,2236	-4,90 % [-12,20 %; 2,40 %] p=0,1877

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Afrika	0/6 (0,0 %)	1/9 (11,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-31,60 %; 9,40 %] p=0,2888
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Appetitsteigerung					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	1/334 (0,3 %)	11/336 (3,3 %)	0,09 [0,01; 0,67] p=0,0034	0,09 [0,01; 0,69] p=0,0207	-3,00 % [-5,00 %; -1,00 %] p=0,0031
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	0/110 (0,0 %)	1/116 (0,9 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90 % [-2,50 %; 0,80 %] p=0,3152
Weiblich	1/224 (0,5 %)	10/220 (4,6 %)	0,09 [0,01; 0,74] p=0,0055	0,10 [0,01; 0,76] p=0,0263	-4,10 % [-7,00 %; -1,20 %] p=0,0054
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	1/315 (0,3 %)	10/318 (3,1 %)	0,10 [0,01; 0,77] p=0,0065	0,10 [0,01; 0,78] p=0,0283	-2,80 % [-4,80 %; -0,80 %] p=0,0060
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,60 % [-16,10 %; 5,00 %] p=0,3035
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	0/243 (0,0 %)	10/246 (4,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,10 % [-6,50 %; -1,60 %] p=0,0012
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	1/91 (1,1 %)	1/90 (1,1 %)	0,99 [0,06; 16,06] p=0,9937	0,99 [0,06; 15,57] p=0,9937	0,00 % [-3,10 %; 3,00 %] p=0,9937
Erkrankungen des Nervensystems - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	231/334 (69,2 %)	161/336 (47,9 %)	2,44 [1,78; 3,35] p<0,0001	1,44 [1,26; 1,65] p<0,0001	21,30 % [14,00 %; 28,60 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	67/110 (60,9 %)	56/116 (48,3 %)	1,67 [0,98; 2,83] p=0,0572	1,26 [0,99; 1,60] p=0,0583	12,60 % [-0,20 %; 25,50 %] p=0,0545
Weiblich	164/224 (73,2 %)	105/220 (47,7 %)	2,99 [2,01; 4,45] p<0,0001	1,53 [1,31; 1,80] p<0,0001	25,50 % [16,70 %; 34,30 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	219/315 (69,5 %)	151/318 (47,5 %)	2,52 [1,82; 3,49] p<0,0001	1,46 [1,28; 1,68] p<0,0001	22,00 % [14,60 %; 29,50 %] p<0,0001
65-74 Jahre	12/19 (63,2 %)	10/18 (55,6 %)	1,37 [0,37; 5,12] p=0,6424	1,14 [0,66; 1,95] p=0,6399	7,60 % [-24,00 %; 39,20 %] p=0,6371
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	139/203 (68,5 %)	101/208 (48,6 %)	2,30 [1,54; 3,44] p<0,0001	1,41 [1,19; 1,67] p<0,0001	19,90 % [10,60 %; 29,20 %] p<0,0001
≥3	92/131 (70,2 %)	60/128 (46,9 %)	2,67 [1,60; 4,46] p=0,0001	1,50 [1,21; 1,86] p=0,0002	23,40 % [11,70 %; 35,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	172/243 (70,8 %)	109/246 (44,3 %)	3,04 [2,10; 4,42] p<0,0001	1,60 [1,36; 1,88] p<0,0001	26,50 % [18,00 %; 34,90 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	59/91 (64,8 %)	52/90 (57,8 %)	1,35 [0,74; 2,46] p=0,3310	1,12 [0,89; 1,42] p=0,3314	7,10 % [-7,10 %; 21,20 %] p=0,3285
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	113/160 (70,6 %)	67/149 (45,0 %)	2,94 [1,84; 4,70] p<0,0001	1,57 [1,28; 1,93] p<0,0001	25,70 % [15,00 %; 36,30 %] p<0,0001
SSRI	118/174 (67,8 %)	94/187 (50,3 %)	2,08 [1,36; 3,20] p=0,0007	1,35 [1,13; 1,61] p=0,0008	17,50 % [7,60 %; 27,50 %] p=0,0006
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	145/213 (68,1 %)	88/208 (42,3 %)	2,91 [1,95; 4,33] p<0,0001	1,61 [1,34; 1,93] p<0,0001	25,80 % [16,60 %; 34,90 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	39/48 (81,3 %)	22/43 (51,2 %)	4,14 [1,62; 10,59] p=0,0024	1,59 [1,15; 2,19] p=0,0049	30,10 % [11,50 %; 48,70 %] p=0,0015
Amerika	47/67 (70,2 %)	47/76 (61,8 %)	1,45 [0,72; 2,92] p=0,2980	1,13 [0,90; 1,44] p=0,2947	8,30 % [-7,20 %; 23,80 %] p=0,2926

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Afrika	0/6 (0,0 %)	4/9 (44,4 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-44,40 % [-76,90 %; -12,00 %] p=0,0073
Erkrankungen des Nervensystems - Schwindelgefühl					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	156/334 (46,7 %)	28/336 (8,3 %)	9,41 [6,05; 14,64] p<0,0001	5,58 [3,84; 8,09] p<0,0001	38,30 % [32,20 %; 44,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	41/110 (37,3 %)	14/116 (12,1 %)	4,33 [2,19; 8,54] p<0,0001	3,09 [1,79; 5,34] p<0,0001	25,20 % [14,40 %; 36,00 %] p<0,0001
Weiblich	115/224 (51,3 %)	14/220 (6,4 %)	15,52 [8,51; 28,33] p<0,0001	8,07 [4,78; 13,61] p<0,0001	45,00 % [37,70 %; 52,30 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	148/315 (47,0 %)	25/318 (7,9 %)	10,39 [6,53; 16,53] p<0,0001	5,98 [4,03; 8,86] p<0,0001	39,10 % [32,90 %; 45,40 %] p<0,0001
65-74 Jahre	8/19 (42,1 %)	3/18 (16,7 %)	3,64 [0,78; 16,93] p=0,0951	2,53 [0,79; 8,06] p=0,1173	25,40 % [-2,70 %; 53,50 %] p=0,0759
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	92/203 (45,3 %)	17/208 (8,2 %)	9,31 [5,28; 16,43] p<0,0001	5,54 [3,43; 8,96] p<0,0001	37,10 % [29,40 %; 44,90 %] p<0,0001
≥3	64/131 (48,9 %)	11/128 (8,6 %)	10,16 [5,01; 20,60] p<0,0001	5,68 [3,15; 10,27] p<0,0001	40,30 % [30,40 %; 50,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	121/243 (49,8 %)	21/246 (8,5 %)	10,63 [6,36; 17,75] p<0,0001	5,83 [3,80; 8,95] p<0,0001	41,30 % [34,10 %; 48,40 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	35/91 (38,5 %)	7/90 (7,8 %)	7,41 [3,08; 17,86] p<0,0001	4,95 [2,32; 10,55] p<0,0001	30,70 % [19,30 %; 42,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
SNRI	80/160 (50,0 %)	9/149 (6,0 %)	15,56 [7,41; 32,66] p<0,0001	8,28 [4,31; 15,89] p<0,0001	44,00 % [35,30 %; 52,60 %] p<0,0001
SSRI	76/174 (43,7 %)	19/187 (10,2 %)	6,86 [3,91; 12,02] p<0,0001	4,30 [2,72; 6,80] p<0,0001	33,50 % [25,00 %; 42,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	96/213 (45,1 %)	19/208 (9,1 %)	8,16 [4,74; 14,05] p<0,0001	4,93 [3,13; 7,76] p<0,0001	35,90 % [28,20 %; 43,70 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	27/48 (56,3 %)	7/43 (16,3 %)	6,61 [2,46; 17,80] p<0,0001	3,46 [1,68; 7,12] p=0,0008	40,00 % [22,10 %; 57,80 %] p<0,0001
Amerika	33/67 (49,3 %)	2/76 (2,6 %)	35,91 [8,14; 158,38] p<0,0001	18,72 [4,67; 75,07] p<0,0001	46,60 % [34,10 %; 59,10 %] p<0,0001
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Dysgeusie					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	40/334 (12,0 %)	1/336 (0,3 %)	45,54 [6,22; 333,26] p<0,0001	40,64 [5,53; 298,48] p=0,0003	11,70 % [8,10 %; 15,20 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	11/110 (10,0 %)	0/116 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00 % [4,40 %; 15,60 %] p=0,0005
Weiblich	29/224 (13,0 %)	1/220 (0,5 %)	32,57 [4,39; 241,33] p<0,0001	28,48 [3,91; 207,28] p=0,0009	12,50 % [8,00 %; 17,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	36/315 (11,4 %)	1/318 (0,3 %)	40,90 [5,57; 300,28] p<0,0001	36,34 [5,01; 263,45] p=0,0004	11,10 % [7,50 %; 14,70 %] p<0,0001
65-74 Jahre	4/19 (21,1 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,10 % [2,70 %; 39,40 %] p=0,0244
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	24/203 (11,8 %)	1/208 (0,5 %)	27,75 [3,72; 207,21] p<0,0001	24,59 [3,36; 180,08] p=0,0016	11,30 % [6,80 %; 15,90 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
≥3	16/131 (12,2 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,20 % [6,60 %; 17,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	30/243 (12,4 %)	1/246 (0,4 %)	34,51 [4,67; 255,18] p<0,0001	30,37 [4,17; 220,95] p=0,0007	11,90 % [7,70 %; 16,20 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	10/91 (11,0 %)	0/90 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,00 % [4,60 %; 17,40 %] p=0,0008
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	20/160 (12,5 %)	0/149 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,50 % [7,40 %; 17,60 %] p<0,0001
SSRI	20/174 (11,5 %)	1/187 (0,5 %)	24,16 [3,21; 182,04] p<0,0001	21,49 [2,92; 158,46] p=0,0026	11,00 % [6,10 %; 15,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	27/213 (12,7 %)	1/208 (0,5 %)	30,05 [4,04; 223,30] p<0,0001	26,37 [3,62; 192,26] p=0,0012	12,20 % [7,60 %; 16,80 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	10/48 (20,8 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,80 % [9,30 %; 32,30 %] p=0,0004
Amerika	3/67 (4,5 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50 % [-0,50 %; 9,40 %] p=0,0764
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Kopfschmerzen					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	82/334 (24,6 %)	43/336 (12,8 %)	2,22 [1,48; 3,33] p<0,0001	1,92 [1,37; 2,69] p=0,0001	11,80 % [5,90 %; 17,60 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	17/110 (15,5 %)	13/116 (11,2 %)	1,45 [0,67; 3,14] p=0,3479	1,38 [0,70; 2,70] p=0,3496	4,20 % [-4,60 %; 13,10 %] p=0,3476

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Weiblich	65/224 (29,0 %)	30/220 (13,6 %)	2,59 [1,60; 4,19] p<0,0001	2,13 [1,44; 3,15] p=0,0002	15,40 % [7,90 %; 22,90 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	80/315 (25,4 %)	41/318 (12,9 %)	2,30 [1,52; 3,48] p<0,0001	1,97 [1,40; 2,77] p=0,0001	12,50 % [6,40 %; 18,60 %] p<0,0001
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	2/18 (11,1 %)	0,94 [0,12; 7,50] p=0,9550	0,95 [0,15; 6,03] p=0,9543	-0,60 % [-20,60 %; 19,40 %] p=0,9544
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	48/203 (23,6 %)	30/208 (14,4 %)	1,84 [1,11; 3,04] p=0,0173	1,64 [1,08; 2,48] p=0,0190	9,20 % [1,70 %; 16,80 %] p=0,0166
≥3	34/131 (26,0 %)	13/128 (10,2 %)	3,10 [1,55; 6,21] p=0,0010	2,56 [1,42; 4,61] p=0,0019	15,80 % [6,60 %; 24,90 %] p=0,0007
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	56/243 (23,0 %)	26/246 (10,6 %)	2,53 [1,53; 4,20] p=0,0002	2,18 [1,42; 3,35] p=0,0004	12,50 % [5,90 %; 19,00 %] p=0,0002
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	26/91 (28,6 %)	17/90 (18,9 %)	1,72 [0,86; 3,45] p=0,1270	1,51 [0,88; 2,59] p=0,1312	9,70 % [-2,60 %; 22,00 %] p=0,1232
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	41/160 (25,6 %)	16/149 (10,7 %)	2,86 [1,53; 5,37] p=0,0008	2,39 [1,40; 4,07] p=0,0014	14,90 % [6,50 %; 23,30 %] p=0,0005
SSRI	41/174 (23,6 %)	27/187 (14,4 %)	1,83 [1,07; 3,13] p=0,0269	1,63 [1,05; 2,53] p=0,0290	9,10 % [1,10 %; 17,20 %] p=0,0267
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	55/213 (25,8 %)	24/208 (11,5 %)	2,67 [1,58; 4,51] p=0,0002	2,24 [1,44; 3,47] p=0,0003	14,30 % [7,00 %; 21,60 %] p=0,0001
Asien-Pazifik	12/48 (25,0 %)	8/43 (18,6 %)	1,46 [0,53; 4,00] p=0,4645	1,34 [0,61; 2,97] p=0,4660	6,40 % [-10,50 %; 23,30 %] p=0,4581

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Amerika	15/67 (22,4 %)	11/76 (14,5 %)	1,71 [0,72; 4,03] p=0,2224	1,55 [0,76; 3,13] p=0,2254	7,90 % [-4,80 %; 20,60 %] p=0,2232
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Hypoästhesie					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	19/334 (5,7 %)	1/336 (0,3 %)	20,20 [2,69; 151,97] p<0,0001	19,30 [2,56; 145,71] p=0,0041	5,40 % [2,80 %; 7,90 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/110 (5,5 %)	0/116 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50 % [1,20 %; 9,70 %] p=0,0118
Weiblich	13/224 (5,8 %)	1/220 (0,5 %)	13,49 [1,75; 104,05] p=0,0013	12,77 [1,69; 96,77] p=0,0137	5,30 % [2,20 %; 8,50 %] p=0,0010
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	17/315 (5,4 %)	1/318 (0,3 %)	18,08 [2,39; 136,73] p=0,0001	17,16 [2,30; 128,18] p=0,0056	5,10 % [2,50 %; 7,70 %] p=0,0001
65-74 Jahre	2/19 (10,5 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,50 % [-3,30 %; 24,30 %] p=0,1349
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	10/203 (4,9 %)	1/208 (0,5 %)	10,72 [1,36; 84,57] p=0,0053	10,25 [1,32; 79,31] p=0,0258	4,40 % [1,30 %; 7,60 %] p=0,0053
≥3	9/131 (6,9 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90 % [2,50 %; 11,20 %] p=0,0019
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	13/243 (5,4 %)	0/246 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30 % [2,50 %; 8,20 %] p=0,0002
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	6/91 (6,6 %)	1/90 (1,1 %)	6,28 [0,74; 53,28] p=0,0565	5,93 [0,73; 48,31] p=0,0960	5,50 % [-0,10 %; 11,00 %] p=0,0524
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
SNRI	10/160 (6,3 %)	1/149 (0,7 %)	9,87 [1,25; 78,05] p=0,0083	9,31 [1,21; 71,87] p=0,0323	5,60 % [1,60 %; 9,60 %] p=0,0059
SSRI	9/174 (5,2 %)	0/187 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,20 % [1,90 %; 8,50 %] p=0,0021
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	15/213 (7,0 %)	1/208 (0,5 %)	15,68 [2,05; 119,83] p=0,0004	14,65 [1,95; 109,89] p=0,0090	6,60 % [3,00 %; 10,10 %] p=0,0003
Asien-Pazifik	4/48 (8,3 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30 % [0,50 %; 16,20 %] p=0,0367
Amerika	0/67 (0,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Parästhesie					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	37/334 (11,1 %)	2/336 (0,6 %)	20,89 [5,02; 87,02] p<0,0001	18,66 [4,55; 76,49] p<0,0001	10,50 % [7,10 %; 14,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	10/110 (9,1 %)	1/116 (0,9 %)	11,50 [1,45; 91,41] p=0,0041	10,55 [1,37; 81,02] p=0,0235	8,20 % [2,60 %; 13,90 %] p=0,0042
Weiblich	27/224 (12,1 %)	1/220 (0,5 %)	30,02 [4,04; 222,94] p<0,0001	26,52 [3,63; 193,46] p=0,0012	11,60 % [7,20 %; 16,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	37/315 (11,8 %)	2/318 (0,6 %)	21,03 [5,02; 88,05] p<0,0001	18,68 [4,54; 76,83] p<0,0001	11,10 % [7,50 %; 14,80 %] p<0,0001
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	26/203 (12,8 %)	1/208 (0,5 %)	30,41 [4,08; 226,34] p<0,0001	26,64 [3,65; 194,48] p=0,0012	12,30 % [7,60 %; 17,00 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
≥3	11/131 (8,4 %)	1/128 (0,8 %)	11,64 [1,48; 91,55] p=0,0036	10,75 [1,41; 82,05] p=0,0220	7,60 % [2,60 %; 12,60 %] p=0,0028
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	29/243 (11,9 %)	0/246 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,90 % [7,90 %; 16,00 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	8/91 (8,8 %)	2/90 (2,2 %)	4,24 [0,88; 20,55] p=0,0538	3,96 [0,86; 18,12] p=0,0765	6,60 % [0,00 %; 13,10 %] p=0,0499
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	17/160 (10,6 %)	1/149 (0,7 %)	17,59 [2,31; 133,94] p=0,0002	15,83 [2,13; 117,49] p=0,0069	10,00 % [5,00 %; 14,90 %] p<0,0001
SSRI	20/174 (11,5 %)	1/187 (0,5 %)	24,16 [3,21; 182,04] p<0,0001	21,49 [2,92; 158,46] p=0,0026	11,00 % [6,10 %; 15,80 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	16/213 (7,5 %)	2/208 (1,0 %)	8,37 [1,90; 36,86] p=0,0009	7,81 [1,82; 33,55] p=0,0057	6,60 % [2,80 %; 10,30 %] p=0,0007
Asien-Pazifik	12/48 (25,0 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	25,00 % [12,80 %; 37,20 %] p<0,0001
Amerika	9/67 (13,4 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,40 % [5,30 %; 21,60 %] p=0,0013
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems - Somnolenz					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	50/334 (15,0 %)	78/336 (23,2 %)	0,58 [0,39; 0,86] p=0,0068	0,65 [0,47; 0,89] p=0,0075	-8,20 % [-14,10 %; -2,30 %] p=0,0063
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	8/110 (7,3 %)	22/116 (19,0 %)	0,34 [0,14; 0,79] p=0,0098	0,38 [0,18; 0,82] p=0,0142	-11,70 % [-20,30 %; -3,10 %] p=0,0079

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Weiblich	42/224 (18,8 %)	56/220 (25,5 %)	0,68 [0,43; 1,06] p=0,0889	0,74 [0,52; 1,05] p=0,0907	-6,70 % [-14,40 %; 1,00 %] p=0,0878
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	47/315 (14,9 %)	75/318 (23,6 %)	0,57 [0,38; 0,85] p=0,0058	0,63 [0,46; 0,88] p=0,0065	-8,70 % [-14,80 %; -2,60 %] p=0,0054
65-74 Jahre	3/19 (15,8 %)	3/18 (16,7 %)	0,94 [0,16; 5,39] p=0,9431	0,95 [0,22; 4,10] p=0,9423	-0,90 % [-24,70 %; 22,90 %] p=0,9424
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	26/203 (12,8 %)	48/208 (23,1 %)	0,49 [0,29; 0,83] p=0,0068	0,56 [0,36; 0,86] p=0,0082	-10,30 % [-17,60 %; -2,90 %] p=0,0061
≥3	24/131 (18,3 %)	30/128 (23,4 %)	0,73 [0,40; 1,34] p=0,3118	0,78 [0,48; 1,26] p=0,3128	-5,10 % [-15,00 %; 4,80 %] p=0,3104
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	39/243 (16,1 %)	55/246 (22,4 %)	0,66 [0,42; 1,05] p=0,0770	0,72 [0,50; 1,04] p=0,0791	-6,30 % [-13,30 %; 0,60 %] p=0,0755
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	11/91 (12,1 %)	23/90 (25,6 %)	0,40 [0,18; 0,88] p=0,0207	0,47 [0,24; 0,91] p=0,0255	-13,50 % [-24,70 %; -2,20 %] p=0,0187
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	24/160 (15,0 %)	39/149 (26,2 %)	0,50 [0,28; 0,88] p=0,0150	0,57 [0,36; 0,91] p=0,0169	-11,20 % [-20,10 %; -2,20 %] p=0,0146
SSRI	26/174 (14,9 %)	39/187 (20,9 %)	0,67 [0,39; 1,15] p=0,1446	0,72 [0,46; 1,13] p=0,1476	-5,90 % [-13,80 %; 2,00 %] p=0,1409
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	21/213 (9,9 %)	37/208 (17,8 %)	0,51 [0,28; 0,90] p=0,0184	0,55 [0,34; 0,91] p=0,0208	-7,90 % [-14,50 %; -1,40 %] p=0,0178
Asien-Pazifik	7/48 (14,6 %)	10/43 (23,3 %)	0,56 [0,19; 1,64] p=0,2920	0,63 [0,26; 1,50] p=0,2952	-8,70 % [-24,80 %; 7,40 %] p=0,2910

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Amerika	22/67 (32,8 %)	31/76 (40,8 %)	0,71 [0,36; 1,41] p=0,3275	0,81 [0,52; 1,25] p=0,3302	-8,00 % [-23,70 %; 7,80 %] p=0,3227
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	156/334 (46,7 %)	44/336 (13,1 %)	5,85 [3,99; 8,59] p<0,0001	3,58 [2,65; 4,82] p<0,0001	33,60 % [27,20 %; 40,10 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	42/110 (38,2 %)	17/116 (14,7 %)	3,60 [1,89; 6,84] p<0,0001	2,60 [1,58; 4,29] p=0,0002	23,50 % [12,40 %; 34,70 %] p<0,0001
Weiblich	114/224 (50,9 %)	27/220 (12,3 %)	7,41 [4,58; 11,98] p<0,0001	4,15 [2,85; 6,04] p<0,0001	38,60 % [30,80 %; 46,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	149/315 (47,3 %)	44/318 (13,8 %)	5,59 [3,79; 8,24] p<0,0001	3,42 [2,54; 4,61] p<0,0001	33,50 % [26,80 %; 40,20 %] p<0,0001
65-74 Jahre	7/19 (36,8 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	36,80 % [15,20 %; 58,50 %] p=0,0009
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	86/203 (42,4 %)	29/208 (13,9 %)	4,54 [2,80; 7,34] p<0,0001	3,04 [2,09; 4,42] p<0,0001	28,40 % [20,20 %; 36,70 %] p<0,0001
≥3	70/131 (53,4 %)	15/128 (11,7 %)	8,64 [4,56; 16,37] p<0,0001	4,56 [2,76; 7,53] p<0,0001	41,70 % [31,50 %; 51,90 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	106/243 (43,6 %)	21/246 (8,5 %)	8,29 [4,96; 13,86] p<0,0001	5,11 [3,31; 7,88] p<0,0001	35,10 % [27,90 %; 42,20 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	50/91 (54,9 %)	23/90 (25,6 %)	3,55 [1,90; 6,66] p<0,0001	2,15 [1,44; 3,20] p=0,0002	29,40 % [15,80 %; 43,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
SNRI	70/160 (43,8 %)	18/149 (12,1 %)	5,66 [3,16; 10,14] p<0,0001	3,62 [2,27; 5,78] p<0,0001	31,70 % [22,40 %; 41,00 %] p<0,0001
SSRI	86/174 (49,4 %)	26/187 (13,9 %)	6,05 [3,63; 10,08] p<0,0001	3,56 [2,41; 5,24] p<0,0001	35,50 % [26,60 %; 44,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	102/213 (47,9 %)	26/208 (12,5 %)	6,43 [3,94; 10,51] p<0,0001	3,83 [2,60; 5,63] p<0,0001	35,40 % [27,30 %; 43,50 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	25/48 (52,1 %)	9/43 (20,9 %)	4,11 [1,62; 10,38] p=0,0023	2,49 [1,31; 4,72] p=0,0053	31,20 % [12,50 %; 49,80 %] p=0,0011
Amerika	29/67 (43,3 %)	7/76 (9,2 %)	7,52 [3,01; 18,79] p<0,0001	4,70 [2,20; 10,02] p<0,0001	34,10 % [20,50 %; 47,60 %] p<0,0001
Afrika	0/6 (0,0 %)	2/9 (22,2 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,20 % [-49,40 %; 4,90 %] p=0,1088
Psychiatrische Erkrankungen - Verwirrtheitszustand					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	20/334 (6,0 %)	1/336 (0,3 %)	21,38 [2,84; 160,75] p<0,0001	20,32 [2,70; 152,95] p=0,0035	5,70 % [3,10 %; 8,30 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	6/110 (5,5 %)	0/116 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50 % [1,20 %; 9,70 %] p=0,0118
Weiblich	14/224 (6,3 %)	1/220 (0,5 %)	14,60 [1,90; 112,01] p=0,0007	13,75 [1,82; 103,67] p=0,0110	5,80 % [2,50 %; 9,10 %] p=0,0006
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	19/315 (6,0 %)	1/318 (0,3 %)	20,35 [2,71; 152,95] p<0,0001	19,18 [2,58; 142,42] p=0,0039	5,70 % [3,00 %; 8,40 %] p<0,0001
65-74 Jahre	1/19 (5,3 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,30 % [-4,80 %; 15,30 %] p=0,3042
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	11/203 (5,4 %)	1/208 (0,5 %)	11,86 [1,52; 92,72] p=0,0030	11,27 [1,47; 86,50] p=0,0198	4,90 % [1,70 %; 8,20 %] p=0,0029

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
≥3	9/131 (6,9 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,90 % [2,50 %; 11,20 %] p=0,0019
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	10/243 (4,1 %)	1/246 (0,4 %)	10,52 [1,34; 82,78] p=0,0057	10,12 [1,31; 78,48] p=0,0267	3,70 % [1,10 %; 6,30 %] p=0,0055
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	10/91 (11,0 %)	0/90 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,00 % [4,60 %; 17,40 %] p=0,0008
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	12/160 (7,5 %)	1/149 (0,7 %)	12,00 [1,54; 93,47] p=0,0029	11,18 [1,47; 84,90] p=0,0196	6,80 % [2,50 %; 11,10 %] p=0,0018
SSRI	8/174 (4,6 %)	0/187 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,60 % [1,50 %; 7,70 %] p=0,0038
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	19/213 (8,9 %)	0/208 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,90 % [5,10 %; 12,70 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10 % [-2,00 %; 6,10 %] p=0,3122
Amerika	0/67 (0,0 %)	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,3141
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen - Derealisation					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	14/334 (4,2 %)	1/336 (0,3 %)	14,62 [1,91; 112,00] p=0,0007	13,85 [1,86; 103,07] p=0,0103	3,90 % [1,70 %; 6,10 %] p=0,0006
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	14/315 (4,4 %)	1/318 (0,3 %)	14,74 [1,93; 112,81] p=0,0006	14,13 [1,87; 106,84] p=0,0103	4,10 % [1,80 %; 6,50 %] p=0,0006

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	10/243 (4,1 %)	1/246 (0,4 %)	10,52 [1,34; 82,78] p=0,0057	10,12 [1,31; 78,48] p=0,0267	3,70 % [1,10 %; 6,30 %] p=0,0055
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	4/91 (4,4 %)	0/90 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,40 % [0,20 %; 8,60 %] p=0,0408
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	4/160 (2,5 %)	0/149 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,50 % [0,10 %; 4,90 %] p=0,0428
SSRI	10/174 (5,8 %)	1/187 (0,5 %)	11,34 [1,44; 89,55] p=0,0040	10,75 [1,39; 83,09] p=0,0229	5,20 % [1,60 %; 8,80 %] p=0,0047
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	13/213 (6,1 %)	1/208 (0,5 %)	13,46 [1,74; 103,81] p=0,0013	12,69 [1,68; 96,17] p=0,0139	5,60 % [2,30 %; 9,00 %] p=0,0010
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10 % [-2,00 %; 6,10 %] p=0,3122
Amerika	0/67 (0,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen - Dissoziation					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	94/334 (28,1 %)	2/336 (0,6 %)	64,49 [15,89; 261,73] p<0,0001	47,87 [11,78; 194,48] p<0,0001	27,60 % [22,70 %; 32,40 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	26/110 (23,6 %)	1/116 (0,9 %)	35,59 [4,74; 267,53] p<0,0001	27,42 [3,79; 198,62] p=0,0010	22,80 % [14,70 %; 30,90 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Weiblich	68/224 (30,4 %)	1/220 (0,5 %)	95,46 [13,12; 694,85] p<0,0001	66,79 [9,36; 476,77] p<0,0001	29,90 % [23,80 %; 36,00 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	89/315 (28,3 %)	2/318 (0,6 %)	62,22 [15,16; 255,30] p<0,0001	44,92 [11,16; 180,85] p<0,0001	27,60 % [22,60 %; 32,70 %] p<0,0001
65-74 Jahre	5/19 (26,3 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,30 % [6,50 %; 46,10 %] p=0,0092
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	51/203 (25,1 %)	2/208 (1,0 %)	34,56 [8,29; 144,16] p<0,0001	26,13 [6,45; 105,90] p<0,0001	24,20 % [18,00 %; 30,30 %] p<0,0001
≥3	43/131 (32,8 %)	0/128 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	32,80 % [24,80 %; 40,90 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	70/243 (28,8 %)	1/246 (0,4 %)	99,13 [13,64; 720,50] p<0,0001	70,86 [9,92; 506,08] p<0,0001	28,40 % [22,70 %; 34,10 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	24/91 (26,4 %)	1/90 (1,1 %)	31,88 [4,21; 241,61] p<0,0001	23,74 [3,28; 171,75] p=0,0017	25,30 % [16,00 %; 34,60 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	45/160 (28,1 %)	1/149 (0,7 %)	57,91 [7,87; 426,45] p<0,0001	41,91 [5,85; 300,20] p=0,0002	27,50 % [20,40 %; 34,50 %] p<0,0001
SSRI	49/174 (28,2 %)	1/187 (0,5 %)	72,91 [9,94; 534,88] p<0,0001	52,66 [7,35; 377,26] p<0,0001	27,60 % [20,90 %; 34,40 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	51/213 (23,9 %)	1/208 (0,5 %)	65,17 [8,91; 476,60] p<0,0001	49,80 [6,95; 357,06] p=0,0001	23,50 % [17,70 %; 29,30 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	16/48 (33,3 %)	1/43 (2,3 %)	21,00 [2,65; 166,75] p=0,0002	14,33 [1,98; 103,60] p=0,0083	31,00 % [16,90 %; 45,10 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Amerika	27/67 (40,3 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,30 % [28,60 %; 52,00 %] p<0,0001
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Psychiatrische Erkrankungen - Psychomotorische Verlangsamung					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	10/334 (3,0 %)	2/336 (0,6 %)	5,19 [1,14; 23,65] p=0,0177	5,07 [1,13; 22,79] p=0,0342	2,40 % [0,40 %; 4,40 %] p=0,0181
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	0/110 (0,0 %)	1/116 (0,9 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90 % [-2,50 %; 0,80 %] p=0,3152
Weiblich	10/224 (4,5 %)	1/220 (0,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,00 % [1,20 %; 6,90 %] p=0,0058
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	10/315 (3,2 %)	2/318 (0,6 %)	5,18 [1,13; 23,84] p=0,0190	5,05 [1,11; 22,85] p=0,0356	2,50 % [0,40 %; 4,70 %] p=0,0187
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	9/203 (4,4 %)	1/208 (0,5 %)	9,60 [1,21; 76,50] p=0,0094	9,22 [1,18; 72,13] p=0,0343	4,00 % [1,00 %; 6,90 %] p=0,0094
≥3	1/131 (0,8 %)	1/128 (0,8 %)	0,98 [0,06; 15,79] p=0,9869	0,98 [0,06; 15,46] p=0,9869	0,00 % [-2,20 %; 2,10 %] p=0,9869
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	10/213 (4,7 %)	2/208 (1,0 %)	5,07 [1,10; 23,44] p=0,0215	4,88 [1,08; 22,02] p=0,0391	3,70 % [0,60 %; 6,90 %] p=0,0196
Asien-Pazifik	0/48 (0,0 %)	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Amerika	0/67 (0,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	54/334 (16,2 %)	10/336 (3,0 %)	6,28 [3,13; 12,57] p<0,0001	5,43 [2,81; 10,48] p<0,0001	13,20 % [8,80 %; 17,50 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	14/110 (12,7 %)	3/116 (2,6 %)	5,49 [1,53; 19,68] p=0,0039	4,92 [1,45; 16,66] p=0,0104	10,10 % [3,30 %; 17,00 %] p=0,0038
Weiblich	40/224 (17,9 %)	7/220 (3,2 %)	6,62 [2,89; 15,12] p<0,0001	5,61 [2,57; 12,26] p<0,0001	14,70 % [9,10 %; 20,20 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	51/315 (16,2 %)	9/318 (2,8 %)	6,63 [3,21; 13,73] p<0,0001	5,72 [2,87; 11,42] p<0,0001	13,40 % [8,90 %; 17,80 %] p<0,0001
65-74 Jahre	3/19 (15,8 %)	1/18 (5,6 %)	3,19 [0,30; 33,89] p=0,3230	2,84 [0,33; 24,88] p=0,3453	10,20 % [-9,30 %; 29,70 %] p=0,3040
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	32/203 (15,8 %)	5/208 (2,4 %)	7,60 [2,90; 19,93] p<0,0001	6,56 [2,61; 16,50] p<0,0001	13,40 % [7,90 %; 18,80 %] p<0,0001
≥3	22/131 (16,8 %)	5/128 (3,9 %)	4,96 [1,82; 13,56] p=0,0007	4,30 [1,68; 11,01] p=0,0024	12,90 % [5,70 %; 20,10 %] p=0,0005
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	37/243 (15,2 %)	7/246 (2,8 %)	6,13 [2,68; 14,05] p<0,0001	5,35 [2,43; 11,77] p<0,0001	12,40 % [7,40 %; 17,40 %] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	17/91 (18,7 %)	3/90 (3,3 %)	6,66 [1,88; 23,63] p=0,0010	5,60 [1,70; 18,46] p=0,0046	15,30 % [6,50 %; 24,20 %] p=0,0007
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	24/160 (15,0 %)	4/149 (2,7 %)	6,40 [2,16; 18,91] p=0,0002	5,59 [1,99; 15,72] p=0,0011	12,30 % [6,20 %; 18,40 %] p<0,0001

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	30/174 (17,2 %)	6/187 (3,2 %)	6,29 [2,55; 15,51] p<0,0001	5,37 [2,29; 12,60] p=0,0001	14,00 % [7,90 %; 20,20 %] p<0,0001
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	44/213 (20,7 %)	4/208 (1,9 %)	13,28 [4,68; 37,70] p<0,0001	10,74 [3,93; 29,36] p<0,0001	18,70 % [13,00 %; 24,50 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	9/48 (18,8 %)	5/43 (11,6 %)	1,75 [0,54; 5,71] p=0,3498	1,61 [0,59; 4,44] p=0,3552	7,10 % [-7,50 %; 21,70 %] p=0,3396
Amerika	1/67 (1,5 %)	1/76 (1,3 %)	1,14 [0,07; 18,53] p=0,9287	1,13 [0,07; 17,78] p=0,9285	0,20 % [-3,70 %; 4,00 %] p=0,9287
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - Rhinalgia					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	14/334 (4,2 %)	1/336 (0,3 %)	14,28 [1,91; 106,84] p=0,0006	13,96 [1,88; 103,52] p=0,0099	3,90 % [1,70 %; 6,20 %] p=0,0006
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	3/110 (2,7 %)	0/116 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70 % [-0,30 %; 5,80 %] p=0,0791
Weiblich	11/224 (4,9 %)	1/220 (0,5 %)	11,31 [1,45; 88,36] p=0,0038	10,80 [1,41; 82,97] p=0,0221	4,50 % [1,50 %; 7,40 %] p=0,0032
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	14/315 (4,4 %)	1/318 (0,3 %)	14,74 [1,93; 112,81] p=0,0006	14,13 [1,87; 106,84] p=0,0103	4,10 % [1,80 %; 6,50 %] p=0,0006
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	11/203 (5,4 %)	0/208 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40 % [2,30 %; 8,50 %] p=0,0006
≥3	3/131 (2,3 %)	1/128 (0,8 %)	2,98 [0,31; 29,00] p=0,3258	2,93 [0,31; 27,81] p=0,3489	1,50 % [-1,50 %; 4,50 %] p=0,3212
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	14/213 (6,6 %)	0/208 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,60 % [3,20 %; 9,90 %] p=0,0001
Asien-Pazifik	0/48 (0,0 %)	1/43 (2,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,30 % [-6,80 %; 2,20 %] p=0,3116
Amerika	0/67 (0,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - Gesamte SOC					
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamt-population	18/334 (5,4 %)	8/336 (2,4 %)	2,34 [1,00; 5,46] p=0,0440	2,27 [1,00; 5,17] p=0,0509	3,00 % [0,10 %; 5,90 %] p=0,0433
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	5/110 (4,6 %)	3/116 (2,6 %)	1,79 [0,42; 7,69] p=0,4267	1,76 [0,43; 7,18] p=0,4322	2,00 % [-2,90 %; 6,80 %] p=0,4282
Weiblich	13/224 (5,8 %)	5/220 (2,3 %)	2,65 [0,93 ; 7,56] p=0,0596	2,55 [0,93; 7,04] p=0,0701	3,50 % [-0,10 %; 7,20 %] p=0,0573
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	18/315 (5,7 %)	8/318 (2,5 %)	2,35 [1,01; 5,48] p=0,0428	2,27 [1,00; 5,15] p=0,0494	3,20 % [0,10 %; 6,30 %] p=0,0423
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	8/203 (3,9 %)	6/208 (2,9 %)	1,38 [0,47; 4,05] p=0,5555	1,37 [0,48; 3,87] p=0,5568	1,10 % [-2,50 %; 4,60 %] p=0,5556
≥3	10/131 (7,6 %)	2/128 (1,6 %)	5,21 [1,12; 24,25] p=0,0204	4,88 [1,09; 21,86] p=0,0380	6,10 % [1,00 %; 11,10 %] p=0,0180
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	13/243 (5,3 %)	4/246 (1,6 %)	3,42 [1,10; 10,64] p=0,0248	3,29 [1,09; 9,95] p=0,0349	3,7 % [0,50 %; 7,00 %] p=0,0243

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	5/91 (5,5 %)	4/90 (4,4 %)	1,25 [0,33; 4,81] p=0,7459	1,24 [0,34; 4,46] p=0,7458	1,10 % [-5,30 %; 7,40 %] p=0,7450
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	7/160 (4,4 %)	3/149 (2,0 %)	2,23 [0,57; 8,77] p=0,2419	2,17 [0,57; 8,25] p=0,2542	2,40 % [-1,50 %; 6,30 %] p=0,2341
SSRI	11/174 (6,3 %)	5/187 (2,7 %)	2,46 [0,84; 7,22] p=0,0929	2,36 [0,84; 6,67] p=0,1038	3,60 % [-0,60 %; 7,90 %] p=0,0957
Jegliche UE, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	15/213 (7,0 %)	6/208 (2,9 %)	2,55 [0,97; 6,71] p=0,0504	2,44 [0,97; 6,17] p=0,0592	4,20 % [0,00 %; 8,30 %] p=0,0480
Asien-Pazifik	1/48 (2,1 %)	2/43 (4,7 %)	0,44 [0,04; 5,0] p=0,4958	0,45 [0,04; 4,77] p=0,5056	-2,60 % [-10,00 %; 4,90 %] p=0,5010
Amerika	2/67 (3,0 %)	0/76 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,00 % [-1,10 %; 7,10 %] p=0,1511
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Sicherheit – UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT

Anhang 4-H Tabelle 4-96: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT, Woche 8, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Nervensystems					
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	1/110 (0,9 %)	7/116 (6,0 %)	0,14 [0,02; 1,18] p=0,0376	0,15 [0,02; 1,21] p=0,0743	-5,10 % [-9,80 %; -0,40 %] p=0,0319
Weiblich	2/224 (0,9 %)	8/220 (3,6 %)	0,24 [0,05; 1,14] p=0,0517	0,25 [0,05; 1,14] p=0,0736	-2,70 % [-5,50 %; 0,00 %] p=0,0517
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	3/315 (1,0 %)	12/318 (3,8 %)	0,24 [0,07; 0,88] p=0,0197	0,25 [0,07; 0,89] p=0,0316	-2,80 % [-5,20 %; -0,50 %] p=0,0188
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	3/18 (16,7 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70 % [-33,90 %; 0,50 %] p=0,0578
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	2/203 (1,0 %)	4/208 (1,9 %)	0,51 [0,09; 2,80] p=0,4286	0,51 [0,10; 2,77] p=0,4369	-0,90 % [-3,20 %; 1,40 %] p=0,4259
≥3	1/131 (0,8 %)	11/128 (8,6 %)	0,08 [0,01; 0,64] p=0,0028	0,09 [0,01; 0,68] p=0,0196	-7,80 % [-12,90 %; -2,80 %] p=0,0025
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	2/243 (0,8 %)	12/246 (4,9 %)	0,16 [0,04; 0,73] p=0,0072	0,17 [0,04; 0,75] p=0,0190	-4,10 % [-7,00 %; -1,10 %] p=0,0065
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	1/91 (1,1 %)	3/90 (3,3 %)	0,32 [0,03; 3,16] p=0,3079	0,33 [0,04; 3,11] p=0,3325	-2,20 % [-6,50 %; 2,00 %] p=0,3065
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	1/213 (0,5 %)	13/208 (6,3 %)	0,07 [0,01; 0,55] p=0,0010	0,07 [0,01; 0,57] p=0,0122	-5,80 % [-9,20 %; -2,40 %] p=0,0009

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Asien-Pazifik	2/48 (4,2 %)	1/43 (2,3 %)	1,83 [0,16; 20,88] p=0,6253	1,79 [0,17; 19,07] p=0,6289	1,80 % [-5,40 %; 9,10 %] p=0,6176
Amerika	0/67 (0,0 %)	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,3141
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-H Tabelle 4-97: Ergebnisse für Sicherheit – UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Schwellenwert nach MedDRA SOC und PT, Woche 32, ESCAPE-TRD, Safety-Population

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Erkrankungen des Nervensystems					
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	1/110 (0,9 %)	8/116 (6,9 %)	0,12 [0,01; 1,01] p=0,0217	0,13 [0,02; 1,04] p=0,0541	-6,00 % [-10,90 %; -1,00 %] p=0,0175
Weiblich	2/224 (0,9 %)	10/220 (4,5 %)	0,19 [0,04; 0,87] p=0,0178	0,20 [0,04; 0,89] p=0,0343	-3,70 % [-6,70 %; -0,60 %] p=0,0176
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	3/315 (1,0 %)	15/318 (4,7 %)	0,19 [0,06; 0,68] p=0,0044	0,20 [0,06; 0,69] p=0,0108	-3,80 % [-6,30 %; -1,20 %] p=0,0040
65-74 Jahre	0/19 (0,0 %)	3/18 (16,7 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70 % [-33,90 %; 0,50 %] p=0,0578
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	2/203 (1,0 %)	7/208 (3,4 %)	0,29 [0,06; 1,39] p=0,0997	0,29 [0,06; 1,39] p=0,1226	-2,40 % [-5,20 %; 0,40 %] p=0,0959
≥3	1/131 (0,8 %)	11/128 (8,6 %)	0,08 [0,01; 0,64] p=0,0028	0,09 [0,01; 0,68] p=0,0196	-7,80 % [-12,90 %; -2,80 %] p=0,0025
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	2/243 (0,8 %)	14/246 (5,7 %)	0,14 [0,03; 0,61] p=0,0025	0,14 [0,03; 0,63] p=0,0100	-4,90 % [-8,00 %; -1,80 %] p=0,0022
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	1/91 (1,1 %)	4/90 (4,4 %)	0,24 [0,03; 2,18] p=0,1709	0,25 [0,03; 2,17] p=0,2073	-3,30 % [-8,10 %; 1,40 %] p=0,1689
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	2/160 (1,3 %)	8/149 (5,4 %)	0,22 [0,05; 1,07] p=0,0412	0,23 [0,05; 1,08] p=0,0624	-4,10 % [-8,10 %; -0,10 %] p=0,0440
SSRI	1/174 (0,6 %)	10/187 (5,3 %)	0,10 [0,01; 0,81] p=0,0085	0,11 [0,01; 0,83] p=0,0326	-4,80 % [-8,20 %; -1,40 %] p=0,0062

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT, Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	1/213 (0,5 %)	16/208 (7,7 %)	0,06 [0,01; 0,43] p=0,0002	0,06 [0,01; 0,46] p=0,0064	-7,20 % [-11,00 %; -3,50 %] p=0,0002
Asien-Pazifik	2/48 (4,2 %)	1/43 (2,3 %)	1,83 [0,16; 20,88] p=0,6253	1,79 [0,17; 19,07] p=0,6289	1,80 % [-5,40 %; 9,10 %] p=0,6176
Amerika	0/67 (0,0 %)	1/76 (1,3 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,90 %; 1,20 %] p=0,3141
Afrika	0/6 (0,0 %)	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: AD: Antidepressivum; ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit). 2023 (90)

Anhang 4-I: Tabellarische Darstellung weiterer präspezifizierter Analysen

Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS Gesamtscore – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-1: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 8				
180/336 (53,6 %)	130/340 (38,2 %)	1,88 [1,38; 2,55] p<0,0001	1,41 [1,19; 1,66] p<0,0001	15,40 % [8,00 %; 22,80 %] p<0,0001
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 32				
232/336 (69,1 %)	181/340 (53,2 %)	2,00 [1,46; 2,75] p<0,0001	1,30 [1,15; 1,47] p<0,0001	16,00 % [8,90 %; 23,20 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

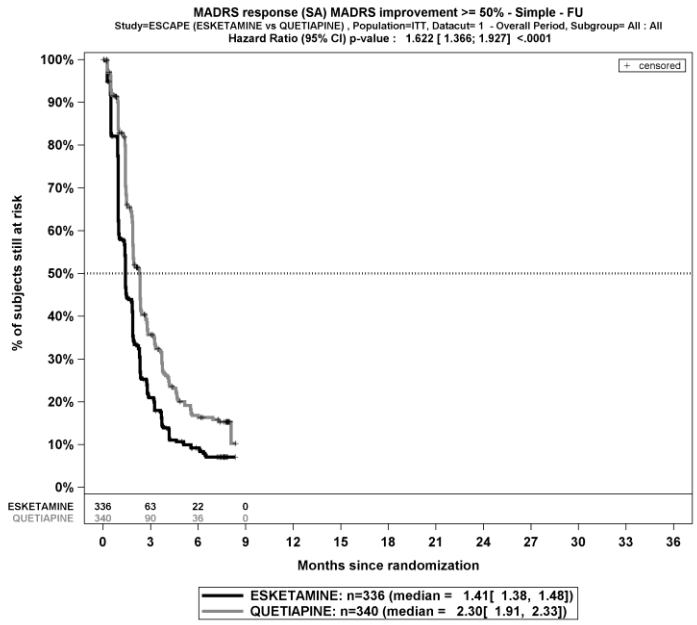
Anhang 4-I Tabelle 4-2: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %)				
292/336 (86,9 %)	1,41 [1,38; 1,48]	240/340 (70,6 %)	2,30 [1,91; 2,33]	1,62 [1,37; 1,93] p<0,0001
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %)				
217/336 (64,6 %)	4,21 [3,71; 4,99]	165/340 (48,5 %)	6,01 [5,13; 6,90]	1,52 [1,24; 1,86] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

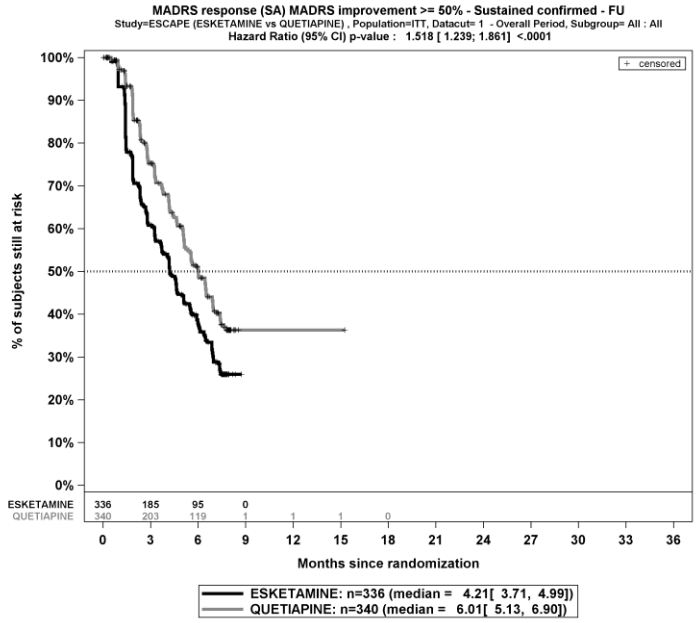
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-I Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Anhang 4-I Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Morbidität – Schweregrad der depressiven Erkrankung gemäß CGI-S − RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-3: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Schweregrads der depressiven Erkrankung gemäß CGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
N[a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswert ungszeit punkt**	**LS-MW (SE)[b]**	**N[a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswert ungszeit punkt**	**LS-MW (SE)[b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]**	**SMD [95 %-KI][c]**
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 8									
312	4,84 (0,62)	3,28 (0,07)	-1,61 (0,07)	292	4,88 (0,70)	3,57 (0,07)	-1,31 (0,07)	-0,30 [-0,45; -0,14] p=0,0002	-0,26 [-0,42; -0,10]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 32									
274	4,84 (0,62)	2,48 (0,07)	-2,35 (0,08)	230	4,88 (0,70)	2,83 (0,07)	-1,99 (0,08)	-0,35 [-0,55; -0,16] p=0,0003	-0,29 [-0,46; -0,11]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023 (87)

Morbidität – Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9 − RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-4: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
N[a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswertungszeitpunkt**	**LS-MW (SE)[b]**	**N[a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswertungszeitpunkt**	**LS-MW (SE)[b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]**	**SMD [95 %-KI][c]**
Veränderung des PHQ-9 Gesamtscore zu Woche 8									
308	17,86 (4,26)	8,91 (0,41)	-8,87 (0,42)	275	17,36 (4,51)	10,62 (0,42)	-6,92 (0,43)	-1,95 [-2,79; -1,11] p<0,0001	-0,27 [-0,43; -0,11]
Veränderung des PHQ-9 Gesamtscore zu Woche 32									
269	17,86 (4,26)	6,87 (0,42)	-10,82 (0,44)	231	17,36 (4,51)	7,82 (0,43)	-9,73 (0,46)	-1,09 [-2,03; -0,14] p=0,0239	-0,15 [-0,33; 0,02]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-5: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verschlechterung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8				
26/336 (7,7 %)	60/340 (17,7 %)	0,39 [0,24; 0,64] p=0,0001	0,44 [0,28; 0,68] p=0,0002	-9,90 % [-14,90 %; -5,00 %] p<0,0001
Verschlechterung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32				
66/336 (19,6 %)	105/340 (30,9 %)	0,54 [0,38; 0,77] p=0,0006	0,63 [0,48; 0,83] p=0,0008	-11,40 % [-17,90 %; -4,90 %] p=0,0005

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

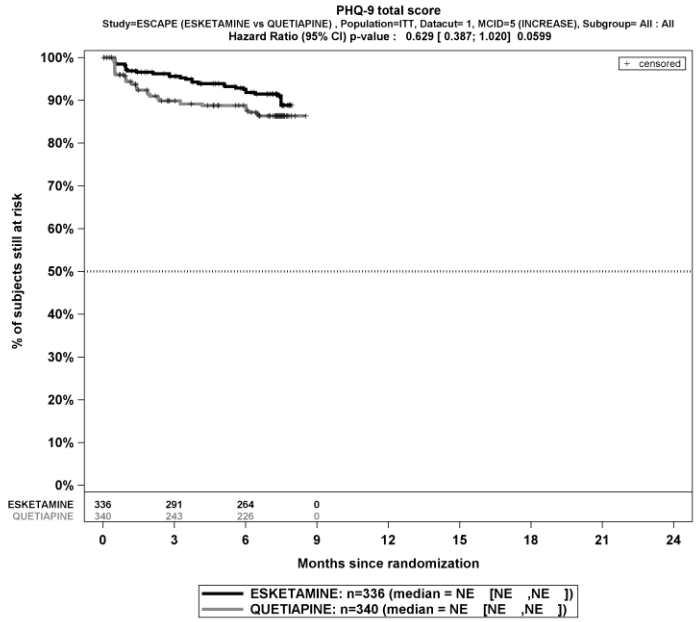
Anhang 4-I Tabelle 4-6: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)				
28/336 (8,3 %)	NA [NA; NA]	40/340 (11,8 %)	NA [NA; NA]	0,63 [0,39; 1,02] p=0,0599
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)				
5/336 (1,5 %)	NA [NA; NA]	2/340 (0,6 %)	NA [NA; NA]	2,28 [0,44; 11,75] p=0,3257

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.,

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

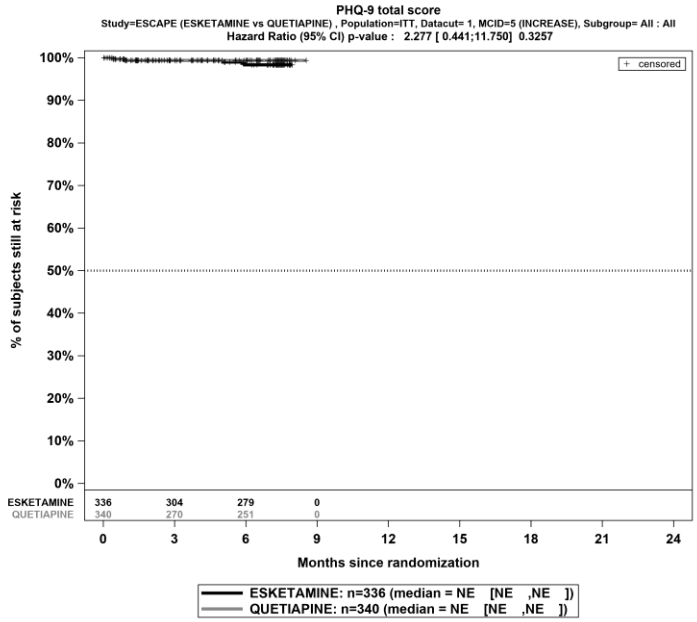
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9 Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Morbidität – Funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS − RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-7: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswertungszeitpunkt	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswertungszeitpunkt	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 8 (imputiert)[d]									
297	22,28 (5,00)	13,47 (0,55)	-8,34 (0,58)	276	21,77 (5,63)	15,56 (0,56)	-6,15 (0,59)	-2,19 [-3,29; -1,10] p<0,0001	-0,22 [-0,39; -0,06]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 32 (imputiert) [d]									
263	22,28 (5,00)	9,92 (0,56)	-11,74 (0,64)	221	21,77 (5,63)	11,66 (0,58)	-9,88 (0,66)	-1,85 [-3,19; -0,52] p=0,0066	-0,18 [-0,36; 0,00]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.
d: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-8: Ergebnisse für Morbidität – Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 (imputiert)[c]				
205/336 (61,0 %)	164/340 (48,2 %)	1,68 [1,24; 2,28] p=0,0009	1,26 [1,10; 1,45] p=0,0010	12,70 % [5,30 %; 20,20 %] p=0,0008
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 (imputiert)[c]				
219/336 (65,2 %)	177/340 (52,1 %)	1,74 [1,28; 2,38] p=0,0005	1,25 [1,10; 1,43] p=0,0005	13,30 % [5,90 %; 20,60 %] p=0,0004

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-9: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verschlechterung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 (imputiert)[c]				
44/336 (13,1 %)	68/340 (20,0 %)	0,60 [0,40; 0,91] p=0,0163	0,66 [0,46; 0,93] p=0,0175	-6,90 % [-12,50 %; -1,30 %] p=0,0156
Verschlechterung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 (imputiert)[c]				
70/336 (20,8 %)	117/340 (34,4 %)	0,49 [0,35; 0,70] p<0,0001	0,60 [0,47; 0,78] p<0,0001	-13,70 % [-20,40 %; -7,10 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

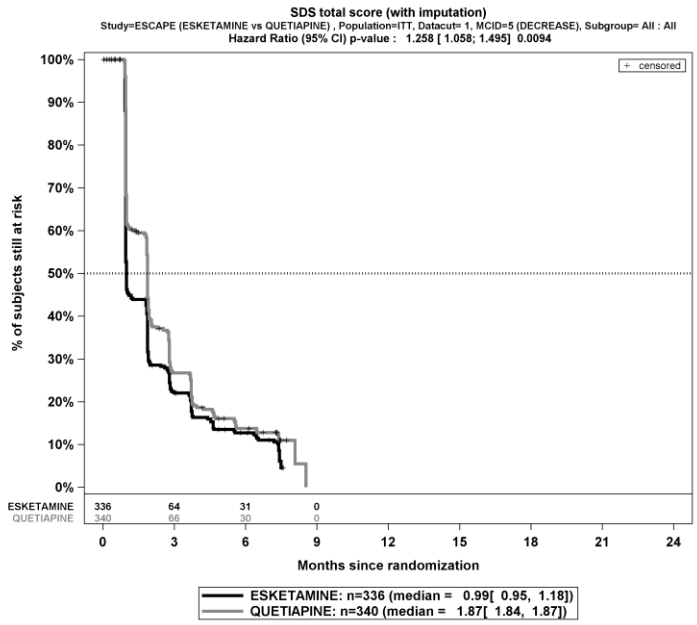
Anhang 4-I Tabelle 4-10: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]				
276/336 (82,1 %)	0,99 [0,95; 1,18]	246/340 (72,4 %)	1,87 [1,84; 1,87]	1,26 [1,06; 1,50] p=0,0094
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]				
202/336 (60,1 %)	2,69 [1,81; 3,65]	173/340 (50,9 %)	4,60 [3,65; 5,65]	1,28 [1,05; 1,57] p=0,0164

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

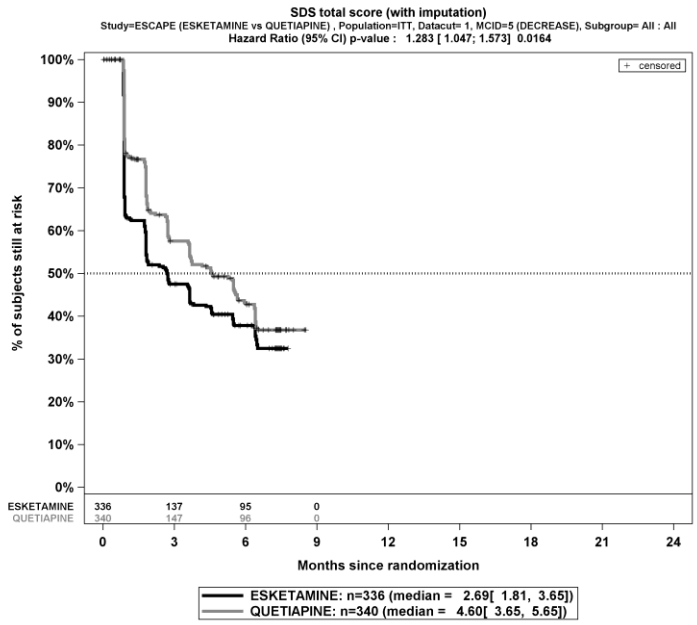
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)* , ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

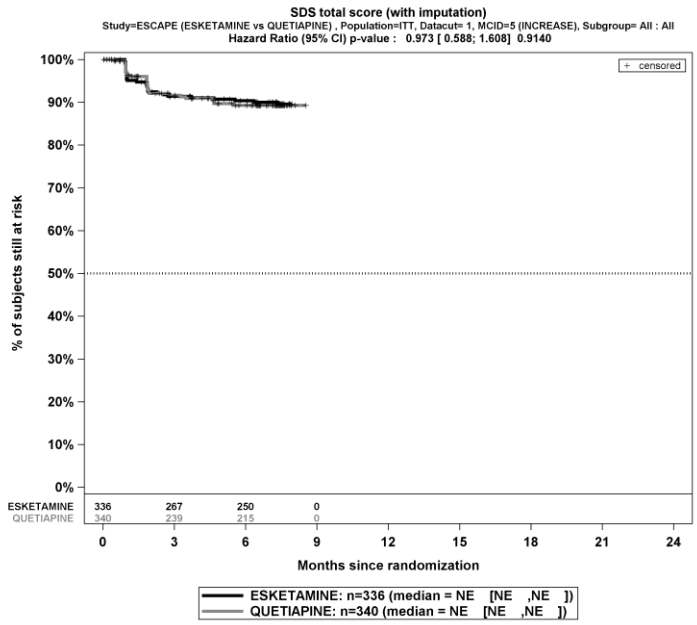
Anhang 4-I Tabelle 4-11: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]				
31/336 (9,2 %)	NA [NA; NA]	30/340 (8,8 %)	NA [NA; NA]	0,97 [0,59; 1,61] p=0,9140
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]				
5/336 (1,5 %)	NA [NA; NA]	9/340 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,51 [0,17; 1,52] p=0,2244

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

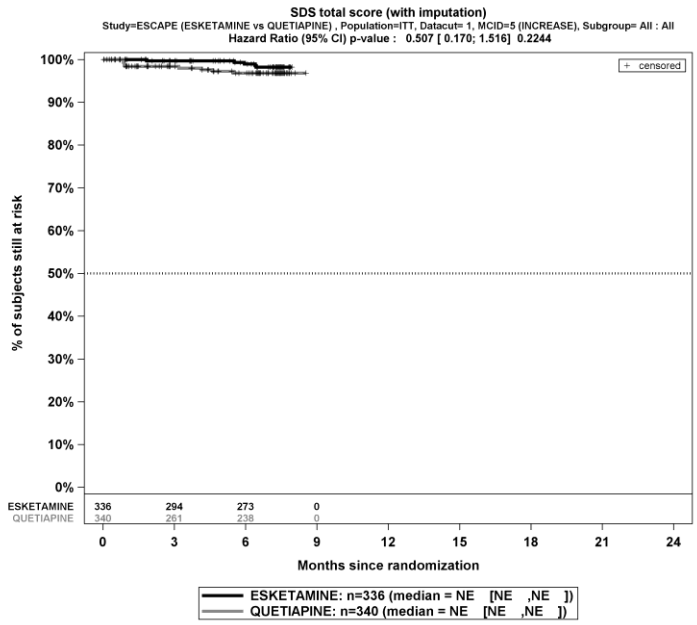
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Morbidität – Funktionale Remission gemäß SDS – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-12: Rücklaufquoten des Erhebungsinstruments SDS nach Erhebungszeitpunkt (imputiert)

ESCAPE-TRD								
	Rücklaufquoten Population in der Studie[a,b,d]				Rücklaufquoten ITT Population[a,c,d]			
	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI	
Visite	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	336	326 (97,0%)	340	333 (97,9%)	336	326 (97,0%)	340	333 (97,9%)
Tag 29	324	314 (96,9%)	328	315 (96,0%)	336	314 (93,5%)	340	315 (92,6%)
Woche 8	**316**	**301 (95,3%)**	**301**	**279 (92,7%)**	**336**	**301 (89,6%)**	**340**	**279 (82,1%)**
Woche 12	309	289 (93,5%)	278	263 (94,6%)	335	289 (86,3%)	340	263 (77,4%)
Woche 16	304	285 (93,8%)	269	251 (93,3%)	335	285 (85,1%)	340	251 (73,8%)
Woche 20	299	282 (94,3%)	265	252 (95,1%)	335	282 (84,2%)	339	252 (74,3%)
Woche 24	292	273 (93,5%)	257	242 (94,2%)	335	273 (81,5%)	339	242 (71,4%)
Woche 28	282	265 (94,0%)	250	238 (95,2%)	335	265 (79,1%)	339	238 (70,2%)
Woche 32	**277**	**265 (95,7%)**	**239**	**225 (94,1%)**	**335**	**265 (79,1%)**	**339**	**225 (66,4%)**

a: Diese Rücklaufquoten berücksichtigen als „erhalten“ die Patienten, bei denen bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores).
b: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch die Anzahl der Studienteilnehmer, die sich noch in der Studie befinden (inklusive Studienteilnehmer im Follow-up nach frühzeitigem Abbruch der Studienintervention).
c: Anzahl beantworteter Fragebögen geteilt durch Anzahl der Studienteilnehmer abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Patienten.
d: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

ESK: Esketamin, ITT: Intention to treat, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n: Anzahl gültiger Ereignisse, QTP: Quetiapin XR, SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TRD: Therapieresistente Major Depression

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-13: Verlaufswerte für *funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore (imputiert)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

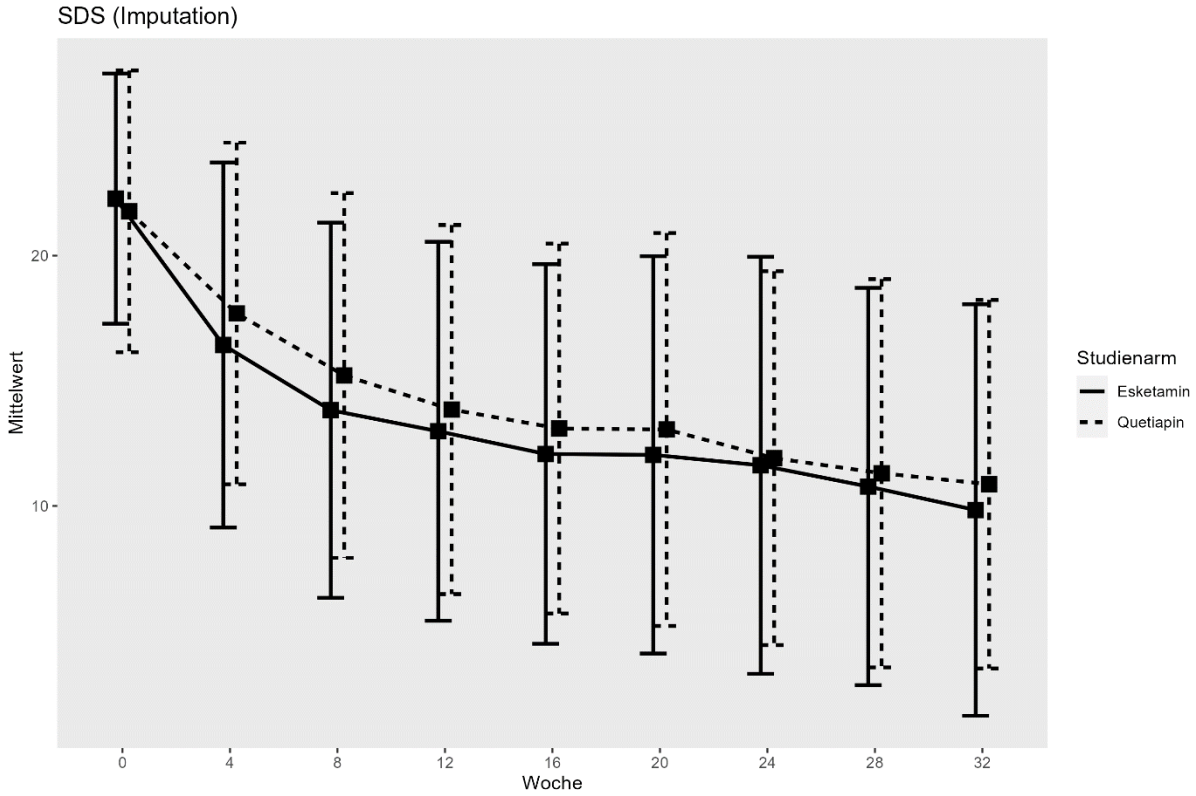
ESCAPE-TRD	**ESK + SSRI/SNRI[a]**			**QTP + SSRI/SNRI[a]**		
	N	**Mittelwert**	**SD**	**N**	**Mittelwert**	**SD**
Baseline	326	22,28	5,00	333	21,77	5,63
Woche 4	314	16,43	7,29	315	17,69	6,83
Woche 8	301	13,82	7,50	279	15,21	7,29
Woche 12	289	12,98	7,57	263	13,85	7,37
Woche 16	285	12,08	7,59	251	13,09	7,39
Woche 20	282	12,04	7,94	252	13,05	7,85
Woche 24	273	11,62	8,33	242	11,91	7,47
Woche 28	265	10,78	7,94	238	11,31	7,76
Woche 32	265	9,84	8,22	225	10,87	7,36

a: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; QTP: Quetiapin; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: Therapieresistente Major Depression.

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Die folgende Grafik stellt eine Übersicht der Werte im Studienverlauf dar.



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-8: Verlaufswerte für den Endpunkt *funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore (imputiert)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Anhang 4-I Tabelle 4-14: Ergebnisse für Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit funktionaler Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8 (imputiert)[c]				
52/336 (15,5 %)	43/340 (12,7 %)	1,26 [0,82; 1,95] p=0,2949	1,22 [0,84; 1,78] p=0,2969	2,80 % [-2,40 %; 8,00 %] p=0,2952
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32 (imputiert)[c]				
121/336 (36,0 %)	72/340 (21,2 %)	2,11 [1,50; 2,97] p<0,0001	1,71 [1,33; 2,19] p<0,0001	15,00 % [8,20 %; 21,70 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

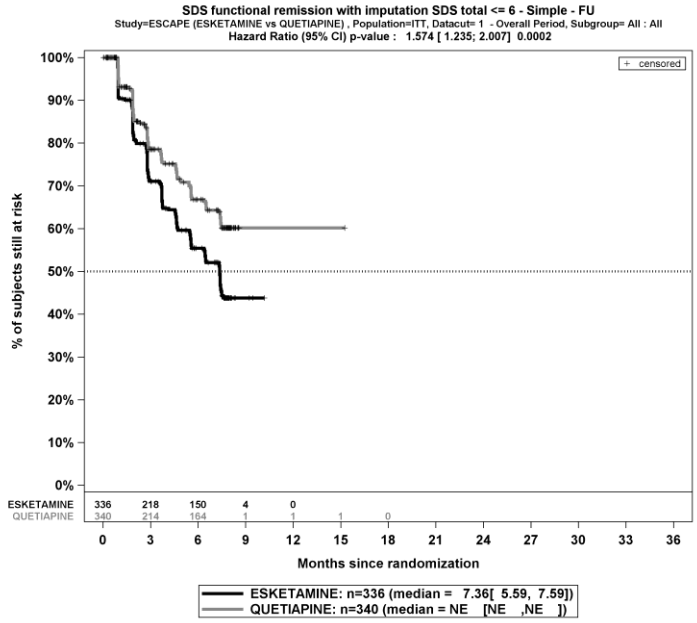
Anhang 4-I Tabelle 4-15: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]				
165/336 (49,1 %)	7,36 [5,58; 7,59]	109/340 (32,1 %)	NA [NA; NA]	1,57 [1,24; 2,01] p=0,0002
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]				
77/336 (22,9 %)	NA [NA; NA]	56/340 (16,5 %)	NA [NA; NA]	1,30 [0,92; 1,84] p=0,1357

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

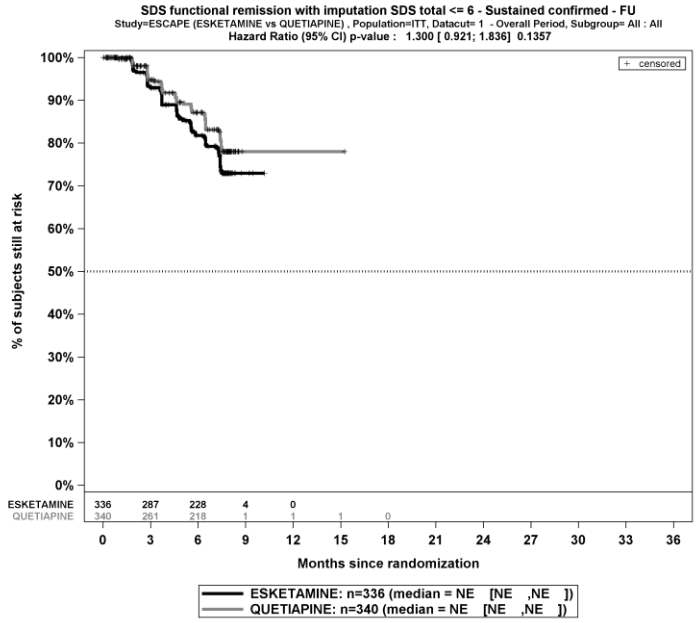
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS − RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-16: Ergebnisse für Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswertungszeitpunkt	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswertungszeitpunkt	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 8									
306	46,17 (18,06)	65,02 (1,33)	18,71 (1,44)	281	45,75 (17,73)	60,88 (1,36)	14,28 (1,47)	4,44 [1,70; 7,17] p=0,0015	0,18 [0,01; 0,34]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 32									
271	46,17 (18,06)	70,78 (1,36)	24,30 (1,51)	230	45,75 (17,73)	68,53 (1,40)	21,65 (1,55)	2,65 [-0,38; 5,68] p=0,0858	0,11 [-0,07; 0,28]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-17: Ergebnisse für Morbidität – Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7, ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 8				
46/336 (13,7 %)	83/340 (24,4 %)	0,49 [0,33; 0,73] p=0,0004	0,56 [0,40; 0,78] p=0,0006	-10,70 % [-16,60 %; -4,80 %] p=0,0003
Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte zu Woche 32				
77/336 (22,9 %)	119/340 (35,0 %)	0,54 [0,39; 0,77] p=0,0004	0,65 [0,51; 0,83] p=0,0005	-12,30 % [-19,00 %; -5,50 %] p=0,0004
Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 8				
45/336 (13,4 %)	82/340 (24,1 %)	0,49 [0,33; 0,73] p=0,0004	0,56 [0,40; 0,77] p=0,0005	-10,70 % [-16,60 %; -4,90 %] p=0,0003
Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte zu Woche 32				
77/336 (22,9 %)	118/340 (34,7 %)	0,55 [0,39; 0,78] p=0,0006	0,66 [0,51; 0,84] p=0,0007	-12,00 % [-18,70 %; -5,20 %] p=0,0005
Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8				
38/336 (11,3 %)	65/340 (19,1 %)	0,54 [0,35; 0,83] p=0,0049	0,59 [0,41; 0,86] p=0,0057	-7,80 % [-13,20 %; -2,40 %] p=0,0046
Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32				
71/336 (21,1 %)	110/340 (32,4 %)	0,55 [0,39; 0,78] p=0,0008	0,65 [0,50; 0,84] p=0,0009	-11,40 % [-18,00 %; -4,80 %] p=0,0007

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

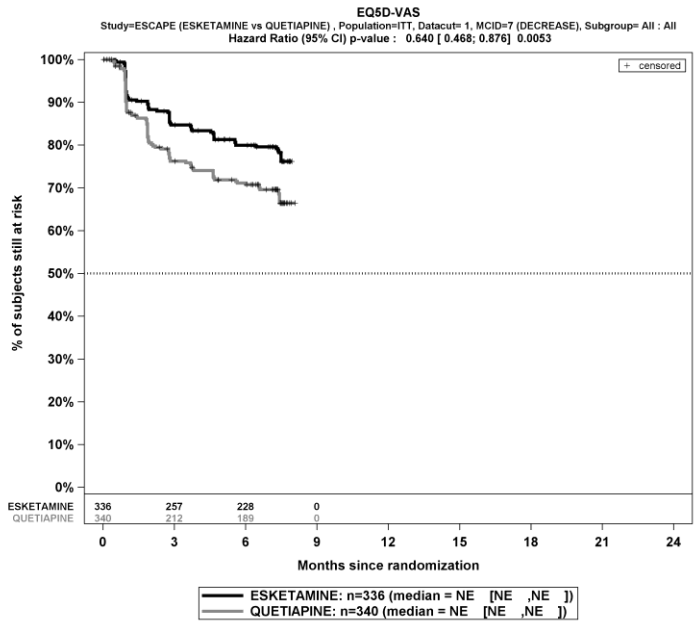
Anhang 4-I Tabelle 4-18: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7, ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte				
67/336 (19,9 %)	NA [NA; NA]	94/340 (27,7 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,47; 0,88] p=0,0053
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte				
12/336 (3,6 %)	NA [NA; NA]	15/340 (4,4 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,34; 1,58] p=0,4313
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte				
67/336 (19,9 %)	NA [NA; NA]	92/340 (27,1 %)	NA [NA; NA]	0,65 [0,48; 0,90] p=0,0083
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥10 Punkte				
12/336 (3,6 %)	NA [NA; NA]	15/340 (4,4 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,34; 1,58] p=0,4321
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte				
46/336 (13,7 %)	NA [NA; NA]	57/340 (16,8 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,50; 1,09] p=0,1289
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte				
6/336 (1,8 %)	NA [NA; NA]	8/340 (2,4 %)	NA [NA; NA]	0,66 [0,23; 1,92] p=0,4492

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

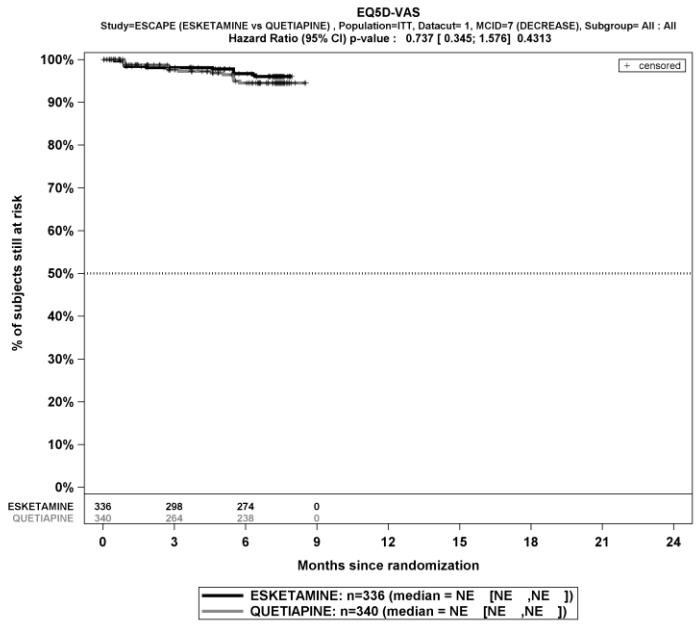
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

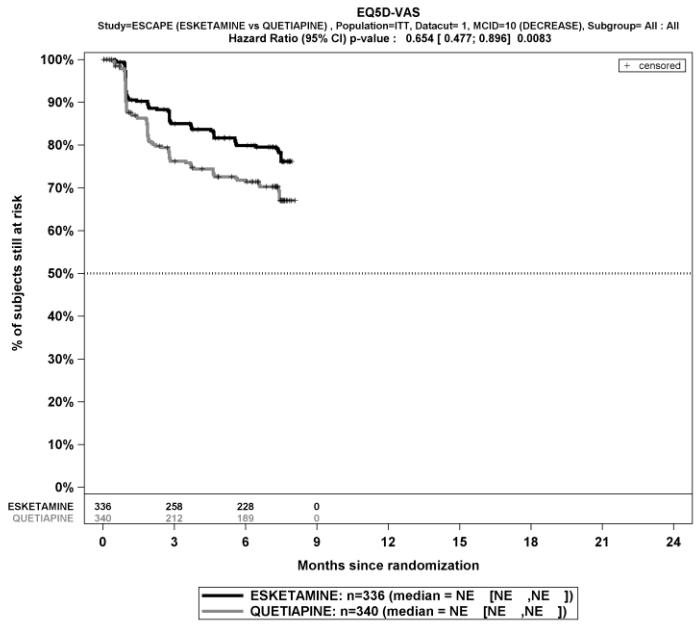
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

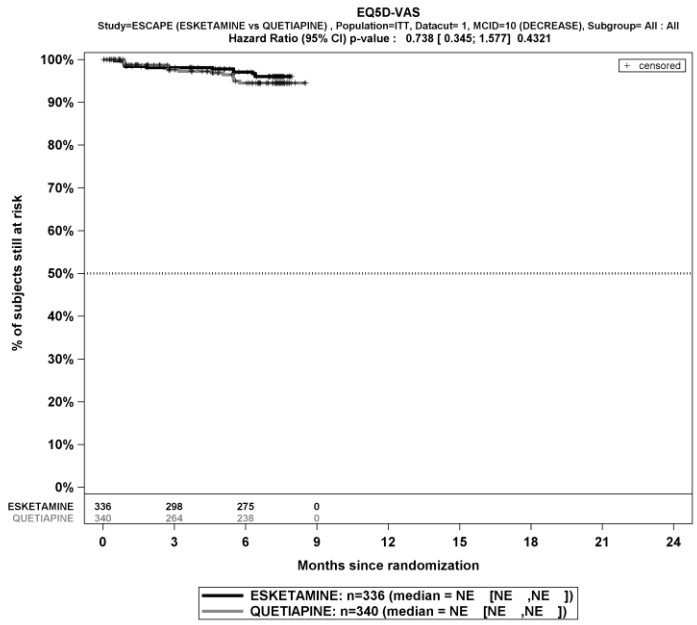
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

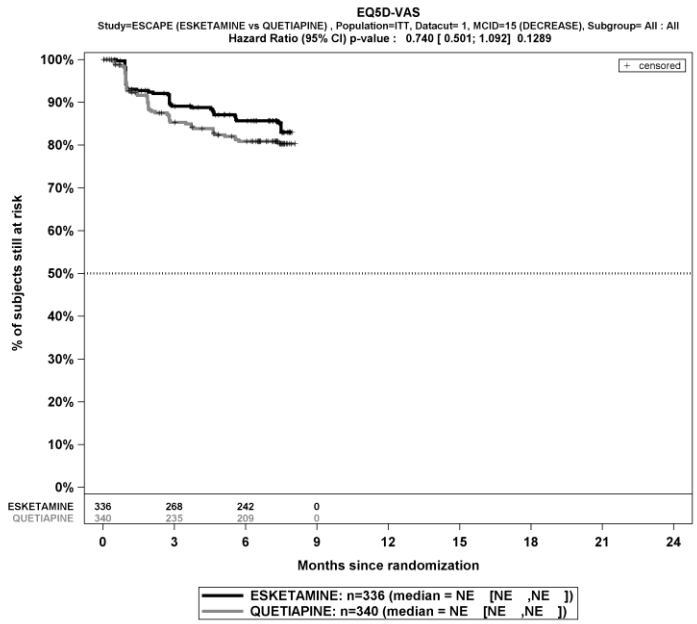
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

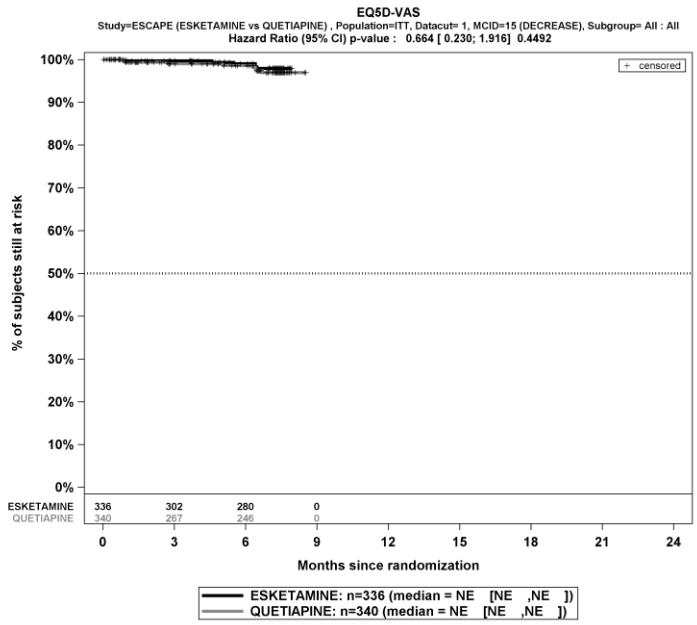
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß QLDS − RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
N[a]	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswertungszeitpunkt**	**LS-MW (SE)[b]**	**N[a]**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswertungszeitpunkt**	**LS-MW (SE)[b]**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]**	**SMD [95 %-KI][c]**
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 8									
305	24,06 (6,46)	12,57 (0,68)	-11,29 (0,74)	278	23,65 (6,75)	15,47 (0,69)	-8,34 (0,75)	-2,96 [-4,35; -1,56] p<0,0001	-0,23 [-0,40; -0,07]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 32									
271	24,06 (6,46)	9,05 (0,69)	-14,74 (0,76)	227	23,65 (6,75)	11,14 (0,71)	-12,44 (0,79)	-2,31 [-3,83; -0,79] p=0,0030	-0,19 [-0,36; -0,01]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verschlechterung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8				
31/336 (9,2 %)	61/340 (17,9 %)	0,47 [0,29; 0,74] p=0,0010	0,51 [0,34; 0,77] p=0,0013	-8,70 % [-13,90 %; -3,60 %] p=0,0009
Verschlechterung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32				
64/336 (19,1 %)	110/340 (32,4 %)	0,48 [0,34; 0,69] p<0,0001	0,58 [0,45; 0,76] p<0,0001	-13,50 % [-19,90 %; -7,00 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

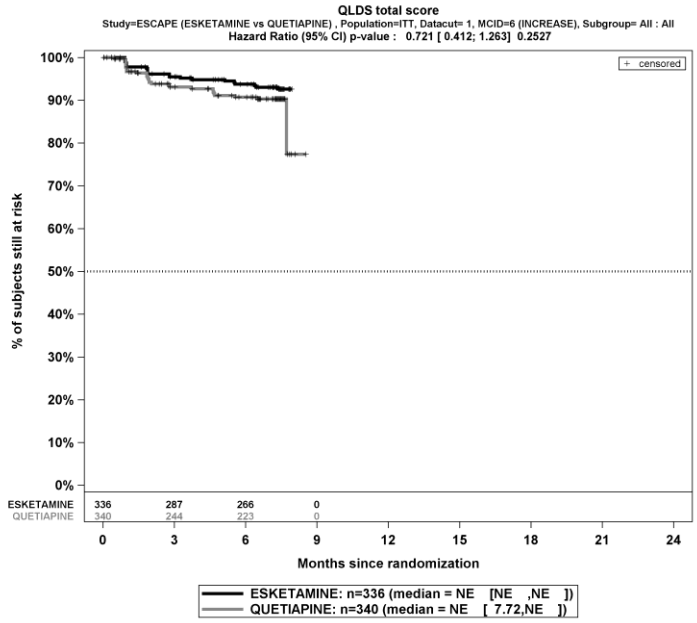
Anhang 4-I Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥6 Punkte (15 % der Skalenspannweite) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)				
22/336 (6,6 %)	NA [NA; NA]	28/340 (8,2 %)	NA [7,72; NA]	0,72 [0,41; 1,26] p=0,2527
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)				
2/336 (0,6 %)	NA [NA; NA]	2/340 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0,86 [0,12; 6,14] p=0,8845

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

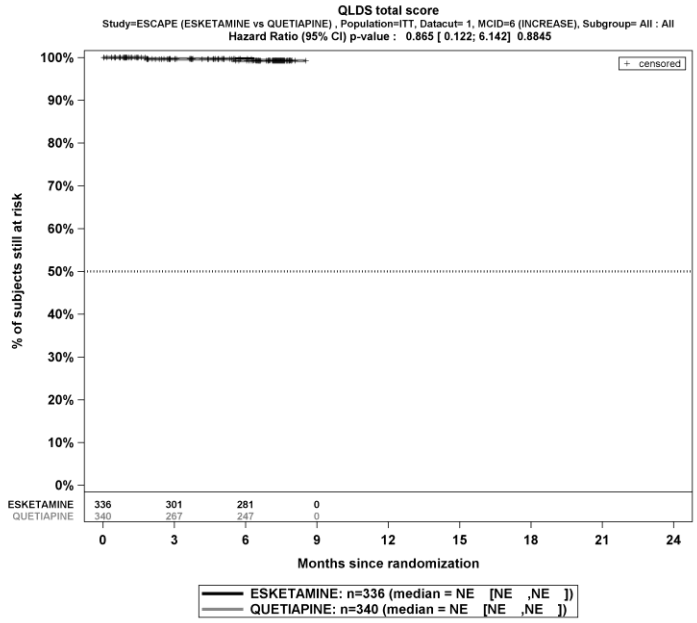
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS um ≥ 6 Punkte (15 % der Skalenspannweite)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36 − RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswertungszeitpunkt	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Auswertungszeitpunkt	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 8									
269	20,48 (7,00)	35,60 (0,88)	14,63 (0,94)	244	21,46 (8,33)	33,09 (0,91)	12,06 (0,97)	2,56 [0,76; 4,36] p=0,0054	0,17 [-0,01; 0,34]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 32									
248	20,48 (7,00)	41,02 (0,89)	19,96 (1,03)	200	21,46 (8,33)	38,61 (0,94)	17,16 (1,08)	2,80 [0,61; 4,99] p=0,0125	0,18 [-0,01; 0,36]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 8									
269	47,10 (8,93)	49,61 (0,54)	2,42 (0,58)	244	46,92 (9,19)	48,82 (0,55)	1,65 (0,60)	0,77 [-0,31; 1,85] p=0,1625	0,08 [-0,09; 0,26]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 32									
248	47,10 (8,93)	50,76 (0,55)	3,46 (0,62)	200	46,92 (9,19)	50,30 (0,57)	3,11 (0,65)	0,36 [-0,92; 1,63] p=0,5832	0,04 [-0,15; 0,22]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36 um ≥ 9,6 Punkte in der MCS und ≥ 9,4 Punkte in der PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
Verschlechterung in der MCS zu Woche 8				
67/336 (19,9 %)	91/340 (26,8 %)	0,68 [0,47; 0,97] p=0,0333	0,74 [0,56; 0,98] p=0,0341	-6,90 % [-13,30 %; -0,60 %] p=0,0321
Verschlechterung in der MCS zu Woche 32				
86/336 (25,6 %)	137/340 (40,3 %)	0,51 [0,36; 0,70] p<0,0001	0,63 [0,51; 0,79] p<0,0001	-14,80 % [-21,80 %; -7,80 %] p<0,0001
Verschlechterung in der PCS zu Woche 8				
78/336 (23,2 %)	96/340 (28,2 %)	0,77 [0,54; 1,08] p=0,1313	0,82 [0,63; 1,06] p=0,1327	-5,10 % [-11,70 %; 1,50 %] p=0,1307
Verschlechterung in der PCS zu Woche 32				
95/336 (28,3 %)	151/340 (44,4 %)	0,49 [0,35; 0,67] p<0,0001	0,63 [0,52; 0,78] p<0,0001	-16,30 % [-23,40 %; -9,10 %] p<0,0001

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

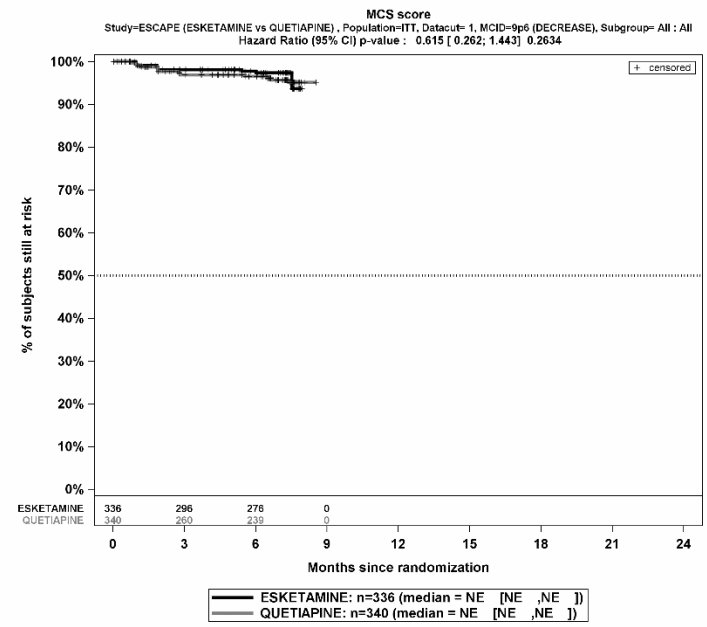
Anhang 4-I Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36 um ≥ 9,6 Punkte in der MCS und ≥ 9,4 Punkte in der PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ESCAPE-TRD, ITT-Population

ESK + SSRI/SNRI		**QTP + SSRI/SNRI**		**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**
Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**HR [95 %-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in der MCS				
9/336 (2,7 %)	NA [NA; NA]	13/340 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,61 [0,26; 1,44] p=0,2634
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der MCS				
4/336 (1,2 %)	NA [NA; NA]	1/340 (0,3 %)	NA [NA; NA]	3,38 [0,38; 30,27] p=0,2763
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in der PCS				
44/336 (13,1 %)	NA [NA; NA]	52/340 (15,3 %)	8,54 [8,54; NA]	0,74 [0,49; 1,11] p=0,1512
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der PCS				
6/336 (1,8 %)	NA [NA; NA]	11/340 (3,2 %)	NA [NA; NA]	0,48 [0,18; 1,29] p=0,1459

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

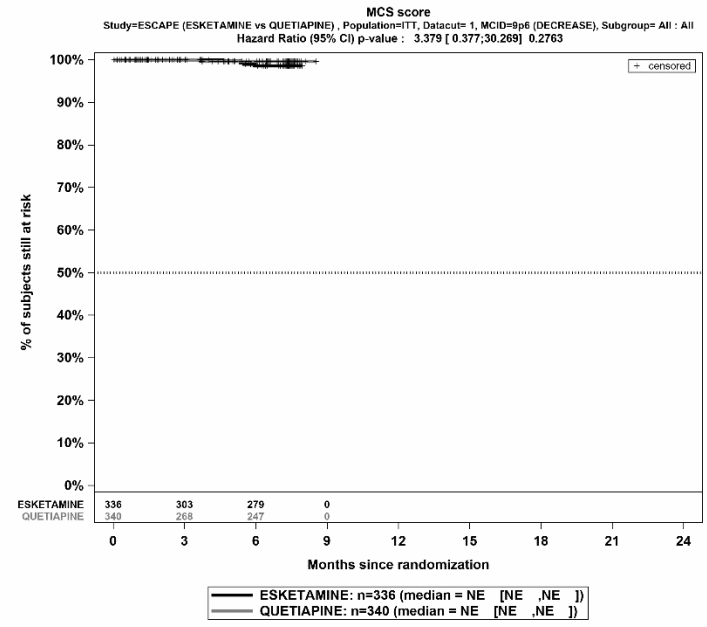
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in der MCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

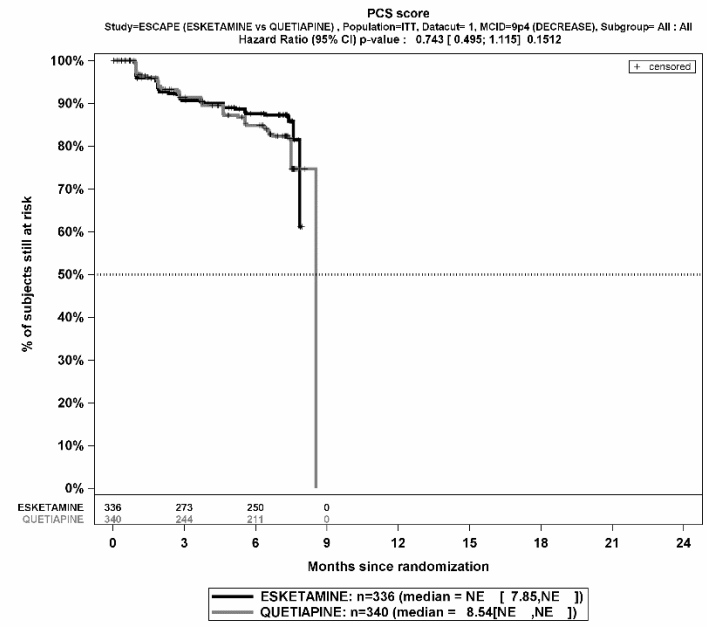
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der MCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

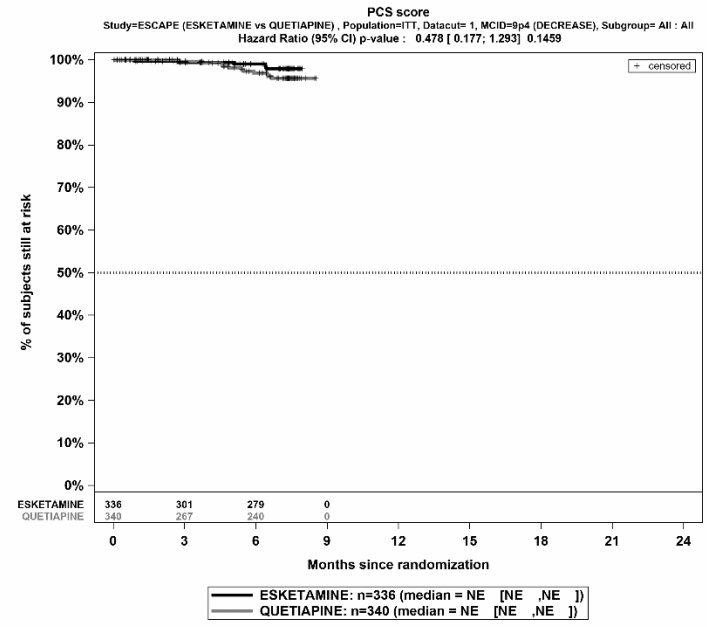
Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in der PCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der PCS*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Ansprechen gemäß MADRS Gesamtscore (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 %)

Anhang 4-I Tabelle 4-25: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 8, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	61/111 (55,0 %)	40/118 (33,9 %)	2,38 [1,40; 4,06] p=0,0014	1,62 [1,20; 2,19] p=0,0018	21,10 % [8,50 %; 33,70 %] p=0,0010
Weiblich	119/225 (52,9 %)	90/222 (40,5 %)	1,65 [1,13; 2,40] p=0,0090	1,30 [1,07; 1,60] p=0,0097	12,30 % [3,20 %; 21,50 %] p=0,0084
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 8; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	170/317 (53,6 %)	123/322 (38,2 %)	1,87 [1,36; 2,56] p<0,0001	1,40 [1,18; 1,67] p=0,0001	15,40 % [7,80 %; 23,10 %] p<0,0001
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	7/18 (38,9 %)	1,75 [0,47; 6,45] p=0,4082	1,35 [0,66; 2,78] p=0,4096	13,70 % [-18,10 %; 45,50 %] p=0,3970
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	115/204 (56,4 %)	87/211 (41,2 %)	1,84 [1,25; 2,72] p=0,0021	1,37 [1,12; 1,67] p=0,0023	15,10 % [5,60 %; 24,60 %] p=0,0018
≥3	65/132 (49,2 %)	43/129 (33,3 %)	1,94 [1,18; 3,20] p=0,0092	1,48 [1,09; 1,99] p=0,0106	15,90 % [4,10 %; 27,70 %] p=0,0082
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	131/245 (53,5 %)	98/248 (39,5 %)	1,76 [1,23; 2,52] p=0,0019	1,35 [1,11; 1,64] p=0,0022	14,00 % [5,20 %; 22,70 %] p=0,0017
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	49/91 (53,9 %)	32/91 (35,2 %)	2,15 [1,19; 3,90] p=0,0115	1,53 [1,09; 2,15] p=0,0134	18,70 % [4,50 %; 32,90 %] p=0,0098
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	91/161 (56,5 %)	52/152 (34,2 %)	2,50 [1,58; 3,95] p<0,0001	1,65 [1,27; 2,14] p=0,0001	22,30 % [11,60 %; 33,10 %] p<0,0001
SSRI	89/175 (50,9 %)	78/188 (41,5 %)	1,46 [0,96; 2,21] p=0,0740	1,23 [0,98; 1,53] p=0,0744	9,40 % [-0,90 %; 19,60 %] p=0,0724

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	113/214 (52,8 %)	66/209 (31,6 %)	2,42 [1,63; 3,60] p<0,0001	1,67 [1,32; 2,12] p<0,0001	21,20 % [12,00 %; 30,40 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	15/49 (30,6 %)	14/45 (31,1 %)	0,98 [0,41; 2,35] p=0,9585	0,98 [0,54; 1,80] p=0,9583	-0,50 % [-19,20 %; 18,20 %] p=0,9583
Amerika	47/67 (70,2 %)	42/77 (54,6 %)	1,96 [0,98; 3,90] p=0,0554	1,29 [0,99; 1,66] p=0,0549	15,60 % [0,00 %; 31,20 %] p=0,0501
Afrika	5/6 (83,3 %)	8/9 (88,9 %)	0,63 [0,03; 12,41] p=0,7645	0,94 [0,61; 1,44] p=0,7665	-5,60 % [-41,80 %; 30,60 %] p=0,7636

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023. (87)

Anhang 4-I Tabelle 4-26: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 32, ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	73/111 (65,8 %)	54/118 (45,8 %)	2,28 [1,33 ; 3,88] p=0,0024	1,44 [1,13 ; 1,82] p=0,0028	20,00 % [7,40 % ; 32,60 %] p=0,0019
Weiblich	159/225 (70,7 %)	127/222 (57,2 %)	1,80 [1,22 ; 2,67] p=0,0031	1,24 [1,07 ; 1,42] p=0,0034	13,50 % [4,60 % ; 22,30 %] p=0,0028
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 32; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	220/317 (69,4 %)	172/322 (53,4 %)	1,98 [1,43 ; 2,73] p<0,0001	1,30 [1,15 ; 1,47] p<0,0001	16,00 % [8,50 % ; 23,40 %] p<0,0001
65-74 Jahre	12/19 (63,2 %)	9/18 (50,0 %)	1,71 [0,46 ; 6,37] p=0,4257	1,26 [0,71 ; 2,25] p=0,4264	13,20 % [-18,50 % ; 44,80 %] p=0,4157
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	150/204 (73,5 %)	124/211 (58,8 %)	1,95 [1,29 ; 2,95] p=0,0015	1,25 [1,09 ; 1,44] p=0,0017	14,80 % [5,80 % ; 23,70 %] p=0,0013
≥3	82/132 (62,1 %)	57/129 (44,2 %)	2,07 [1,26 ; 3,40] p=0,0038	1,41 [1,11 ; 1,78] p=0,0045	17,90 % [6,00 % ; 29,80 %] p=0,0032
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	168/245 (68,6 %)	135/248 (54,4 %)	1,83 [1,26 ; 2,64] p=0,0013	1,26 [1,09 ; 1,45] p=0,0014	14,10 % [5,60 % ; 22,60 %] p=0,0011
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	64/91 (70,3 %)	46/91 (50,6 %)	2,32 [1,26 ; 4,26] p=0,0065	1,39 [1,09 ; 1,77] p=0,0078	19,80 % [5,90 % ; 33,70 %] p=0,0053
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	121/161 (75,2 %)	76/152 (50,0 %)	3,02 [1,88 ; 4,88] p<0,0001	1,50 [1,25 ; 1,80] p<0,0001	25,20 % [14,80 % ; 35,50 %] p<0,0001
SSRI	111/175 (63,4 %)	105/188 (55,9 %)	1,37 [0,90 ; 2,09] p=0,1422	1,14 [0,96 ; 1,35] p=0,1418	7,60 % [-2,50 % ; 17,60 %] p=0,1400
Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %) zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2					

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Europa	148/214 (69,2 %)	95/209 (45,5 %)	2,69 [1,81 ; 4,01] p<0,0001	1,52 [1,28 ; 1,81] p<0,0001	23,70 % [14,50 % ; 32,90 %] p<0,0001
Asien-Pazifik	22/49 (44,9 %)	24/45 (53,3 %)	0,71 [0,32 ; 1,61] p=0,4163	0,84 [0,56 ; 1,27] p=0,4144	-8,40 % [-28,60 % ; 11,70 %] p=0,4122
Amerika	56/67 (83,6 %)	56/77 (72,7 %)	1,91 [0,84 ; 4,33] p=0,1194	1,15 [0,97 ; 1,37] p=0,1153	10,90 % [-2,50 % ; 24,20 %] p=0,1104
Afrika	6/6 (100,0 %)	6/9 (66,7 %)	NA [NA ; NA] p=NA	1,50 [0,94 ; 2,38] p=0,0854	33,30 % [2,50 % ; 64,10 %] p=0,0339

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023. (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zum Ansprechen gemäß MADRS Gesamtscore (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %)

Anhang 4-I Tabelle 4-27: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥50 %), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	93/111 (83,8 %)	1,38 [0,95; 1,45]	77/118 (65,3 %)	2,33 [1,87; 2,83]	1,83 [1,35; 2,48] p<0,0001
Weiblich	199/225 (88,4 %)	1,41 [1,38; 1,87]	163/222 (73,4 %)	2,04 [1,87; 2,33]	1,51 [1,23; 1,85] p=0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	275/317 (86,8 %)	1,41 [1,38; 1,61]	227/322 (70,5 %)	2,30 [1,91; 2,33]	1,61 [1,35; 1,92] p<0,0001
65-74 Jahre	17/19 (89,5 %)	1,41 [0,49; 2,30]	13/18 (72,2 %)	2,33 [1,54; 3,75]	1,53 [0,74; 3,17] p=0,2551
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	181/204 (88,7 %)	1,41 [1,35; 1,45]	163/211 (77,3 %)	1,94 [1,87; 2,33]	1,55 [1,25; 1,91] p<0,0001
≥3	111/132 (84,1 %)	1,84 [1,08; 1,97]	77/129 (59,7 %)	2,33 [1,91; 3,25]	1,78 [1,33; 2,39] p=0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	214/245 (87,4 %)	1,41 [1,02; 1,45]	173/248 (69,8 %)	1,94 [1,87; 2,33]	1,63 [1,33; 1,99] p<0,0001
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	78/91 (85,7 %)	1,45 [1,38; 1,87]	67/91 (73,6 %)	2,37 [1,91; 3,15]	1,55 [1,12; 2,16] p=0,0083
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	143/161 (88,8 %)	1,41 [0,99; 1,45]	103/152 (67,8 %)	2,33 [1,87; 3,25]	1,73 [1,34; 2,23] p<0,0001

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	149/175 (85,1 %)	1,45 [1,38; 1,87]	137/188 (72,9 %)	2,04 [1,87; 2,33]	1,48 [1,17; 1,87] p=0,0009
Zeit bis zum erstmaligen Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	184/214 (86,0 %)	1,41 [1,35; 1,61]	134/209 (64,1 %)	2,43 [2,30; 3,29]	1,92 [1,53; 2,40] p<0,0001
Asien-Pazifik	39/49 (79,6 %)	2,14 [1,45; 2,79]	32/45 (71,1 %)	2,04 [1,41; 3,32]	1,09 [0,69; 1,75] p=0,7093
Amerika	63/67 (94,0 %)	0,95 [0,95; 1,41]	65/77 (84,4 %)	1,87 [1,41; 2,23]	1,53 [1,08; 2,17] p=0,0161
Afrika	6/6 (100,0 %)	1,18 [0,26; 1,87]	9/9 (100,0 %)	0,49 [0,26; 1,87]	0,96 [0,33; 2,80] p=0,9423

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023. (87)

Anhang 4-I Tabelle 4-28: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	70/111 (63,1 %)	4,21 [2,79; 5,55]	48/118 (40,7 %)	6,47 [5,09; 7,75]	1,74 [1,20; 2,51] p=0,0034
Weiblich	147/225 (65,3 %)	4,21 [3,68; 5,09]	117/222 (52,7 %)	5,88 [5,06; 6,57]	1,39 [1,09; 1,77] p=0,0076
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	205/317 (64,7 %)	4,21 [3,68; 4,99]	156/322 (48,5 %)	6,01 [5,13; 6,90]	1,49 [1,21; 1,84] p=0,0002
65-74 Jahre	12/19 (63,2 %)	4,63 [1,41; 7,36]	9/18 (50,0 %)	5,22 [2,33; NA]	1,36 [0,57; 3,25] p=0,4894
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	140/204 (68,6 %)	3,61 [2,79; 4,17]	110/211 (52,1 %)	5,55 [5,06; 6,47]	1,63 [1,27; 2,10] p=0,0001
≥3	77/132 (58,3 %)	5,55 [4,60; 6,87]	55/129 (42,6 %)	6,90 [5,13; NA]	1,32 [0,93; 1,87] p=0,1156
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	155/245 (63,3 %)	4,37 [3,61; 5,09]	123/248 (49,6 %)	5,65 [5,09; 6,47]	1,37 [1,08; 1,73] p=0,0099
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	62/91 (68,1 %)	4,17 [2,73; 5,91]	42/91 (46,2 %)	6,96 [5,03; NA]	1,85 [1,25; 2,74] p=0,0021
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	111/161 (68,9 %)	4,07 [2,83; 4,67]	67/152 (44,1 %)	6,50 [5,49; 7,75]	1,83 [1,35; 2,48] p<0,0001
SSRI	106/175 (60,6 %)	4,60 [3,71; 5,55]	98/188 (52,1 %)	5,55 [4,24; 6,47]	1,25 [0,95; 1,65] p=0,1121

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zum dauerhaften Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscore um ≥ 50 %); Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	138/214 (64,5 %)	4,27 [3,71; 5,09]	84/209 (40,2 %)	6,90 [5,62; NA]	1,80 [1,37; 2,36] p<0,0001
Asien-Pazifik	20/49 (40,8 %)	NA [4,21; NA]	20/45 (44,4 %)	6,93 [5,55; NA]	0,94 [0,50; 1,74] p=0,8305
Amerika	54/67 (80,6 %)	2,37 [1,87; 3,68]	55/77 (71,4 %)	4,17 [3,25; 5,13]	1,42 [0,97; 2,07] p=0,0672
Afrika	5/6 (83,3 %)	3,01 [1,41; NA]	6/9 (66,7 %)	5,49 [0,46; NA]	1,66 [0,50; 5,54] p=0,4094

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023. (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des Schweregrads der depressiven Erkrankung gemäß CGI-S

Anhang 4-I Tabelle 4-29: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 8, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	102	4,85 (0,57)	3,17 (0,09)	-1,68 (0,09)	96	4,84 (0,70)	3,60 (0,09)	-1,25 (0,09)	-0,43 [-0,69; -0,17] p=0,0011	-0,47 [-0,75; -0,18]
Weiblich	210	4,84 (0,65)	3,24 (0,06)	-1,64 (0,07)	196	4,91 (0,70)	3,46 (0,06)	-1,41 (0,07)	-0,23 [-0,41; -0,04] p=0,0148	-0,24 [-0,44; -0,05]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 8; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	294	4,86 (0,62)	3,21 (0,05)	-1,67 (0,05)	278	4,89 (0,71)	3,52 (0,05)	-1,36 (0,06)	-0,31 [-0,46; -0,15] p<0,0001	-0,33 [-0,49; -0,16]
65-74 Jahre	18	4,58 (0,61)	3,33 (0,21)	-1,34 (0,22)	14	4,78 (0,55)	3,38 (0,23)	-1,25 (0,24)	-0,09 [-0,74; 0,56] p=0,7790	-0,10 [-0,80; 0,60]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	188	4,81 (0,59)	3,15 (0,06)	-1,68 (0,07)	184	4,83 (0,67)	3,40 (0,06)	-1,43 (0,07)	-0,26 [-0,44; -0,07] p=0,0073	-0,28 [-0,48; -0,07]
≥ 3	124	4,89 (0,67)	3,32 (0,08)	-1,61 (0,09)	108	4,97 (0,74)	3,69 (0,09)	-1,24 (0,09)	-0,37 [-0,61; -0,13] p=0,0026	-0,40 [-0,66; -0,14]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	225	4,73 (0,58)	3,12 (0,06)	-1,64 (0,06)	210	4,77 (0,68)	3,41 (0,06)	-1,34 (0,06)	-0,30 [-0,47; -0,13] p=0,0006	-0,33 [-0,52; -0,14]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	87	5,15 (0,63)	3,48 (0,10)	-1,70 (0,10)	82	5,19 (0,67)	3,76 (0,10)	-1,41 (0,11)	-0,29 [-0,59; 0,00] p=0,0532	-0,30 [-0,60; 0,01]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	150	4,76 (0,62)	3,22 (0,07)	-1,62 (0,07)	128	4,91 (0,72)	3,55 (0,07)	-1,27 (0,08)	-0,34 [-0,55; -0,14] p=0,0010	-0,40 [-0,64; -0,16]
SSRI	162	4,92 (0,62)	3,22 (0,07)	-1,68 (0,08)	164	4,86 (0,69)	3,47 (0,07)	-1,43 (0,08)	-0,25 [-0,47; -0,04] p=0,0206	-0,26 [-0,47; -0,04]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	200	4,90 (0,56)	3,23 (0,06)	-1,68 (0,07)	175	4,92 (0,66)	3,64 (0,07)	-1,27 (0,07)	-0,41 [-0,60; -0,23] p<0,0001	-0,45 [-0,65; -0,24]
Asien-Pazifik	42	5,04 (0,79)	3,53 (0,14)	-1,54 (0,15)	37	5,04 (0,82)	3,63 (0,15)	-1,45 (0,16)	-0,09 [-0,51; 0,33] p=0,6660	-0,10 [-0,54; 0,35]
Amerika	64	4,52 (0,59)	3,09 (0,11)	-1,54 (0,11)	71	4,67 (0,73)	3,22 (0,10)	-1,39 (0,11)	-0,14 [-0,45; 0,16] p=0,3502	-0,16 [-0,50; 0,18]
Afrika	6	4,83 (0,41)	1,92 (0,41)	-3,01 (0,43)	9	5,00 (0,00)	2,61 (0,34)	-2,32 (0,35)	-0,69 [-1,80; 0,42] p=0,2211	-0,62 [-1,68; 0,45]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023. (87)

Anhang 4-I Tabelle 4-30: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 32, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	85	4,85 (0,57)	2,40 (0,09)	-2,44 (0,10)	69	4,84 (0,70)	2,86 (0,10)	-1,97 (0,10)	-0,48 [-0,76; -0,20] p=0,0008	-0,54 [-0,86; -0,22]
Weiblich	189	4,84 (0,65)	2,43 (0,06)	-2,44 (0,07)	161	4,91 (0,70)	2,73 (0,07)	-2,14 (0,07)	-0,31 [-0,50; -0,12] p=0,0016	-0,34 [-0,55; -0,13]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 32; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	261	4,86 (0,62)	2,39 (0,05)	-2,49 (0,06)	218	4,89 (0,71)	2,77 (0,06)	-2,09 (0,06)	-0,40 [-0,56; -0,24] p<0,0001	-0,44 [-0,62; -0,26]
65-74 Jahre	13	4,58 (0,61)	3,09 (0,23)	-1,58 (0,24)	12	4,78 (0,55)	2,76 (0,24)	-1,88 (0,25)	0,30 [-0,39; 1,00] p=0,3918	0,33 [-0,46; 1,13]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	172	4,81 (0,59)	2,34 (0,07)	-2,49 (0,07)	147	4,83 (0,67)	2,67 (0,07)	-2,14 (0,07)	-0,34 [-0,54; -0,15] p=0,0006	-0,39 [-0,61; -0,16]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
≥ 3	102	4,89 (0,67)	2,55 (0,09)	-2,38 (0,09)	83	4,97 (0,74)	2,95 (0,09)	-1,97 (0,10)	-0,41 [-0,67; -0,15] p=0,0019	-0,46 [-0,75; -0,16]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	197	4,73 (0,58)	2,37 (0,06)	-2,38 (0,06)	167	4,77 (0,68)	2,66 (0,06)	-2,07 (0,07)	-0,31 [-0,49; -0,13] p=0,0008	-0,35 [-0,56; -0,14]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	77	5,15 (0,63)	2,56 (0,10)	-2,61 (0,11)	63	5,19 (0,67)	3,06 (0,11)	-2,09 (0,12)	-0,51 [-0,83; -0,20] p=0,0014	-0,54 [-0,88; -0,20]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	137	4,76 (0,62)	2,47 (0,07)	-2,36 (0,07)	100	4,91 (0,72)	2,77 (0,08)	-2,04 (0,08)	-0,31 [-0,53; -0,10] p=0,0045	-0,37 [-0,63; -0,11]
SSRI	137	4,92 (0,62)	2,37 (0,08)	-2,52 (0,08)	130	4,86 (0,69)	2,77 (0,08)	-2,12 (0,08)	-0,41 [-0,64; -0,18] p=0,0004	-0,43 [-0,68; -0,19]
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	174	4,90 (0,56)	2,42 (0,07)	-2,49 (0,07)	126	4,92 (0,66)	2,84 (0,07)	-2,06 (0,07)	-0,44 [-0,64; -0,24] p<0,0001	-0,50 [-0,73; -0,27]
Asien-Pazifik	36	5,04 (0,79)	2,73 (0,15)	-2,33 (0,15)	33	5,04 (0,82)	2,71 (0,16)	-2,35 (0,16)	0,02 [-0,42; 0,47] p=0,9194	0,02 [-0,45; 0,50]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Amerika	58	4,52 (0,59)	2,29 (0,11)	-2,33 (0,12)	63	4,67 (0,73)	2,70 (0,11)	-1,90 (0,11)	-0,43 [-0,74; -0,12] p=0,0070	-0,49 [-0,85; -0,13]
Afrika	6	4,83 (0,41)	1,75 (0,41)	-3,18 (0,43)	8	5,00 (0,00)	2,06 (0,35)	-2,87 (0,37)	-0,31 [-1,45; 0,82] p=0,5844	-0,28 [-1,35; 0,79]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte). 2023. (87)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der patientenberichteten depressiven Symptomatik gemäß PHQ-9

Anhang 4-I Tabelle 4-31: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung des PHQ-9 zu Woche 8, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	100	17,11 (4,37)	8,67 (0,48)	-8,14 (0,50)	88	16,45 (5,06)	10,95 (0,49)	-5,80 (0,51)	-2,34 [-3,75; -0,93] p=0,0012	-0,47 [-0,76; -0,18]
Weiblich	208	18,22 (4,17)	9,14 (0,35)	-8,88 (0,36)	187	17,85 (4,12)	10,57 (0,36)	-7,39 (0,38)	-1,49 [-2,52; -0,46] p=0,0046	-0,28 [-0,48; -0,09]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 8; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	291	17,88 (4,28)	9,07 (0,29)	-8,57 (0,30)	261	17,40 (4,55)	10,68 (0,30)	-6,91 (0,31)	-1,67 [-2,52; -0,81] p=0,0001	-0,32 [-0,49; -0,16]
65-74 Jahre	17	17,42 (4,10)	7,72 (1,17)	-9,74 (1,22)	14	16,67 (3,83)	11,02 (1,25)	-6,13 (1,30)	-3,61 [-7,15; -0,06] p=0,0463	-0,71 [-1,44; 0,02]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	186	17,69 (4,20)	8,69 (0,35)	-8,67 (0,37)	176	17,04 (4,62)	10,30 (0,35)	-7,03 (0,37)	-1,64 [-2,66; -0,62] p=0,0016	-0,33 [-0,54; -0,12]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
≥ 3	122	18,11 (4,36)	9,50 (0,47)	-8,60 (0,49)	99	17,89 (4,29)	11,34 (0,50)	-6,64 (0,53)	-1,96 [-3,38; -0,54] p=0,0069	-0,36 [-0,63; -0,10]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	221	17,09 (4,21)	8,28 (0,32)	-8,60 (0,33)	199	16,60 (4,55)	10,00 (0,33)	-6,80 (0,34)	-1,80 [-2,73; -0,86] p=0,0002	-0,37 [-0,56; -0,17]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	87	19,88 (3,72)	10,85 (0,59)	-8,73 (0,61)	76	19,44 (3,69)	12,49 (0,61)	-7,04 (0,63)	-1,69 [-3,43; 0,05] p=0,0567	-0,30 [-0,61; 0,01]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	146	17,53 (4,20)	8,27 (0,40)	-9,35 (0,41)	120	17,39 (4,81)	10,77 (0,42)	-6,69 (0,44)	-2,66 [-3,85; -1,47] p<0,0001	-0,54 [-0,78; -0,29]
SSRI	162	18,15 (4,31)	9,66 (0,40)	-8,00 (0,42)	155	17,34 (4,26)	10,63 (0,40)	-7,03 (0,42)	-0,97 [-2,13; 0,20] p=0,1040	-0,18 [-0,40; 0,04]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	195	17,64 (3,90)	8,81 (0,34)	-8,69 (0,36)	162	17,25 (4,20)	11,12 (0,36)	-6,23 (0,38)	-2,46 [-3,48; -1,44] p<0,0001	-0,50 [-0,71; -0,29]
Asien-Pazifik	43	17,78 (5,04)	11,14 (0,85)	-6,33 (0,89)	37	16,86 (5,76)	11,46 (0,92)	-6,04 (0,96)	-0,29 [-2,86; 2,29] p=0,8272	-0,05 [-0,49; 0,39]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Amerika	64	18,28 (4,75)	8,00 (0,60)	-9,87 (0,63)	67	17,84 (4,66)	9,20 (0,58)	-8,74 (0,60)	-1,12 [-2,83; 0,59] p=0,1980	-0,22 [-0,57; 0,12]
Afrika	6	21,33 (2,50)	8,68 (2,29)	-10,73 (2,37)	9	18,22 (2,99)	11,76 (1,84)	-7,73 (1,90)	-3,00 [-9,38; 3,38] p=0,3482	-0,49 [-1,54; 0,56]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-32: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung des PHQ-9 zu Woche 32, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	83	17,11 (4,37)	5,82 (0,50)	-10,92 (0,52)	71	16,45 (5,06)	7,94 (0,52)	-8,77 (0,54)	-2,15 [-3,63; -0,68] p=0,0044	-0,46 [-0,78; -0,14]
Weiblich	186	18,22 (4,17)	7,47 (0,36)	-10,51 (0,37)	160	17,85 (4,12)	7,86 (0,38)	-10,05 (0,39)	-0,46 [-1,52; 0,60] p=0,3946	-0,09 [-0,30; 0,12]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 32; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	256	17,88 (4,28)	6,96 (0,30)	-10,64 (0,31)	219	17,40 (4,55)	7,90 (0,31)	-9,64 (0,33)	-1,00 [-1,89; -0,12] p=0,0268	-0,20 [-0,38; -0,02]
65-74 Jahre	13	17,42 (4,10)	7,00 (1,24)	-10,44 (1,28)	12	16,67 (3,83)	7,72 (1,29)	-9,47 (1,34)	-0,97 [-4,65; 2,71] p=0,6017	-0,20 [-0,99; 0,58]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	167	17,69 (4,20)	6,19 (0,36)	-11,11 (0,37)	150	17,04 (4,62)	7,74 (0,37)	-9,56 (0,38)	-1,55 [-2,60; -0,50] p=0,0037	-0,33 [-0,55; -0,10]
≥ 3	102	18,11 (4,36)	8,20 (0,49)	-9,87 (0,51)	81	17,89 (4,29)	8,06 (0,53)	-9,83 (0,55)	-0,03 [-1,52; 1,45] p=0,9648	-0,01 [-0,30; 0,28]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	192	17,09 (4,21)	6,51 (0,33)	-10,32 (0,34)	166	16,60 (4,55)	7,35 (0,34)	-9,42 (0,36)	-0,90 [-1,87; 0,07] p=0,0680	-0,19 [-0,40; 0,01]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	77	19,88 (3,72)	8,12 (0,61)	-11,41 (0,63)	65	19,44 (3,69)	9,28 (0,64)	-10,17 (0,66)	-1,24 [-3,03; 0,55] p=0,1751	-0,23 [-0,56; 0,10]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	134	17,53 (4,20)	6,60 (0,41)	-10,98 (0,42)	98	17,39 (4,81)	7,79 (0,45)	-9,60 (0,47)	-1,38 [-2,61; -0,15] p=0,0284	-0,29 [-0,55; -0,03]
SSRI	135	18,15 (4,31)	7,27 (0,42)	-10,33 (0,44)	133	17,34 (4,26)	7,95 (0,42)	-9,68 (0,43)	-0,65 [-1,85; 0,56] p=0,2926	-0,13 [-0,37; 0,11]
Veränderung des PHQ-9 zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	171	17,64 (3,90)	6,91 (0,35)	-10,56 (0,37)	127	17,25 (4,20)	8,21 (0,38)	-9,07 (0,40)	-1,49 [-2,55; -0,42] p=0,0062	-0,32 [-0,55; -0,09]
Asien-Pazifik	35	17,78 (5,04)	9,31 (0,91)	-8,08 (0,94)	33	16,86 (5,76)	8,63 (0,95)	-8,81 (0,98)	0,73 [-1,95; 3,40] p=0,5933	0,13 [-0,35; 0,60]
Amerika	57	18,28 (4,75)	5,94 (0,62)	-11,87 (0,64)	63	17,84 (4,66)	6,88 (0,59)	-11,07 (0,61)	-0,80 [-2,55; 0,94] p=0,3657	-0,17 [-0,52; 0,19]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Afrika	6	21,33 (2,50)	2,02 (2,29)	-17,39 (2,37)	8	18,22 (2,99)	7,61 (1,91)	-11,91 (1,96)	-5,48 [-11,90; 0,97] p=0,0936	-0,91 [-2,04; 0,22]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS

Anhang 4-I Tabelle 4-33: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 8 (imputiert), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 8 (imputiert)[d]; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	96	21,52 (5,19)	13,43 (0,67)	-7,59 (0,72)	89	20,94 (6,46)	15,42 (0,67)	-5,47 (0,72)	-2,12 [-4,12; -0,12] p=0,0379	-0,30 [-0,59; -0,01]
Weiblich	201	22,66 (4,88)	13,72 (0,46)	-8,64 (0,50)	187	22,23 (5,09)	15,83 (0,48)	-6,58 (0,51)	-2,06 [-3,47; -0,66] p=0,0040	-0,29 [-0,49; -0,09]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 8 (imputiert)[d]; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	282	22,33 (4,99)	13,88 (0,39)	-8,12 (0,42)	263	21,93 (5,61)	15,79 (0,40)	-6,19 (0,42)	-1,93 [-3,10; -0,76] p=0,0012	-0,28 [-0,45; -0,11]
65-74 Jahre	15	21,42 (5,28)	9,05 (1,88)	-11,64 (1,98)	13	19,08 (5,46)	13,86 (1,97)	-7,01 (2,10)	-4,62 [-10,40; 1,18] p=0,1161	-0,59 [-1,35; 0,17]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 8 (imputiert)[d]; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	177	21,94 (5,37)	13,01 (0,47)	-8,68 (0,51)	176	21,64 (5,58)	15,07 (0,47)	-6,57 (0,51)	-2,12 [-3,53; -0,71] p=0,0033	-0,31 [-0,52; -0,10]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
≥ 3	120	22,81 (4,36)	14,60 (0,63)	-7,76 (0,68)	100	21,98 (5,74)	16,73 (0,67)	-5,68 (0,72)	-2,08 [-4,02; -0,14] p=0,0357	-0,28 [-0,55; -0,02]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 8 (imputiert)[d]; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	212	21,68 (5,17)	12,85 (0,44)	-8,22 (0,48)	198	20,61 (5,78)	15,06 (0,45)	-6,07 (0,49)	-2,15 [-3,49; -0,81] p=0,0017	-0,31 [-0,51; -0,12]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	85	23,87 (4,17)	15,57 (0,75)	-8,54 (0,80)	78	24,91 (3,71)	17,45 (0,77)	-6,53 (0,82)	-2,01 [-4,26; 0,24] p=0,0792	-0,28 [-0,58; 0,03]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 8 (imputiert)[d]; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	141	21,97 (4,97)	12,72 (0,53)	-9,06 (0,57)	120	21,52 (5,97)	15,83 (0,56)	-5,92 (0,61)	-3,15 [-4,78; -1,52] p=0,0002	-0,47 [-0,72; -0,22]
SSRI	156	22,57 (5,03)	14,46 (0,54)	-7,58 (0,58)	156	21,98 (5,36)	15,61 (0,53)	-6,46 (0,57)	-1,13 [-2,73; 0,48] p=0,1702	-0,15 [-0,38; 0,07]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 8 (imputiert)[d]; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	186	22,49 (4,65)	13,53 (0,47)	-8,83 (0,51)	166	22,26 (5,19)	16,41 (0,48)	-5,86 (0,52)	-2,96 [-4,40; -1,53] p<0,0001	-0,43 [-0,65; -0,22]
Asien-Pazifik	42	21,96 (5,63)	15,62 (0,99)	-5,04 (1,06)	36	19,46 (7,65)	15,88 (1,08)	-5,00 (1,15)	-0,04 [-3,15; 3,07] p=0,9804	-0,01 [-0,45; 0,44]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Amerika	64	22,34 (4,77)	12,85 (0,86)	-8,87 (0,92)	65	21,57 (5,22)	14,52 (0,83)	-7,23 (0,88)	-1,64 [-4,15; 0,86] p=0,1980	-0,23 [-0,57; 0,12]
Afrika	5	16,20 (11,10)	7,91 (3,43)	-13,45 (3,52)	9	23,56 (5,17)	11,71 (2,52)	-8,91 (2,58)	-4,54 [-13,60; 4,54] p=0,3179	-0,55 [-1,66; 0,57]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.
d: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-34: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 32 (imputiert), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 32 (imputiert)[d]; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	81	21,52 (5,19)	9,29 (0,70)	-11,58 (0,75)	68	20,94 (6,46)	11,77 (0,73)	-9,04 (0,77)	-2,54 [-4,64; -0,43] p=0,0181	-0,39 [-0,71; -0,06]
Weiblich	182	22,66 (4,88)	10,43 (0,48)	-11,88 (0,51)	153	22,23 (5,09)	11,83 (0,51)	-10,50 (0,54)	-1,38 [-2,84; 0,07] p=0,0627	-0,20 [-0,42; 0,01]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 32 (imputiert)[d]; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	251	22,33 (4,99)	10,06 (0,40)	-11,86 (0,43)	210	21,93 (5,61)	11,84 (0,42)	-10,05 (0,45)	-1,81 [-3,03; -0,59] p=0,0036	-0,27 [-0,46; -0,09]
65-74 Jahre	12	21,42 (5,28)	10,90 (1,99)	-9,51 (2,06)	11	19,08 (5,46)	10,98 (2,06)	-9,94 (2,17)	0,42 [-5,57; 6,42] p=0,8884	0,06 [-0,76; 0,88]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 32 (imputiert)[d]; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	164	21,94 (5,37)	8,86 (0,48)	-12,74 (0,52)	138	21,64 (5,58)	11,54 (0,51)	-10,08 (0,54)	-2,66 [-4,13; -1,20] p=0,0004	-0,41 [-0,64; -0,18]
≥ 3	99	22,81 (4,36)	12,04 (0,67)	-10,24 (0,70)	83	21,98 (5,74)	12,20 (0,71)	-10,02 (0,75)	-0,23 [-2,26; 1,80] p=0,8263	-0,03 [-0,32; 0,26]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 32 (imputiert)[d]; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	187	21,68 (5,17)	9,49 (0,46)	-11,49 (0,49)	159	20,61 (5,78)	11,15 (0,48)	-9,89 (0,51)	-1,59 [-2,99; -0,20] p=0,0255	-0,24 [-0,45; -0,03]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	76	23,87 (4,17)	11,55 (0,77)	-12,49 (0,82)	62	24,91 (3,71)	13,57 (0,82)	-10,32 (0,86)	-2,17 [-4,51; 0,17] p=0,0686	-0,31 [-0,65; 0,03]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 32 (imputiert)[d]; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	130	21,97 (4,97)	9,33 (0,54)	-12,39 (0,58)	93	21,52 (5,97)	12,34 (0,61)	-9,28 (0,65)	-3,12 [-4,82; -1,41] p=0,0004	-0,48 [-0,75; -0,21]
SSRI	133	22,57 (5,03)	10,78 (0,57)	-11,17 (0,60)	128	21,98 (5,36)	11,42 (0,57)	-10,60 (0,60)	-0,57 [-2,24; 1,11] p=0,5052	-0,08 [-0,33; 0,16]
Veränderung des SDS Gesamtscore zu Woche 32 (imputiert)[d]; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	164	22,49 (4,65)	10,37 (0,48)	-11,91 (0,52)	119	22,26 (5,19)	11,99 (0,54)	-10,16 (0,57)	-1,75 [-3,26; -0,24] p=0,0232	-0,27 [-0,51; -0,03]
Asien-Pazifik	36	21,96 (5,63)	11,52 (1,05)	-9,03 (1,12)	32	19,46 (7,65)	12,51 (1,12)	-8,33 (1,20)	-0,70 [-3,95; 2,55] p=0,6725	-0,10 [-0,58; 0,37]
Amerika	58	22,34 (4,77)	8,41 (0,88)	-13,22 (0,93)	62	21,57 (5,22)	11,04 (0,84)	-10,69 (0,89)	-2,53 [-5,07; 0,01] p=0,0511	-0,36 [-0,72; 0,01]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Afrika	5	16,20 (11,10)	6,30 (3,43)	-15,05 (3,52)	8	23,56 (5,17)	11,10 (2,62)	-9,46 (2,67)	-5,59 [-14,80; 3,59] p=0,2258	-0,68 [-1,84; 0,48]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.
d: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite)

Anhang 4-I Tabelle 4-35: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 (imputiert), ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	60/111 (54,1 %)	51/118 (43,2 %)	1,55 [0,92; 2,60] p=0,1019	1,25 [0,96; 1,64] p=0,1027	10,80 % [-2,00 %; 23,70 %] p=0,0992
Weiblich	145/225 (64,4 %)	113/222 (50,9 %)	1,75 [1,20; 2,55] p=0,0038	1,27 [1,08; 1,49] p=0,0042	13,50 % [4,50 %; 22,60 %] p=0,0034
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	192/317 (60,6 %)	156/322 (48,5 %)	1,63 [1,19; 2,24] p=0,0021	1,25 [1,08; 1,44] p=0,0023	12,10 % [4,50 %; 19,80 %] p=0,0019
65-74 Jahre	13/19 (68,4 %)	8/18 (44,4 %)	2,71 [0,71; 10,36] p=0,1467	1,54 [0,84; 2,81] p=0,1588	24,00 % [-7,10 %; 55,00 %] p=0,1301
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	123/204 (60,3 %)	105/211 (49,8 %)	1,53 [1,04; 2,26] p=0,0313	1,21 [1,02; 1,44] p=0,0320	10,50 % [1,00 %; 20,00 %] p=0,0301
≥ 3	82/132 (62,1 %)	59/129 (45,7 %)	1,95 [1,19; 3,19] p=0,0080	1,36 [1,08; 1,71] p=0,0092	16,40 % [4,50 %; 28,30 %] p=0,0071
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	145/245 (59,2 %)	113/248 (45,6 %)	1,73 [1,21; 2,48] p=0,0025	1,30 [1,09; 1,54] p=0,0028	13,60 % [4,90 %; 22,40 %] p=0,0022
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	60/91 (65,9 %)	51/91 (56,0 %)	1,52 [0,83; 2,76] p=0,1726	1,18 [0,93; 1,49] p=0,1741	9,90 % [-4,20 %; 24,00 %] p=0,1692

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

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	103/161 (64,0 %)	68/152 (44,7 %)	2,19 [1,39; 3,45] p=0,0006	1,43 [1,16; 1,77] p=0,0009	19,20 % [8,40 %; 30,10 %] p=0,0005
SSRI	102/175 (58,3 %)	96/188 (51,1 %)	1,34 [0,88; 2,03] p=0,1679	1,14 [0,95; 1,38] p=0,1676	7,20 % [-3,00 %; 17,40 %] p=0,1660
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	135/214 (63,1 %)	94/209 (45,0 %)	2,09 [1,42; 3,08] p=0,0002	1,40 [1,17; 1,68] p=0,0003	18,10 % [8,80 %; 27,50 %] p=0,0001
Asien-Pazifik	22/49 (44,9 %)	16/45 (35,6 %)	1,48 [0,64; 3,39] p=0,3591	1,26 [0,77; 2,08] p=0,3613	9,30 % [-10,40 %; 29,10 %] p=0,3535
Amerika	45/67 (67,2 %)	47/77 (61,0 %)	1,31 [0,66; 2,59] p=0,4469	1,10 [0,86; 1,41] p=0,4437	6,10 % [-9,50 %; 21,80 %] p=0,4432
Afrika	3/6 (50,0 %)	7/9 (77,8 %)	0,29 [0,03; 2,69] p=0,2801	0,64 [0,27; 1,54] p=0,3212	-27,80 % [-76,10 %; 20,60 %] p=0,2602

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-36: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 (imputiert), ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	67/111 (60,4 %)	53/118 (44,9 %)	1,87 [1,10; 3,16] p=0,0196	1,34 [1,05; 1,73] p=0,0207	15,40 % [2,70 %; 28,20 %] p=0,0179
Weiblich	152/225 (67,6 %)	124/222 (55,9 %)	1,65 [1,12; 2,42] p=0,0110	1,21 [1,04; 1,40] p=0,0117	11,70 % [2,80 %; 20,60 %] p=0,0104
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	209/317 (65,9 %)	169/322 (52,5 %)	1,75 [1,27; 2,41] p=0,0006	1,26 [1,10; 1,43] p=0,0006	13,40 % [5,90 %; 21,00 %] p=0,0005
65-74 Jahre	10/19 (52,6 %)	8/18 (44,4 %)	1,39 [0,38; 5,07] p=0,6233	1,18 [0,61; 2,31] p=0,6208	8,20 % [-23,90 %; 40,30 %] p=0,6172
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	144/204 (70,6 %)	112/211 (53,1 %)	2,12 [1,42; 3,18] p=0,0002	1,33 [1,14; 1,55] p=0,0003	17,50 % [8,30 %; 26,70 %] p=0,0002
≥ 3	75/132 (56,8 %)	65/129 (50,4 %)	1,30 [0,80; 2,11] p=0,2985	1,13 [0,90; 1,42] p=0,2993	6,40 % [-5,60 %; 18,50 %] p=0,2966
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	154/245 (62,9 %)	128/248 (51,6 %)	1,59 [1,11; 2,27] p=0,0117	1,22 [1,04; 1,42] p=0,0123	11,20 % [2,60 %; 19,90 %] p=0,0111
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	65/91 (71,4 %)	49/91 (53,9 %)	2,14 [1,16; 3,96] p=0,0145	1,33 [1,05; 1,67] p=0,0162	17,60 % [3,80 %; 31,40 %] p=0,0127
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	109/161 (67,7 %)	73/152 (48,0 %)	2,27 [1,43; 3,59] p=0,0004	1,41 [1,16; 1,72] p=0,0006	19,70 % [8,90 %; 30,40 %] p=0,0003

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

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	110/175 (62,9 %)	104/188 (55,3 %)	1,37 [0,90; 2,08] p=0,1452	1,14 [0,96; 1,35] p=0,1447	7,50 % [-2,50 %; 17,60 %] p=0,1430
Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	136/214 (63,6 %)	100/209 (47,9 %)	1,90 [1,29; 2,80] p=0,0012	1,33 [1,12; 1,58] p=0,0014	15,70 % [6,40 %; 25,10 %] p=0,0010
Asien-Pazifik	29/49 (59,2 %)	20/45 (44,4 %)	1,81 [0,80; 4,11] p=0,1552	1,33 [0,89; 1,99] p=0,1615	14,70 % [-5,30 %; 34,70 %] p=0,1487
Amerika	50/67 (74,6 %)	51/77 (66,2 %)	1,50 [0,73; 3,10] p=0,2740	1,13 [0,91; 1,39] p=0,2699	8,40 % [-6,40 %; 23,20 %] p=0,2675
Afrika	4/6 (66,7 %)	6/9 (66,7 %)	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,48; 2,08] p=1,0000	0,00 % [-48,70 %; 48,70 %] p=1,0000

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-37: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	85/111 (76,6 %)	1,87 [0,99; 1,87]	73/118 (61,9 %)	1,87 [1,84; 1,97]	1,22 [0,89; 1,67] p=0,2230
Weiblich	191/225 (84,9 %)	0,95 [0,95; 0,99]	173/222 (77,9 %)	1,87 [1,74; 1,87]	1,30 [1,05; 1,59] p=0,0138
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	259/317 (81,7 %)	0,99 [0,95; 1,25]	236/322 (73,3 %)	1,87 [1,84; 1,87]	1,21 [1,01; 1,45] p=0,0342
65-74 Jahre	17/19 (89,5 %)	0,95 [0,92; 1,87]	10/18 (55,6 %)	2,07 [0,95; NA]	2,17 [0,99; 4,79] p=0,0538
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	168/204 (82,4 %)	0,99 [0,95; 1,81]	158/211 (74,9 %)	1,87 [1,74; 1,91]	1,25 [1,01; 1,56] p=0,0419
≥ 3	108/132 (81,8 %)	0,99 [0,95; 1,87]	88/129 (68,2 %)	1,87 [1,84; 2,04]	1,27 [0,96; 1,69] p=0,0969
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	198/245 (80,8 %)	0,99 [0,95; 1,18]	175/248 (70,6 %)	1,87 [1,84; 1,91]	1,27 [1,04; 1,56] p=0,0215
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	78/91 (85,7 %)	0,99 [0,95; 1,84]	71/91 (78,0 %)	1,87 [0,99; 1,91]	1,21 [0,88; 1,67] p=0,2520
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	136/161 (84,5 %)	0,99 [0,95; 1,18]	107/152 (70,4 %)	1,87 [1,84; 1,94]	1,40 [1,08; 1,80] p=0,0097

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

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	140/175 (80,0 %)	0,99 [0,95; 1,87]	139/188 (73,9 %)	1,87 [1,15; 1,91]	1,14 [0,90; 1,44] p=0,2802
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	174/214 (81,3 %)	0,99 [0,95; 1,08]	140/209 (67,0 %)	1,87 [1,84; 1,91]	1,36 [1,09; 1,70] p=0,0072
Asien-Pazifik	39/49 (79,6 %)	1,87 [0,95; 2,79]	30/45 (66,7 %)	2,69 [1,87; 3,71]	1,36 [0,84; 2,21] p=0,2071
Amerika	59/67 (88,1 %)	0,95 [0,95; 1,84]	67/77 (87,0 %)	1,87 [0,99; 1,87]	1,13 [0,79; 1,60] p=0,5010
Afrika	4/6 (66,7 %)	0,95 [0,95; NA]	9/9 (100,0 %)	0,95 [0,92; 4,67]	0,67 [0,21; 2,19] p=0,5091

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-38: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	60/111 (54,1 %)	4,57 [1,81; 6,47]	55/118 (46,6 %)	4,60 [1,87; 6,41]	1,05 [0,73; 1,52] p=0,7833
Weiblich	142/225 (63,1 %)	1,91 [1,77; 3,58]	118/222 (53,2 %)	4,57 [3,65; 6,37]	1,38 [1,08; 1,76] p=0,0107
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	193/317 (60,9 %)	2,69 [1,81; 3,65]	166/322 (51,6 %)	4,60 [3,65; 5,65]	1,25 [1,02; 1,54] p=0,0331
65-74 Jahre	9/19 (47,4 %)	4,57 [0,89; NA]	7/18 (38,9 %)	NA [1,81; NA]	1,37 [0,51; 3,70] p=0,5298
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	132/204 (64,7 %)	1,87 [1,74; 2,79]	113/211 (53,6 %)	4,53 [2,76; 5,68]	1,41 [1,10; 1,82] p=0,0071
≥ 3	70/132 (53,0 %)	4,57 [1,81; NA]	60/129 (46,5 %)	5,49 [3,61; 6,41]	1,07 [0,76; 1,51] p=0,7090
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	144/245 (58,8 %)	2,76 [1,81; 4,34]	125/248 (50,4 %)	5,26 [3,65; 6,01]	1,24 [0,97; 1,57] p=0,0842
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	58/91 (63,7 %)	1,84 [0,99; 3,81]	48/91 (52,8 %)	4,37 [2,73; NA]	1,33 [0,91; 1,95] p=0,1431
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	101/161 (62,7 %)	1,81 [1,18; 3,65]	74/152 (48,7 %)	5,49 [3,68; 6,41]	1,48 [1,10; 2,00] p=0,0102

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

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	101/175 (57,7 %)	3,65 [1,84; 4,60]	99/188 (52,7 %)	3,65 [2,73; 5,58]	1,10 [0,83; 1,45] p=0,5113
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des SDS Gesamtscore um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite; imputiert)[c]; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	125/214 (58,4 %)	2,73 [1,77; 3,81]	102/209 (48,8 %)	4,53 [2,79; 5,95]	1,24 [0,96; 1,62] p=0,1024
Asien-Pazifik	26/49 (53,1 %)	3,61 [1,81; NA]	19/45 (42,2 %)	6,44 [2,73; NA]	1,34 [0,74; 2,43] p=0,3274
Amerika	48/67 (71,6 %)	1,81 [0,89; 3,65]	47/77 (61,0 %)	3,71 [1,87; 6,37]	1,39 [0,93; 2,08] p=0,1073
Afrika	3/6 (50,0 %)	NA [0,89; NA]	5/9 (55,6 %)	5,52 [0,85; NA]	0,71 [0,17; 2,99] p=0,6413

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Anteil der Studienteilnehmer mit funktionaler Remission gemäß SDS Gesamtscore (≤ 6)

Anhang 4-I Tabelle 4-39: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Funktionale Remission gemäß SDS Gesamtscore (≤ 6) zu Woche 8 (imputiert), ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	19/111 (17,1 %)	16/118 (13,6 %)	1,32 [0,64; 2,71] p=0,4556	1,26 [0,68; 2,33] p=0,4559	3,60 % [-5,80 %; 12,90 %] p=0,4554
Weiblich	33/225 (14,7 %)	27/222 (12,2 %)	1,24 [0,72; 2,14] p=0,4379	1,21 [0,75; 1,94] p=0,4384	2,50 % [-3,80 %; 8,80 %] p=0,4368
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	44/317 (13,9 %)	41/322 (12,7 %)	1,10 [0,70; 1,74] p=0,6697	1,09 [0,73; 1,62] p=0,6695	1,10 % [-4,10 %; 6,40 %] p=0,6694
65-74 Jahre	8/19 (42,1 %)	2/18 (11,1 %)	5,82 [1,03; 32,79] p=0,0364	3,79 [0,93; 15,51] p=0,0639	31,00 % [4,50 %; 57,50 %] p=0,0220
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	33/204 (16,2 %)	29/211 (13,7 %)	1,21 [0,70; 2,08] p=0,4876	1,18 [0,74; 1,86] p=0,4877	2,40 % [-4,40 %; 9,30 %] p=0,4873
≥3	19/132 (14,4 %)	14/129 (10,9 %)	1,38 [0,66; 2,89] p=0,3903	1,33 [0,69; 2,53] p=0,3918	3,50 % [-4,50 %; 11,60 %] p=0,3881
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤34 zu Baseline]	40/245 (16,3 %)	34/248 (13,7 %)	1,23 [0,75; 2,02] p=0,4165	1,19 [0,78; 1,82] p=0,4169	2,60 % [-3,70 %; 8,90 %] p=0,4159
Schwer [MADRS >34 zu Baseline]	12/91 (13,2 %)	9/91 (9,9 %)	1,38 [0,55; 3,46] p=0,4876	1,33 [0,59; 3,01] p=0,4885	3,30 % [-6,00 %; 12,60 %] p=0,4858
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	23/161 (14,3 %)	21/152 (13,8 %)	1,04 [0,55; 1,97] p=0,9050	1,03 [0,60; 1,79] p=0,9049	0,50 % [-7,20 %; 8,20 %] p=0,9048

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

	ESK + SSRI/SNRI	**QTP + SSRI/SNRI**	**ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**
SSRI	29/175 (16,6 %)	22/188 (11,7 %)	1,50 [0,82; 2,72] p=0,1828	1,42 [0,85; 2,37] p=0,1850	4,90 % [-2,30 %; 12,00 %] p=0,1834
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 8 (imputiert)[c]; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	31/214 (14,5 %)	19/209 (9,1 %)	1,69 [0,92; 3,10] p=0,0861	1,59 [0,93; 2,73] p=0,0898	5,40 % [-0,70 %; 11,50 %] p=0,0839
Asien-Pazifik	6/49 (12,2 %)	10/45 (22,2 %)	0,49 [0,16; 1,48] p=0,2009	0,55 [0,22; 1,39] p=0,2080	-10,00 % [-25,20 %; 5,20 %] p=0,1990
Amerika	13/67 (19,4 %)	11/77 (14,3 %)	1,44 [0,60; 3,48] p=0,4128	1,36 [0,65; 2,83] p=0,4131	5,10 % [-7,20 %; 17,40 %] p=0,4140
Afrika	2/6 (33,3 %)	3/9 (33,3 %)	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,23; 4,31] p=1,0000	0,00 % [-48,70 %; 48,70 %] p=1,0000

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-40: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32 (imputiert), ESCAPE-TRD

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	41/111 (36,9 %)	24/118 (20,3 %)	2,29 [1,27; 4,14] p=0,0055	1,82 [1,18; 2,80] p=0,0068	16,60 % [5,00 %; 28,10 %] p=0,0048
Weiblich	80/225 (35,6 %)	48/222 (21,6 %)	2,00 [1,31; 3,04] p=0,0011	1,64 [1,21; 2,23] p=0,0014	13,90 % [5,70 %; 22,20 %] p=0,0010
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	115/317 (36,3 %)	68/322 (21,1 %)	2,13 [1,50; 3,02] p<0,0001	1,72 [1,33; 2,22] p<0,0001	15,20 % [8,20 %; 22,10 %] p<0,0001
65-74 Jahre	6/19 (31,6 %)	4/18 (22,2 %)	1,61 [0,37; 7,05] p=0,5275	1,42 [0,48; 4,22] p=0,5269	9,40 % [-19,00 %; 37,70 %] p=0,5182
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	83/204 (40,7 %)	46/211 (21,8 %)	2,46 [1,60; 3,78] p<0,0001	1,87 [1,38; 2,53] p<0,0001	18,90 % [10,10 %; 27,60 %] p<0,0001
≥ 3	38/132 (28,8 %)	26/129 (20,2 %)	1,60 [0,90; 2,84] p=0,1057	1,43 [0,92; 2,21] p=0,1089	8,60 % [-1,70 %; 19,00 %] p=0,1028
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	90/245 (36,7 %)	58/248 (23,4 %)	1,90 [1,28; 2,82] p=0,0012	1,57 [1,19; 2,08] p=0,0015	13,30 % [5,30 %; 21,40 %] p=0,0011
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	31/91 (34,1 %)	14/91 (15,4 %)	2,84 [1,39; 5,81] p=0,0036	2,21 [1,26; 3,88] p=0,0054	18,70 % [6,40 %; 30,90 %] p=0,0028
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	61/161 (37,9 %)	27/152 (17,8 %)	2,82 [1,67; 4,77] p<0,0001	2,13 [1,44; 3,17] p=0,0002	20,10 % [10,50 %; 29,80 %] p<0,0001
SSRI	60/175 (34,3 %)	45/188 (23,9 %)	1,66 [1,05; 2,62] p=0,0300	1,43 [1,03; 1,99] p=0,0313	10,30 % [1,00 %; 19,70 %] p=0,0293

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

	ESK + SSRI/SNRI	QTP + SSRI/SNRI	ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]
Funktionale Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) zu Woche 32 (imputiert)[c]; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	70/214 (32,7 %)	37/209 (17,7 %)	2,26 [1,43; 3,56] p=0,0004	1,85 [1,30; 2,62] p=0,0006	15,00 % [6,90 %; 23,10 %] p=0,0003
Asien-Pazifik	15/49 (30,6 %)	12/45 (26,7 %)	1,21 [0,49; 2,98] p=0,6744	1,15 [0,60; 2,18] p=0,6737	3,90 % [-14,30 %; 22,20 %] p=0,6719
Amerika	31/67 (46,3 %)	20/77 (26,0 %)	2,45 [1,22; 4,94] p=0,0114	1,78 [1,13; 2,81] p=0,0133	20,30 % [4,90 %; 35,70 %] p=0,0100
Afrika	5/6 (83,3 %)	3/9 (33,3 %)	10,00 [0,78; 128,77] p=0,0662	2,50 [0,93; 6,73] p=0,0699	50,00 % [7,10 %; 92,90 %] p=0,0223

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: OR, RR, RD (je inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; OR: Odds Ratio; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Zeit bis zur funktionalen Remission gemäß SDS Gesamtscore (≤ 6)

Anhang 4-I Tabelle 4-41: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission gemäß SDS Gesamtscore (≤ 6) (imputiert), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	58/111 (52,3 %)	5,55 [3,71; 7,42]	39/118 (33,1 %)	NA [6,50; NA]	1,52 [1,01; 2,28] p=0,0439
Weiblich	107/225 (47,6 %)	7,39 [6,44; NA]	70/222 (31,5 %)	NA [NA; NA]	1,58 [1,17; 2,13] p=0,0030
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	154/317 (48,6 %)	7,39 [6,41; NA]	104/322 (32,3 %)	NA [NA; NA]	1,50 [1,17; 1,92] p=0,0014
65-74 Jahre	11/19 (57,9 %)	2,76 [0,95; NA]	5/18 (27,8 %)	NA [3,61; NA]	2,88 [0,99; 8,34] p=0,0510
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	107/204 (52,5 %)	6,44 [4,67; 7,42]	75/211 (35,6 %)	NA [7,46; NA]	1,56 [1,16; 2,09] p=0,0033
≥ 3	58/132 (43,9 %)	7,49 [6,47; NA]	34/129 (26,4 %)	NA [NA; NA]	1,60 [1,04; 2,44] p=0,0306
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	128/245 (52,2 %)	6,37 [4,63; 7,39]	83/248 (33,5 %)	NA [NA; NA]	1,60 [1,22; 2,11] p=0,0008
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	37/91 (40,7 %)	NA [7,36; NA]	26/91 (28,6 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,86; 2,36] p=0,1658

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

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	84/161 (52,2 %)	7,36 [5,52; 7,59]	44/152 (29,0 %)	NA [NA; NA]	1,70 [1,18; 2,44] p=0,0046
SSRI	81/175 (46,3 %)	7,39 [5,49; NA]	65/188 (34,6 %)	NA [7,46; NA]	1,45 [1,04; 2,01] p=0,0269
Zeit bis zur erstmaligen funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	101/214 (47,2 %)	7,39 [6,44; NA]	59/209 (28,2 %)	NA [NA; NA]	1,62 [1,17; 2,23] p=0,0033
Asien-Pazifik	21/49 (42,9 %)	NA [3,75; NA]	19/45 (42,2 %)	6,50 [3,65; NA]	0,98 [0,53; 1,82] p=0,9462
Amerika	37/67 (55,2 %)	6,50 [3,71; NA]	26/77 (33,8 %)	NA [7,46; NA]	1,85 [1,12; 3,06] p=0,0167
Afrika	6/6 (100,0 %)	2,37 [0,95; 7,39]	5/9 (55,6 %)	5,58 [0,95; NA]	2,77 [0,82; 9,36] p=0,1021

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-42: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission gemäß SDS Gesamtscore (≤ 6) (imputiert), ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	31/111 (27,9 %)	NA [NA; NA]	19/118 (16,1 %)	NA [NA; NA]	1,55 [0,88; 2,74] p=0,1331
Weiblich	46/225 (20,4 %)	NA [NA; NA]	37/222 (16,7 %)	NA [NA; NA]	1,18 [0,76; 1,81] p=0,4624
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Alter					
18-64 Jahre	72/317 (22,7 %)	NA [NA; NA]	53/322 (16,5 %)	NA [NA; NA]	1,28 [0,90; 1,83] p=0,1680
65-74 Jahre	5/19 (26,3 %)	NA [7,16; NA]	3/18 (16,7 %)	NA [6,47; NA]	1,57 [0,38; 6,59] p=0,5359
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat					
2	54/204 (26,5 %)	NA [NA; NA]	32/211 (15,2 %)	NA [NA; NA]	1,75 [1,13; 2,71] p=0,0120
≥ 3	23/132 (17,4 %)	NA [NA; NA]	24/129 (18,6 %)	NA [NA; NA]	0,77 [0,43; 1,36] p=0,3698
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore					
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	58/245 (23,7 %)	NA [NA; NA]	45/248 (18,2 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,81; 1,77] p=0,3611
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	19/91 (20,9 %)	NA [NA; NA]	11/91 (12,1 %)	NA [NA; NA]	1,73 [0,82; 3,65] p=0,1469
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD					
SNRI	39/161 (24,2 %)	NA [NA; NA]	22/152 (14,5 %)	NA [NA; NA]	1,46 [0,86; 2,46] p=0,1585

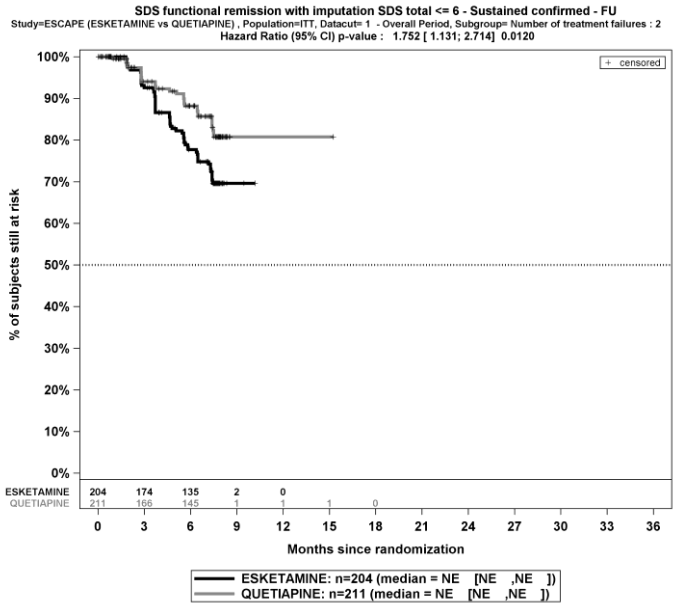
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI		QTP + SSRI/SNRI		ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI
	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)[a]	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert[b]
SSRI	38/175 (21,7 %)	NA [NA; NA]	34/188 (18,1 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,76; 1,91] p=0,4415
Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)[c]; Subgruppe: Geographische Region 2					
Europa	44/214 (20,6 %)	NA [NA; NA]	26/209 (12,4 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,88; 2,31] p=0,1543
Asien-Pazifik	8/49 (16,3 %)	NA [NA; NA]	11/45 (24,4 %)	NA [7,46; NA]	0,70 [0,28; 1,74] p=0,4384
Amerika	23/67 (34,3 %)	NA [7,39; NA]	16/77 (20,8 %)	NA [NA; NA]	1,78 [0,94; 3,37] p=0,0769
Afrika	2/6 (33,3 %)	NA [3,71; NA]	3/9 (33,3 %)	NA [2,83; NA]	0,90 [0,15; 5,42] p=0,9118

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat.
c: Um den erhöhten fehlenden Werten aufgrund der Struktur der SDS Rechnung zu tragen, wird bei exakt einer fehlenden Antwort, der fehlende SDS Gesamtscore imputiert als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen multipliziert mit 3 und dividiert durch 2.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NA: nicht abschätzbar; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

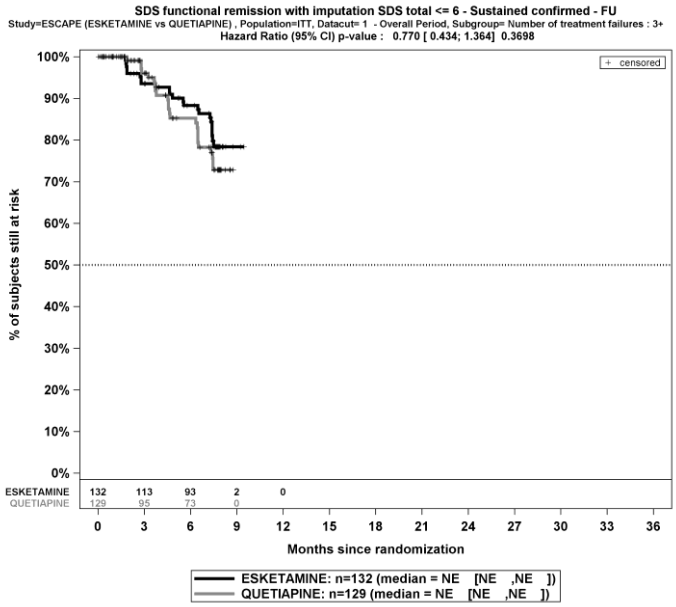
Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(2)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus



Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Zeit bis zur dauerhaften funktionalen Remission (SDS Gesamtscore ≤ 6) (imputiert)*, Subgruppe *Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat*, Kategorie *(≥3)*, ESCAPE-TRD, ITT-Population

Abkürzungen: CI: Confidence Interval; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; NE: not estimable; TRD: Therapieresistente Major Depression; vs.: versus

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität – Veränderung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS

Anhang 4-I Tabelle 4-43: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 8, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	101	47,06 (18,84)	64,64 (1,59)	17,54 (1,71)	89	46,19 (17,88)	59,03 (1,64)	11,35 (1,74)	6,19 [1,38; 10,99] p=0,0117	0,36 [0,08; 0,65]
Weiblich	205	45,73 (17,69)	65,26 (1,15)	19,08 (1,20)	192	45,51 (17,69)	62,00 (1,17)	15,79 (1,23)	3,29 [-0,09; 6,67] p=0,0564	0,19 [-0,01; 0,39]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 8; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	289	46,07 (18,28)	64,89 (0,96)	18,28 (1,02)	267	45,89 (17,84)	60,70 (0,99)	13,93 (1,04)	4,35 [1,49; 7,22] p=0,0029	0,25 [0,09; 0,42]
65-74 Jahre	17	47,84 (14,24)	67,94 (3,67)	24,12 (3,92)	14	43,17 (15,77)	66,68 (3,92)	20,82 (4,14)	3,30 [-8,14; 14,74] p=0,5671	0,20 [-0,51; 0,91]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	184	45,84 (17,89)	65,76 (1,16)	19,33 (1,23)	179	46,13 (17,91)	61,87 (1,17)	15,12 (1,23)	4,21 [0,81; 7,62] p=0,0153	0,26 [0,05; 0,46]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
≥ 3	122	46,67 (18,38)	64,05 (1,55)	17,55 (1,65)	102	45,12 (17,49)	59,51 (1,65)	12,88 (1,75)	4,67 [-0,06; 9,40] p=0,0528	0,26 [-0,01; 0,52]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	221	47,97 (18,26)	67,06 (1,06)	19,26 (1,13)	203	46,96 (17,47)	62,79 (1,09)	14,72 (1,15)	4,54 [1,38; 7,71] p=0,0049	0,27 [0,08; 0,47]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	85	41,37 (16,70)	59,96 (1,90)	16,99 (2,00)	78	42,44 (18,11)	56,30 (1,95)	13,03 (2,04)	3,96 [-1,66; 9,59] p=0,1671	0,22 [-0,09; 0,52]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	145	48,32 (17,34)	67,49 (1,25)	20,04 (1,32)	124	46,16 (17,39)	61,61 (1,33)	13,53 (1,39)	6,51 [2,74; 10,28] p=0,0007	0,41 [0,17; 0,66]
SSRI	161	44,22 (18,52)	62,90 (1,36)	17,28 (1,45)	157	45,40 (18,05)	60,47 (1,36)	14,91 (1,44)	2,36 [-1,65; 6,37] p=0,2478	0,13 [-0,09; 0,35]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	195	43,33 (17,42)	63,90 (1,18)	20,45 (1,27)	169	43,01 (17,00)	58,12 (1,24)	14,16 (1,33)	6,29 [2,68; 9,90] p=0,0007	0,36 [0,15; 0,56]
Asien-Pazifik	42	49,78 (21,08)	61,34 (2,63)	9,95 (2,75)	36	52,84 (17,45)	63,02 (2,83)	11,65 (2,97)	-1,70 [-9,69; 6,28] p=0,6746	-0,10 [-0,54; 0,35]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Amerika	63	51,12 (15,31)	70,27 (1,83)	20,45 (1,86)	67	47,82 (18,36)	65,67 (1,75)	15,79 (1,77)	4,65 [-0,41; 9,72] p=0,0717	0,32 [-0,03; 0,66]
Afrika	6	62,50 (20,92)	74,22 (6,22)	14,84 (6,38)	9	57,78 (16,03)	72,83 (5,08)	13,05 (5,20)	1,78 [-14,90; 18,47] p=0,8300	0,11 [-0,93; 1,14]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-44: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 32, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	84	47,06 (18,84)	73,02 (1,68)	25,73 (1,78)	70	46,19 (17,88)	68,13 (1,77)	19,98 (1,86)	5,76 [0,70; 10,82] p=0,0258	0,36 [0,04; 0,68]
Weiblich	187	45,73 (17,69)	69,84 (1,18)	23,47 (1,23)	160	45,51 (17,69)	68,96 (1,24)	22,42 (1,29)	1,05 [-2,44; 4,54] p=0,5560	0,06 [-0,15; 0,27]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 32; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	258	46,07 (18,28)	70,91 (1,00)	24,13 (1,05)	218	45,89 (17,84)	68,58 (1,05)	21,38 (1,10)	2,75 [-0,23; 5,73] p=0,0700	0,17 [-0,01; 0,35]
65-74 Jahre	13	47,84 (14,24)	69,29 (3,96)	24,84 (4,15)	12	43,17 (15,77)	70,06 (4,11)	24,34 (4,29)	0,49 [-11,40; 12,43] p=0,9350	0,03 [-0,75; 0,82]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	171	45,84 (17,89)	73,84 (1,19)	27,23 (1,25)	146	46,13 (17,91)	69,21 (1,24)	22,27 (1,29)	4,95 [1,44; 8,47] p=0,0058	0,31 [0,09; 0,53]
≥ 3	100	46,67 (18,38)	65,87 (1,65)	19,21 (1,73)	84	45,12 (17,49)	67,69 (1,76)	20,28 (1,84)	-1,07 [-6,03; 3,90] p=0,6726	-0,06 [-0,35; 0,23]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	193	47,97 (18,26)	71,98 (1,11)	24,03 (1,16)	165	46,96 (17,47)	70,61 (1,17)	22,07 (1,21)	1,96 [-1,34; 5,25] p=0,2436	0,12 [-0,09; 0,33]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	78	41,37 (16,70)	67,89 (1,95)	24,62 (2,04)	65	42,44 (18,11)	63,54 (2,06)	20,05 (2,14)	4,57 [-1,24; 10,38] p=0,1229	0,26 [-0,07; 0,59]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	134	48,32 (17,34)	73,42 (1,28)	25,84 (1,34)	99	46,16 (17,39)	68,63 (1,43)	20,01 (1,48)	5,83 [1,90; 9,76] p=0,0037	0,38 [0,12; 0,64]
SSRI	137	44,22 (18,52)	68,49 (1,43)	22,62 (1,50)	131	45,40 (18,05)	68,60 (1,44)	22,74 (1,50)	-0,12 [-4,29; 4,05] p=0,9550	-0,01 [-0,25; 0,23]
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	172	43,33 (17,42)	70,78 (1,23)	27,06 (1,31)	127	43,01 (17,00)	68,59 (1,36)	24,12 (1,43)	2,94 [-0,85; 6,74] p=0,1288	0,18 [-0,05; 0,41]
Asien-Pazifik	36	49,78 (21,08)	65,50 (2,77)	14,12 (2,88)	32	52,84 (17,45)	64,83 (2,96)	13,18 (3,08)	0,94 [-7,36; 9,24] p=0,8235	0,05 [-0,42; 0,53]
Amerika	57	51,12 (15,31)	73,16 (1,89)	23,24 (1,91)	63	47,82 (18,36)	70,15 (1,78)	19,93 (1,80)	3,31 [-1,86; 8,47] p=0,2084	0,23 [-0,13; 0,59]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Afrika	6	62,50 (20,92)	84,89 (6,22)	25,50 (6,38)	8	57,78 (16,03)	80,92 (5,27)	20,95 (5,36)	4,56 [-12,30; 21,44] p=0,5883	0,28 [-0,79; 1,34]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß QLDS

Anhang 4-I Tabelle 4-45: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 8, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	100	22,85 (6,22)	12,15 (0,77)	-10,95 (0,84)	89	22,95 (7,41)	16,28 (0,78)	-6,62 (0,85)	-4,33 [-6,67; -1,99] p=0,0003	-0,53 [-0,82; -0,24]
Weiblich	205	24,66 (6,50)	12,47 (0,57)	-11,76 (0,62)	189	24,02 (6,36)	14,72 (0,59)	-9,57 (0,64)	-2,19 [-3,94; -0,44] p=0,0140	-0,25 [-0,45; -0,05]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 8; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	288	24,14 (6,44)	12,56 (0,48)	-11,36 (0,52)	264	23,75 (6,70)	15,21 (0,49)	-8,69 (0,53)	-2,67 [-4,12; -1,23] p=0,0003	-0,31 [-0,48; -0,14]
65-74 Jahre	17	22,79 (6,80)	8,97 (1,87)	-13,76 (2,00)	14	21,83 (7,64)	15,55 (2,00)	-7,04 (2,12)	-6,72 [-12,50; -0,91] p=0,0240	-0,81 [-1,55; -0,07]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	184	24,23 (6,39)	11,34 (0,59)	-12,22 (0,64)	178	22,95 (6,91)	14,27 (0,59)	-9,35 (0,64)	-2,87 [-4,64; -1,10] p=0,0015	-0,33 [-0,54; -0,13]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
≥ 3	121	23,81 (6,58)	14,05 (0,73)	-10,31 (0,79)	100	24,77 (6,36)	16,77 (0,78)	-7,43 (0,84)	-2,88 [-5,14; -0,62] p=0,0128	-0,34 [-0,60; -0,07]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	220	23,03 (6,59)	11,07 (0,52)	-11,79 (0,56)	201	22,57 (6,92)	13,92 (0,54)	-8,87 (0,58)	-2,92 [-4,50; -1,33] p=0,0003	-0,35 [-0,55; -0,16]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	85	26,84 (5,16)	15,73 (0,95)	-10,75 (1,02)	77	26,62 (5,25)	18,64 (0,98)	-7,92 (1,04)	-2,83 [-5,70; 0,04] p=0,0535	-0,30 [-0,61; 0,01]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	146	23,76 (6,83)	11,20 (0,65)	-12,76 (0,70)	120	23,47 (7,13)	15,78 (0,70)	-8,08 (0,76)	-4,68 [-6,70; -2,65] p<0,0001	-0,56 [-0,80; -0,31]
SSRI	159	24,34 (6,11)	13,44 (0,65)	-10,35 (0,70)	158	23,79 (6,45)	14,81 (0,64)	-9,01 (0,69)	-1,34 [-3,28; 0,59] p=0,1740	-0,15 [-0,37; 0,07]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	193	24,29 (6,09)	11,90 (0,57)	-12,27 (0,62)	167	23,96 (6,48)	16,07 (0,60)	-8,02 (0,65)	-4,25 [-6,00; -2,50] p<0,0001	-0,50 [-0,71; -0,29]
Asien-Pazifik	42	23,73 (7,76)	16,23 (1,24)	-7,52 (1,35)	37	23,11 (8,12)	17,97 (1,32)	-5,78 (1,44)	-1,74 [-5,62; 2,15] p=0,3791	-0,20 [-0,64; 0,25]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Amerika	64	23,56 (6,77)	11,22 (0,98)	-11,86 (1,06)	66	22,94 (6,69)	11,53 (0,94)	-11,60 (1,01)	-0,26 [-3,14; 2,62] p=0,8612	-0,03 [-0,37; 0,31]
Afrika	6	24,17 (4,75)	12,03 (3,44)	-13,00 (3,64)	8	25,50 (6,39)	15,59 (2,97)	-9,41 (3,15)	-3,59 [-13,40; 6,22] p=0,4618	-0,38 [-1,45; 0,69]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-46: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 32, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	84	22,85 (6,22)	7,93 (0,80)	-15,04 (0,87)	70	22,95 (7,41)	11,18 (0,84)	-11,45 (0,90)	-3,59 [-6,04; -1,14] p=0,0042	-0,46 [-0,78; -0,14]
Weiblich	187	24,66 (6,50)	9,27 (0,59)	-14,86 (0,63)	157	24,02 (6,36)	10,75 (0,62)	-13,39 (0,66)	-1,47 [-3,27; 0,32] p=0,1079	-0,17 [-0,39; 0,04]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 32; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	258	24,14 (6,44)	8,85 (0,49)	-14,97 (0,53)	215	23,75 (6,70)	10,80 (0,52)	-12,88 (0,55)	-2,09 [-3,59; -0,60] p=0,0060	-0,25 [-0,43; -0,07]
65-74 Jahre	13	22,79 (6,80)	8,81 (2,01)	-13,65 (2,11)	12	21,83 (7,64)	12,59 (2,08)	-10,30 (2,19)	-3,35 [-9,39; 2,70] p=0,2740	-0,43 [-1,22; 0,37]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	170	24,23 (6,39)	7,23 (0,60)	-16,22 (0,65)	144	22,95 (6,91)	10,79 (0,63)	-12,70 (0,66)	-3,52 [-5,34; -1,70] p=0,0002	-0,43 [-0,65; -0,20]
≥ 3	101	23,81 (6,58)	11,52 (0,76)	-12,75 (0,82)	83	24,77 (6,36)	10,89 (0,82)	-13,00 (0,88)	0,25 [-2,11; 2,60] p=0,8356	0,03 [-0,26; 0,32]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	194	23,03 (6,59)	7,88 (0,54)	-14,88 (0,58)	163	22,57 (6,92)	10,13 (0,57)	-12,49 (0,60)	-2,39 [-4,03; -0,75] p=0,0043	-0,30 [-0,51; -0,09]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	77	26,84 (5,16)	11,37 (0,98)	-14,97 (1,04)	64	26,62 (5,25)	12,87 (1,03)	-13,44 (1,08)	-1,54 [-4,49; 1,41] p=0,3064	-0,17 [-0,50; 0,16]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	135	23,76 (6,83)	8,00 (0,67)	-15,88 (0,71)	96	23,47 (7,13)	11,46 (0,75)	-12,12 (0,80)	-3,75 [-5,85; -1,65] p=0,0005	-0,46 [-0,73; -0,20]
SSRI	136	24,34 (6,11)	9,63 (0,68)	-14,03 (0,72)	131	23,79 (6,45)	10,47 (0,67)	-13,22 (0,72)	-0,81 [-2,81; 1,19] p=0,4273	-0,10 [-0,34; 0,14]
Veränderung des QLDS Gesamtscore zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	171	24,29 (6,09)	8,58 (0,59)	-15,49 (0,63)	124	23,96 (6,48)	11,10 (0,65)	-12,76 (0,69)	-2,73 [-4,56; -0,90] p=0,0035	-0,34 [-0,57; -0,11]
Asien-Pazifik	36	23,73 (7,76)	12,34 (1,30)	-11,28 (1,40)	33	23,11 (8,12)	14,40 (1,37)	-9,21 (1,48)	-2,07 [-6,07; 1,94] p=0,3104	-0,24 [-0,72; 0,23]
Amerika	58	23,56 (6,77)	7,80 (1,01)	-15,13 (1,08)	63	22,94 (6,69)	8,04 (0,96)	-14,96 (1,02)	-0,16 [-3,08; 2,76] p=0,9127	-0,02 [-0,38; 0,34]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Afrika	6	24,17 (4,75)	3,86 (3,44)	-21,17 (3,64)	7	25,50 (6,39)	13,36 (3,09)	-11,52 (3,26)	-9,64 [-19,60; 0,30] p=0,0570	-1,02 [-2,21; 0,16]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36

Anhang 4-I Tabelle 4-47: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 8, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	89	21,03 (6,28)	35,02 (1,04)	13,79 (1,13)	80	21,93 (9,32)	31,27 (1,08)	9,83 (1,17)	3,97 [0,76; 7,17] p=0,0154	0,37 [0,07; 0,68]
Weiblich	180	20,21 (7,33)	35,38 (0,76)	14,85 (0,82)	164	21,22 (7,77)	33,53 (0,79)	13,19 (0,85)	1,66 [-0,66; 3,98] p=0,1610	0,15 [-0,06; 0,36]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	255	20,41 (7,09)	34,99 (0,63)	14,27 (0,68)	233	21,36 (8,22)	32,77 (0,65)	12,13 (0,70)	2,14 [0,23; 4,06] p=0,0283	0,20 [0,02; 0,38]
65-74 Jahre	14	21,64 (5,34)	40,31 (3,10)	19,25 (3,23)	11	23,20 (10,08)	32,67 (3,39)	10,64 (3,58)	8,61 [-1,00; 18,23] p=0,0784	0,69 [-0,12; 1,51]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	164	19,50 (6,97)	34,98 (0,76)	14,69 (0,82)	158	21,65 (8,52)	33,12 (0,77)	12,98 (0,82)	1,70 [-0,58; 3,99] p=0,1444	0,16 [-0,06; 0,38]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
≥ 3	105	21,97 (6,80)	35,69 (1,05)	14,13 (1,13)	86	21,14 (8,01)	32,17 (1,14)	10,48 (1,23)	3,65 [0,36; 6,94] p=0,0297	0,32 [0,03; 0,60]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	191	20,85 (7,15)	36,14 (0,72)	15,06 (0,78)	180	21,97 (8,74)	33,57 (0,74)	12,53 (0,80)	2,54 [0,34; 4,74] p=0,0237	0,23 [0,03; 0,44]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	78	19,54 (6,53)	33,07 (1,18)	13,21 (1,26)	64	19,96 (6,77)	30,56 (1,28)	10,76 (1,36)	2,46 [-1,19; 6,10] p=0,1860	0,22 [-0,11; 0,55]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	130	20,37 (7,14)	36,34 (0,88)	15,93 (0,95)	110	21,67 (9,35)	32,35 (0,94)	11,91 (1,01)	4,02 [1,30; 6,74] p=0,0038	0,38 [0,12; 0,63]
SSRI	139	20,58 (6,89)	34,26 (0,86)	13,22 (0,93)	134	21,29 (7,36)	33,13 (0,87)	12,20 (0,95)	1,02 [-1,59; 3,63] p=0,4424	0,09 [-0,14; 0,33]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	172	19,60 (6,52)	34,35 (0,73)	14,75 (0,79)	147	20,59 (8,00)	30,12 (0,78)	10,47 (0,85)	4,28 [2,00; 6,56] p=0,0002	0,41 [0,19; 0,64]
Asien-Pazifik	40	22,78 (8,01)	32,41 (1,56)	8,42 (1,68)	35	25,24 (10,70)	34,14 (1,68)	10,25 (1,80)	-1,83 [-6,68; 3,03] p=0,4592	-0,17 [-0,63; 0,28]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Amerika	51	21,21 (7,20)	39,88 (1,48)	18,20 (1,58)	56	21,78 (7,37)	37,59 (1,40)	16,29 (1,49)	1,91 [-2,36; 6,18] p=0,3789	0,17 [-0,21; 0,55]
Afrika	6	23,79 (7,47)	38,71 (4,26)	17,25 (4,49)	6	19,80 (4,95)	42,40 (4,14)	20,53 (4,34)	-3,28 [-16,10; 9,55] p=0,6076	-0,28 [-1,42; 0,86]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-48: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 32, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	77	21,03 (6,28)	41,56 (1,09)	20,00 (1,18)	61	21,93 (9,32)	36,75 (1,18)	15,06 (1,26)	4,94 [1,55; 8,33] p=0,0044	0,49 [0,14; 0,83]
Weiblich	171	20,21 (7,33)	40,31 (0,78)	19,69 (0,83)	139	21,22 (7,77)	39,02 (0,83)	18,27 (0,89)	1,42 [-0,97; 3,80] p=0,2439	0,13 [-0,09; 0,36]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	235	20,41 (7,09)	40,59 (0,64)	19,70 (0,69)	190	21,36 (8,22)	38,04 (0,69)	16,99 (0,74)	2,71 [0,72; 4,70] p=0,0076	0,26 [0,07; 0,45]
65-74 Jahre	13	21,64 (5,34)	42,67 (3,16)	21,17 (3,28)	10	23,20 (10,08)	43,22 (3,50)	21,26 (3,66)	-0,09 [-9,88; 9,70] p=0,9852	-0,01 [-0,83; 0,82]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	155	19,50 (6,97)	41,69 (0,77)	21,24 (0,83)	129	21,65 (8,52)	37,66 (0,82)	17,27 (0,87)	3,96 [1,60; 6,33] p=0,0010	0,39 [0,15; 0,63]
≥ 3	93	21,97 (6,80)	38,98 (1,09)	17,25 (1,17)	71	21,14 (8,01)	39,54 (1,21)	17,20 (1,30)	0,05 [-3,38; 3,47] p=0,9791	0,00 [-0,30; 0,31]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	175	20,85 (7,15)	41,31 (0,74)	20,04 (0,80)	147	21,97 (8,74)	38,63 (0,79)	17,16 (0,84)	2,88 [0,60; 5,16] p=0,0134	0,28 [0,06; 0,50]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	73	19,54 (6,53)	39,12 (1,20)	19,15 (1,28)	53	19,96 (6,77)	37,38 (1,36)	17,32 (1,43)	1,83 [-1,95; 5,60] p=0,3421	0,17 [-0,18; 0,52]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	123	20,37 (7,14)	41,67 (0,90)	21,07 (0,96)	83	21,67 (9,35)	37,16 (1,03)	16,12 (1,09)	4,96 [2,11; 7,81] p=0,0007	0,48 [0,19; 0,76]
SSRI	125	20,58 (6,89)	39,76 (0,89)	18,57 (0,96)	117	21,29 (7,36)	39,17 (0,91)	18,04 (0,98)	0,54 [-2,16; 3,23] p=0,6966	0,05 [-0,20; 0,30]
Veränderung der MCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	156	19,60 (6,52)	39,74 (0,76)	19,99 (0,81)	109	20,59 (8,00)	36,75 (0,86)	16,77 (0,92)	3,22 [0,81; 5,62] p=0,0087	0,32 [0,08; 0,57]
Asien-Pazifik	34	22,78 (8,01)	37,10 (1,66)	12,97 (1,76)	29	25,24 (10,70)	36,92 (1,79)	12,94 (1,91)	0,02 [-5,10; 5,15] p=0,9928	0,00 [-0,49; 0,50]
Amerika	52	21,21 (7,20)	45,24 (1,47)	23,37 (1,57)	56	21,78 (7,37)	42,28 (1,40)	20,46 (1,49)	2,91 [-1,36; 7,18] p=0,1803	0,26 [-0,12; 0,64]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Afrika	6	23,79 (7,47)	47,41 (4,26)	25,95 (4,49)	6	19,80 (4,95)	42,93 (4,13)	21,08 (4,33)	4,87 [-7,95; 17,69] p=0,4463	0,42 [-0,73; 1,57]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-49: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 8, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	89	49,26 (9,23)	51,41 (0,60)	2,33 (0,65)	80	48,69 (8,29)	50,94 (0,62)	1,74 (0,67)	0,58 [-1,26; 2,42] p=0,5334	0,10 [-0,21; 0,40]
Weiblich	180	46,03 (8,60)	49,77 (0,48)	3,30 (0,50)	164	46,00 (9,51)	48,89 (0,50)	2,55 (0,52)	0,74 [-0,67; 2,15] p=0,3004	0,11 [-0,10; 0,32]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	255	47,17 (8,96)	50,38 (0,39)	3,00 (0,41)	233	47,09 (9,15)	49,82 (0,41)	2,49 (0,43)	0,51 [-0,65; 1,67] p=0,3893	0,08 [-0,10; 0,26]
65-74 Jahre	14	45,99 (8,58)	49,09 (1,39)	3,38 (1,47)	11	44,09 (9,67)	44,52 (1,53)	-1,13 (1,63)	4,51 [0,14; 8,89] p=0,0435	0,80 [-0,03; 1,63]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	164	47,58 (9,38)	50,79 (0,48)	3,27 (0,51)	158	47,21 (9,69)	49,69 (0,49)	2,16 (0,51)	1,11 [-0,30; 2,53] p=0,1225	0,17 [-0,05; 0,39]
≥ 3	105	46,38 (8,18)	49,58 (0,61)	2,68 (0,65)	86	46,44 (8,29)	49,34 (0,66)	2,54 (0,70)	0,14 [-1,74; 2,02] p=0,8869	0,02 [-0,26; 0,31]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	191	48,33 (8,98)	51,15 (0,43)	2,81 (0,46)	180	47,89 (9,02)	49,98 (0,44)	1,64 (0,47)	1,17 [-0,12; 2,45] p=0,0762	0,18 [-0,02; 0,39]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	78	43,96 (8,04)	48,10 (0,76)	3,62 (0,79)	64	44,07 (9,15)	48,44 (0,82)	4,07 (0,85)	-0,46 [-2,73; 1,81] p=0,6921	-0,07 [-0,40; 0,26]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	130	47,93 (8,27)	50,99 (0,52)	3,24 (0,55)	110	47,27 (9,33)	49,70 (0,56)	1,82 (0,58)	1,42 [-0,16; 2,99] p=0,0774	0,23 [-0,03; 0,48]
SSRI	139	46,35 (9,45)	49,71 (0,55)	2,81 (0,58)	134	46,63 (9,09)	49,42 (0,55)	2,71 (0,59)	0,11 [-1,51; 1,72] p=0,8955	0,02 [-0,22; 0,25]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 8; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	172	46,90 (9,60)	50,77 (0,48)	3,30 (0,50)	147	47,37 (9,59)	50,01 (0,51)	2,54 (0,53)	0,76 [-0,68; 2,20] p=0,2988	0,12 [-0,10; 0,34]
Asien-Pazifik	40	47,05 (6,97)	49,19 (0,96)	1,74 (1,01)	35	48,14 (9,60)	48,75 (1,03)	1,49 (1,09)	0,25 [-2,69; 3,20] p=0,8657	0,04 [-0,41; 0,49]
Amerika	51	47,35 (7,77)	49,24 (0,87)	2,79 (0,91)	56	44,88 (7,76)	48,56 (0,82)	2,25 (0,86)	0,55 [-1,92; 3,02] p=0,6614	0,09 [-0,29; 0,46]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Afrika	6	51,49 (11,92)	55,88 (2,52)	5,82 (2,56)	6	48,97 (7,18)	51,24 (2,46)	0,81 (2,49)	5,01 [-2,22; 12,23] p=0,1693	0,75 [-0,44; 1,94]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)

Anhang 4-I Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen; Endpunkt Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 32, ESCAPE-TRD

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Geschlecht										
Männlich	77	49,26 (9,23)	52,37 (0,63)	3,25 (0,68)	61	48,69 (8,29)	52,00 (0,69)	2,72 (0,73)	0,53 [-1,42; 2,48] p=0,5940	0,09 [-0,25; 0,43]
Weiblich	171	46,03 (8,60)	51,01 (0,49)	4,52 (0,50)	139	46,00 (9,51)	50,53 (0,52)	4,15 (0,54)	0,37 [-1,08; 1,81] p=0,6199	0,06 [-0,17; 0,28]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Alter										
18-64 Jahre	235	47,17 (8,96)	51,62 (0,40)	4,21 (0,42)	190	47,09 (9,15)	51,33 (0,43)	3,93 (0,45)	0,28 [-0,93; 1,48] p=0,6527	0,04 [-0,15; 0,23]
65-74 Jahre	13	45,99 (8,58)	48,72 (1,42)	2,94 (1,49)	10	44,09 (9,67)	45,65 (1,58)	0,09 (1,67)	2,85 [-1,61; 7,32] p=0,2078	0,51 [-0,33; 1,35]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Anzahl der Vortherapien, auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat										
2	155	47,58 (9,38)	52,07 (0,49)	4,47 (0,52)	129	47,21 (9,69)	51,31 (0,52)	3,72 (0,54)	0,76 [-0,70; 2,22] p=0,3101	0,12 [-0,11; 0,35]
≥ 3	93	46,38 (8,18)	50,52 (0,64)	3,69 (0,67)	71	46,44 (8,29)	50,56 (0,71)	3,73 (0,74)	-0,05 [-2,01; 1,91] p=0,9601	-0,01 [-0,32; 0,30]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore										

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Moderat [MADRS ≤ 34 zu Baseline]	175	48,33 (8,98)	51,55 (0,45)	3,20 (0,47)	147	47,89 (9,02)	51,48 (0,47)	3,13 (0,49)	0,08 [-1,26; 1,42] p=0,9097	0,01 [-0,21; 0,23]
Schwer [MADRS > 34 zu Baseline]	73	43,96 (8,04)	51,06 (0,77)	6,48 (0,80)	53	44,07 (9,15)	49,83 (0,87)	5,30 (0,89)	1,19 [-1,16; 3,53] p=0,3196	0,18 [-0,18; 0,53]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Substanzklasse des bereits bestehenden oralen AD										
SNRI	123	47,93 (8,27)	52,08 (0,53)	4,29 (0,56)	83	47,27 (9,33)	51,78 (0,61)	3,81 (0,63)	0,48 [-1,17; 2,13] p=0,5717	0,08 [-0,20; 0,36]
SSRI	125	46,35 (9,45)	50,94 (0,57)	4,01 (0,59)	117	46,63 (9,09)	50,42 (0,58)	3,69 (0,61)	0,32 [-1,34; 1,99] p=0,7035	0,05 [-0,20; 0,30]
Veränderung der PCS des SF-36 zu Woche 32; Subgruppe: Geographische Region 2										
Europa	156	46,90 (9,60)	52,12 (0,49)	4,57 (0,51)	109	47,37 (9,59)	51,90 (0,56)	4,37 (0,58)	0,20 [-1,32; 1,71] p=0,8003	0,03 [-0,21; 0,28]
Asien-Pazifik	34	47,05 (6,97)	50,68 (1,00)	3,12 (1,05)	29	48,14 (9,60)	49,53 (1,08)	2,19 (1,14)	0,93 [-2,13; 4,00] p=0,5486	0,15 [-0,35; 0,65]
Amerika	52	47,35 (7,77)	50,03 (0,86)	3,75 (0,91)	56	44,88 (7,76)	49,60 (0,82)	3,27 (0,86)	0,48 [-1,98; 2,95] p=0,6990	0,07 [-0,30; 0,45]

Subgruppe	ESK + SSRI/SNRI				QTP + SSRI/SNRI				ESK + SSRI/SNRI vs. QTP + SSRI/SNRI	
	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	N[a]	MW (SD) Studien-beginn	MW (SD) Beobach-tungsende	LS-MW (SE)[b]	LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert[b]	SMD [95 %-KI][c]
Afrika	6	51,49 (11,92)	53,90 (2,52)	3,83 (2,56)	6	48,97 (7,18)	53,01 (2,46)	2,56 (2,49)	1,27 [-5,96; 8,50] p=0,7247	0,19 [-0,95; 1,32]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgt anhand der Mixed Model Repeated Measures-Methode mit Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (Alter und Anzahl der Vortherapien auf die der Studienteilnehmer nicht angesprochen hat), Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, sowie die Werte zu Baseline als Kovariate.
c: SMD dargestellt in Form von Hedges'g.

Abkürzungen: ESK: Esketamin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert (Least Square Mean); MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT-Population; QTP: Quetiapin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; vs.: versus

Quelle: Janssen-Cilag GmbH. Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte). 2023. (89)