



IQWiG-Berichte – Nr. 1123

**Esketamin
(therapieresistente Major
Depression) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-24
Version: 1.0
Stand: 28.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Esketamin (therapieresistente Major Depression) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.03.2021

Interne Auftragsnummer

A21-24

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Markus Ebke, Neurologische Rehabilitationsklinik, Median-Kliniken Flachsheide

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Virginia Seiffart
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter: Esketamin, Depressive Störung – behandlungsresistente, Nutzenbewertung

Keywords: Esketamine, Depressive Disorder – Treatment-Resistant, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	13
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	13
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	13
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	13
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	18
3.2.1 Behandlungsdauer	19
3.2.2 Verbrauch	20
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6 Versorgungsanteile	23
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	24
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	24
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	25
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	52
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		55

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI.....	3
Tabelle 3: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI.....	6
Tabelle 5: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 6: Angaben des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	14
Tabelle 7: Empfohlene Dosierung von Esketamin.....	20
Tabelle 8: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	24
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BKK	Betriebskrankenkasse
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LWL	Landschaftsverband Westfalen-Lippe
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEPP	Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TRD	therapieresistente Depression

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Esketamin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.03.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Esketamin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Augmentation mit Lithium oder ▪ eine Augmentation mit Quetiapin retard oder ▪ die Kombination mit einem 2. Antidepressivum^e oder ▪ ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.</p> <p>c. Die elektrokonvulsive Therapie (EKT) hat einen therapeutischen Stellenwert in der Behandlung der therapieresistenten Depression, allerdings erst nach Versagen der oben genannten Optionen. Daher kommt diese im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage.</p> <p>d. Eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Monotherapie wird vorausgesetzt.</p> <p>e. Für die Kombinationstherapie mit einem 2. Antidepressivum kommen die Wirkstoffe Mianserin oder Mirtazapin infrage.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</p>	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen. Die erforderliche Mindeststudiendauer für die vorliegende Fragestellung beträgt 6 Wochen für die Akutbehandlung sowie 24 Wochen für die Erhaltungstherapie.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Zwar identifiziert der pU die beiden direkt vergleichenden RCTs ESKETINTRD3002 (nachfolgend als TRANSFORM-2 bezeichnet) und ESKETINTRD3005 (nachfolgend als TRANSFORM-3 bezeichnet) und stellt deren Ergebnisse im Dossier dar, zieht diese jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Esketamin heran. Dies ist sachgerecht. Die randomisierte Behandlungsphase beider Studien ist mit 4 Wochen zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet der therapieresistenten Major Depression abzuleiten. Zudem wird in beiden Studien lediglich die Akuttherapie untersucht. Daten zur Erhaltungstherapie liegen nicht vor. Zusätzlich zu der zu kurzen Studiendauer sind die Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 auch aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Esketamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. In beiden Studien erfolgte ein Vergleich von Esketamin mit Placebo, jeweils in Kombination mit einem neu initiierten Antidepressivum (SNRI oder SSRI). Für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre entsprechend der vom G-BA benannten Option eine Vorbehandlung mit einer antidepressiven Monotherapie Voraussetzung (Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse). Dies war in keiner der beiden Studien gewährleistet.

Für die Langzeitbehandlung mit Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI identifiziert der pU die 1-armige Studie ESKETINTRD3004 (nachfolgend als SUSTAIN-2 bezeichnet) und legt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Für diesen stellt der pU die Ergebnisse der Studie SUSTAIN-2 den Daten einer prospektiven, europäischen Kohortenstudie bei Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression (im Folgenden als TRD-Kohorte bezeichnet) gegenüber. Auch diese Daten zieht der pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien wegen der nicht durchführbaren Analysen zu Sicherheitsendpunkten Limitationen aufweise. Die Einschätzung des pU ist sachgerecht.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und

Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI.

Tabelle 3: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Augmentation mit Lithium oder ▪ eine Augmentation mit Quetiapin retard oder ▪ die Kombination mit einem 2. Antidepressivum^e oder ▪ ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden. c. Die elektrokonvulsive Therapie (EKT) hat einen therapeutischen Stellenwert in der Behandlung der therapieresistenten Depression, allerdings erst nach Versagen der oben genannten Optionen. Daher kommt diese im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage. d. Eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Monotherapie wird vorausgesetzt. e. Für die Kombinationstherapie mit einem 2. Antidepressivum kommen die Wirkstoffe Mianserin oder Mirtazapin infrage.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Augmentation mit Lithium oder ▪ eine Augmentation mit Quetiapin retard oder ▪ die Kombination mit einem 2. Antidepressivum^e oder ▪ ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [3] in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.</p> <p>c. Die elektrokonvulsive Therapie (EKT) hat einen therapeutischen Stellenwert in der Behandlung der therapieresistenten Depression, allerdings erst nach Versagen der oben genannten Optionen. Daher kommt diese im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage.</p> <p>d. Eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Monotherapie wird vorausgesetzt.</p> <p>e. Für die Kombinationstherapie mit einem 2. Antidepressivum kommen die Wirkstoffe Mianserin oder Mirtazapin infrage.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA, indem er alle als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommenden Optionen benennt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Therapiekonzept für die Behandlung der Episode einer therapieresistenten Major Depression sowohl die Akuttherapie als auch die Erhaltungstherapie (Remissionserhalt bzw. Rückfallprophylaxe) umfasst [4]. Die erforderliche Mindeststudiendauer für die vorliegende

Fragestellung beträgt 6 Wochen für die Akutbehandlung sowie 24 Wochen für die Erhaltungstherapie [4,5]. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der RCTs mit einer Mindeststudiendauer von 4 Wochen einschließt. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung von Esketamin werden in Abschnitt 2.3 erläutert.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Esketamin (Stand zum 04.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Esketamin (letzte Suche am 06.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Esketamin (letzte Suche am 04.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Esketamin (letzte Suche am 22.01.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.01.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Esketamin (letzte Suche am 18.03.2021)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Kurzzeitbehandlung identifiziert der pU mit den genannten Schritten seiner Informationsbeschaffung die beiden direkt vergleichenden RCTs ESKETINTRD3002 (nachfolgend als TRANSFORM-2 bezeichnet) [6] und ESKETINTRD3005 (nachfolgend als TRANSFORM-3 bezeichnet) [7]. Der pU stellt die Ergebnisse dieser Studien auch im Dossier dar, zieht sie jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Esketamin heran. Dies begründet der pU insbesondere mit der zu kurzen Therapiedauer von 28 Tagen während der randomisierten Behandlungsphase. Des Weiteren gibt der pU an, dass die korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse“ nicht ausreichend dokumentiert sei.

Für die Langzeitbehandlung mit Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI identifiziert der pU die 1-armige Studie ESKETINTRD3004 [8] (nachfolgend als SUSTAIN-2 bezeichnet) und legt darauf basierend einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Für diesen stellt der pU die Ergebnisse der Studie SUSTAIN-2 den Daten einer prospektiven, europäischen Kohortenstudie bei Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression [9] (im Folgenden als TRD-Kohorte bezeichnet) gegenüber. Auch diese Daten zieht der pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien wegen der nicht durchführbaren Analysen zu Sicherheitsendpunkten Limitationen aufweise.

Die Einschätzung des pU ist sachgerecht. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

RCTs TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3

Bei den Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Zulassungsstudien von Esketamin. Beide Studien untersuchen die Akutbehandlung mit Esketamin in flexibler Dosierung gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einem neu initiierten oralen Antidepressivum der Substanzklasse der SSRI oder der SNRI.

Das Studiendesign beider Studien umfasst eine 4-wöchige Screeningphase sowie eine 4-wöchige doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase (Induktionsphase). Im Anschluss an die Behandlungsphase hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an einer offenen Verlängerungsstudie (ESKETINTRD3003 [SUSTAIN-1] für Patientinnen und Patienten aus der Studie TRANSFORM-2 bzw. SUSTAIN-2 für Patientinnen und Patienten aus der Studie TRANSFORM-3) teilzunehmen, wenn sie die entsprechenden Einschlusskriterien dieser Studien erfüllten. Patientinnen und Patienten, die nicht an der Verlängerungsstudie teilnahmen, wurden für weitere 24 Wochen (TRANSFORM-2) bzw. 2 Wochen (TRANSFORM-3) beobachtet (Nachbeobachtungsphase). Der primäre Endpunkt war die depressive Symptomatik, operationalisiert über die Veränderung des Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)-Gesamtscores.

Eingeschlossen wurden Erwachsene zwischen 18 und 64 Jahren (TRANSFORM-2) bzw. ausschließlich ältere Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre (TRANSFORM-3) mit gemäß des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (5. Edition [DSM-V]) diagnostizierter Major Depression und einem Inventory of Depressive Symptoms-Clinician rated, 30-Item-Gesamtscore (IDS-C₃₀) von ≥ 34 (TRANSFORM-2) bzw. ≥ 31 (TRANSFORM-3), was einer moderaten bis schweren Depression entspricht. Zu Beginn der Screeningphase mussten die Patientinnen und Patienten zudem ein Nichtansprechen (definiert als ≤ 25 % Verbesserung im MADRS Gesamtscore) auf mindestens 1 vorangegangene Behandlung mit einem oralen Antidepressivum in der aktuellen depressiven Episode gehabt haben. Zusätzlich sollten die Patientinnen und Patienten seit mindestens 2 Wochen eine andere Behandlung mit einem oralen Antidepressivum in mindestens der therapeutischen Mindestdosis eingenommen

haben. Diese antidepressive Behandlung musste von den Patientinnen und Patienten bis zum Ende der 4-wöchigen Screeningphase (prospektive Behandlungsphase) fortgeführt werden. Dosisanpassungen über die therapeutische Mindestdosis hinaus waren dabei erlaubt. Patientinnen und Patienten deren Depression auf die antidepressive Therapie am Ende der prospektiven Behandlungsphase nicht angesprochen hat (definiert als eine Verbesserung $\leq 25\%$ im MADRS Gesamtscore von Woche 1 zu Woche 4), wurden zu Beginn der randomisierten Behandlungsphase (Induktionsphase) entweder einer Behandlung mit Esketamin oder dem Placeboarm, jeweils in Kombination mit einem neu initiierten Antidepressivum (SNRI oder SSRI), in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert zugeteilt. Die Anwendung von Esketamin erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [10].

Studiendauer der vom pU vorgelegten Studien nicht ausreichend

Das Therapiekonzept für die Behandlung einer Episode der therapieresistenten Major Depression umfasst sowohl die Akuttherapie als auch die Erhaltungstherapie (Remissionserhalt bzw. Rückfallprophylaxe) [4]. Die Behandlungsphase bei der Akuttherapie erstreckt sich in der Regel über einen Zeitraum von 6 bis 12 Wochen mit dem Ziel die Symptome zu reduzieren und möglichst eine Remission zu erreichen. Dieser Zeitraum umfasst sowohl die Aufdosierungsphase, in welcher eine minimal therapeutische Dosis (mindestens die Standarddosierung) ermittelt wird, als auch die sich anschließende 4-wöchige (bei älteren Patientinnen und Patienten bis zu 6-wöchige) Behandlung mit der minimal therapeutischen Dosis. Diese sollte aufgrund der Wirklatenz abgewartet werden, bevor beurteilt werden kann, ob eine Response vorliegt. Um das Rückfallrisiko nach der Akuttherapie zu reduzieren, wird (nach Remission in der Akutphase) empfohlen, eine psychopharmakologische Erhaltungstherapie über 4 bis 9 Monate mit der gleichen Dosis, die zur Remission geführt hat, anzuschließen [4]. Für die Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien mit einer Mindestdauer der randomisierten Studienbehandlung von 6 Wochen für die Akuttherapie sowie 6 Monaten für die Erhaltungstherapie notwendig. Dies entspricht auch den Empfehlungen der EMA-Leitlinie zur klinischen Untersuchung von medizinischen Produkten zur Behandlung von Depressionen [5].

Die vom pU vorgelegten RCTs TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 sind daher insgesamt aufgrund ihrer zu kurzen, randomisierten Behandlungsdauer von 4 Wochen, die ebenfalls die Aufdosierung der neu initiierten Antidepressiva sowie von Esketamin im Interventionsarm umfasst, nicht für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Major Depression geeignet. Zudem wird in beiden Studien lediglich die Akuttherapie untersucht. Daten zur Erhaltungstherapie liegen nicht vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien nicht gegeben

Zusätzlich zu der zu kurzen Studiendauer sind die Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 auch aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Esketamin gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. In beiden Studien erfolgte ein Vergleich von Esketamin mit Placebo, jeweils in Kombination mit einem neu initiierten Antidepressivum (SNRI oder SSRI). Für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre somit entsprechend der vom G-BA benannten Option eine Vorbehandlung mit einer antidepressiven Monotherapie Voraussetzung (Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse). Während der prospektiven Behandlungsphase beider Studien sollten die Patientinnen und Patienten ihre vorangegangene antidepressive Medikation, die sie seit mindestens 2 Wochen in einer minimal therapeutischen Dosierung oder darüber eingenommen haben, weiterführen. Dies beinhaltete alle zum Screening laufenden Medikationen zur Behandlung der Depressionen einschließlich unterstützender oder verstärkender Therapien, wie z. B. die Augmentation mit Lithium. Kombinationstherapien mit 2 Antidepressiva wie auch die Augmentation der antidepressiven Monotherapie sind nicht von der vom G-BA benannten Option „Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ umfasst. Auswertungen dazu, wie viele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuvor ausschließlich mit einer antidepressiven Monotherapie behandelt wurden, liegen nicht vor.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der im Dossier ebenfalls beschreibt, dass die korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse in den Vortherapien vor der prospektiven Behandlungsphase nicht ausreichend dokumentiert wurden um sicherzustellen, dass die Patientinnen und Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie adäquat vortherapiert waren.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sind die Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 aufgrund der zu kurzen Studiendauer und der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung von Esketamin zu beantworten. Daher werden sie für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien – SUSTAIN-2 und TRD-Kohorte

Für die Langzeitbehandlung mit Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI stellt der pU im Dossier einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien dar. Hierzu stellt er die Ergebnisse der 1-armigen Studie SUSTAIN-2 zu Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI den Daten einer prospektiven, europäischen TRD-Kohorte zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber.

In der TRD-Kohortenstudie wurden unerwünschte Ereignisse gemäß der Angabe des pU im Dossier über die Pharmakovigilanz gemeldet und in der Studie selbst nicht dokumentiert.

Entsprechend liegen für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine Daten zu Nebenwirkungen vor. Um die Vergleichbarkeit des Nutzens von Esketamin in Kombination

mit einem SSRI oder SNRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen, sind neben Daten zur Wirksamkeit auch Daten zu unerwünschten Ereignissen erforderlich.

Der vom pU im Dossier dargestellte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist somit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Laufende Studie ESCAPE-TRD

Der pU gibt an, aufgrund der Limitationen der direkt vergleichenden Evidenz, die Studie 54135419TRD3013 (nachfolgend als ESCAPE-TRD bezeichnet) [11] konzipiert zu haben.

Diese noch laufende RCT ESCAPE-TRD untersucht den Vergleich von Esketamin gegenüber Quetiapin retard, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI bei Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Major Depression. Die Studie hat eine Laufzeit von 36 Wochen. Sie wurde am 21.08.2020 gestartet, das voraussichtliche Studienende ist am 15.12.2022. In Übereinstimmung mit der Recherche des pU wird die Studie nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da die Studie noch rekrutiert und bislang keine Ergebnisse vorliegen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Augmentation mit Lithium oder ▪ eine Augmentation mit Quetiapin retard oder ▪ die Kombination mit einem 2. Antidepressivum^e oder ▪ ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [3] in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.</p> <p>c. Die elektrokonvulsive Therapie (EKT) hat einen therapeutischen Stellenwert in der Behandlung der therapieresistenten Depression, allerdings erst nach Versagen der oben genannten Optionen. Daher kommt diese im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage.</p> <p>d. Eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Monotherapie wird vorausgesetzt.</p> <p>e. Für die Kombinationstherapie mit einem 2. Antidepressivum kommen die Wirkstoffe Mianserin oder Mirtazapin infrage.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</p>		

Da für die Behandlung von Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, keine relevanten Daten zu Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Esketamin in dieser Fragestellung nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Major Depression stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation als Erwachsene mit einer Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Behandlungen mit Antidepressiva nicht angesprochen haben [10]. Der pU beschreibt, dass das Nichtansprechen auf mindestens 2 adäquat verabreichte Therapien mit Antidepressiva im Rahmen einer depressiven Episode als therapieresistente Depression (TRD) bezeichnet wird.

Zusätzlich führt der pU aus, dass die Zielpopulation aus seiner Sicht ausschließlich im Krankenhaus stationär behandelte Patientinnen und Patienten umfasst. Als Begründung schreibt er, dass Esketamin lediglich im stationären Sektor eingesetzt werden kann (siehe Modul 3 A, Abschnitte 3.3.1 und 3.3.6). Esketamin sei nur als Klinikpackung verfügbar und damit aktuell nicht in öffentlichen Apotheken, sondern über den Vertriebsweg der Krankenhausaapotheken erhältlich.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU haben die etablierten Antidepressiva eine Wirklatenz von bis zu 6 Wochen. Außerdem käme es bei etwa 1 Drittel der Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nicht zu einem Ansprechen auf das verordnete Antidepressivum. Zudem weist der pU auf die teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Einnahme oraler Antidepressiva hin.

Der pU beschreibt den besonderen Leidensdruck, den die TRD für Patientinnen und Patienten bedeutet. Dieser äußere sich unter anderem durch verlängerte Episoden, mehr Rückfälle bzw. Rezidive, mehr Komorbiditäten, eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität, häufigere und längere Krankenhausaufenthalte und ein erhöhtes Auftreten suizidalen Verhaltens.

Aus diesen Gründen bestehe für Patientinnen und Patienten mit TRD ein medizinischer Bedarf an neuen Arzneimitteln mit schnellerem Wirkeintritt, höheren Ansprech- und Remissionsraten sowie einem verbesserten Sicherheitsprofil gegenüber den heute verfügbaren Antidepressiva.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Wie zuvor bereits beschrieben, umfasst die Zielpopulation nach Angabe des pU ausschließlich stationär behandelte Patientinnen und Patienten. Er macht als Grundlage Angaben zur Anzahl

der Erwachsenen mit mittelgradiger bis schwerer Depression, die pro Jahr stationär behandelt werden. Für die Patientinnen und Patienten mit TRD geht er allerdings von einer Anzahl von 0 Patientinnen und Patienten aus. Seine Angaben sind in Tabelle 6 dargestellt und werden nachfolgend genauer erläutert.

Tabelle 6: Angaben des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Angaben des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
Erwachsene in der GKV mit einer mittelgradigen bis schweren Depression, die pro Jahr stationär behandelt werden	190 564 ^a –217 204 ^b
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit TRD	0

a. Angabe für das Jahr 2014
b. Angabe für das Jahr 2018
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TRD: therapieresistente Depression

Anzahl Erwachsener in der GKV mit mittelgradiger bis schwerer Depression, die stationär behandelt werden

Der pU macht Angaben zur Anzahl der Erwachsenen mit mittelgradiger oder schwerer Depression, die innerhalb eines Jahres stationär behandelt werden. Um diese zu quantifizieren zieht der pU eine Untersuchung von Werner et al. aus dem Jahr 2021 heran [12]. Diese basiert laut pU auf einer Stichprobe gesetzlich Versicherter der Betriebskrankenkassen (BKK) der Jahre 2014 bis 2018. In der Untersuchung umfasst jede Jahreskohorte nach Angabe des pU eine Anzahl von ca. 5 Mio. Versicherten aller Alterskohorten und von ca. 4,2 Mio. Erwachsenen.

Zur Identifikation der Erwachsenen mit einer mittelgradigen depressiven Störung seien die Codierungen F32.1 und F33.1 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) herangezogen worden. Um die Erwachsenen mit schwerer depressiver Störung zu identifizieren, habe man sich auf die ICD-10-Codierungen F32.2, F32.3, F33.2 und F33.3 gestützt. Die Anteile stationär behandelte Patientinnen und Patienten beruhen laut pU auf den Hauptdiagnosen im Krankenhaus.

Nach Angabe des pU steigt in der BKK-Stichprobe der Anteil Erwachsener mit mittelgradiger bis schwerer Depression, die stationär im Krankenhaus behandelt werden, von 0,271 % im Jahr 2014 auf 0,298 % im Jahr 2018. Hochgerechnet auf die Anzahl gesetzlich Versicherter in Deutschland (70,29 Mio. in 2014 und 72,78 Mio. in 2018) entspricht dies einer Anzahl von 190 564 Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2014 und von 217 204 im Jahr 2018. Diese Zahlen bilden laut pU die Grundlage für die Berechnung der Population mit TRD.

Anzahl der Patientinnen und Patienten mit TRD

Für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit TRD stützt sich der pU auf eine retrospektive Patientenaktenanalyse der Landschaftsverband Westfalen-Lippe(LWL)-Klinik Dortmund aus dem Jahr 2021 [13]. Der pU beschreibt, dass die Grundlage der Analyse die im Krankenhausinformationssystem hinterlegten Daten aller im Zeitraum von 2017 bis 2019 vollstationär behandelten Personen bilden. Im genannten Zeitraum seien 23 224 stationäre Aufnahmen von ca. 12 000 Personen dokumentiert worden. Darunter seien 4707 Aufnahmen von 3329 gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Depression gewesen. Der pU erläutert, dass als Analysepopulation eine Stichprobe von 540 Patientinnen und Patienten gezogen wurde, indem die jeweils ersten 15 Aufnahmen eines jeden Monats für die 3 genannten Jahre ausgewählt wurden. Zufällig sei dabei keine Wiederaufnahme eingeschlossen worden.

Nach Angabe des pU wurde in der Analysepopulation untersucht, wie viele Patientinnen und Patienten in der Aufnahmesituation von einer TRD betroffen waren. Für die Definition einer TRD seien primär die beiden folgenden Kriterien ausschlaggebend gewesen:

- Vorliegen von mindestens 2 vorangegangenen, aufeinanderfolgenden (abgeschlossenen) Therapien mit Antidepressiva (maximal verträgliche Dosis mit jeweils einer Dauer von mindestens 6 Wochen) in der aktuellen moderaten bis schweren depressiven Episode, auf die die Patientin bzw. der Patient nicht hinreichend angesprochen hat und
- Anwendung von mindestens 2 verschiedenen Substanzklassen innerhalb der fehlgeschlagenen Therapien

Der pU beschreibt, dass es in der gesamten Analysepopulation entsprechend der primär spezifizierten Kriterien keine Patientinnen und Patienten mit TRD gegeben hat.

Nach Angabe des pU konnten auch bei Lockerung des 1. Kriteriums (keine Berücksichtigung der Aufdosierung bis zur maximal verträglichen Dosis und der Behandlungsdauer von mindestens 6 Wochen) keine Patientinnen und Patienten mit TRD identifiziert werden.

Auf dieser Grundlage geht der pU von einer Anzahl von 0 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angabe von 0 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar. Die wesentlichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden beschrieben.

Zur Einschränkung auf stationär behandelte Patientinnen und Patienten

Laut pU umfasst die Zielpopulation ausschließlich stationär behandelte Patientinnen und Patienten. Die Fachinformation von Esketamin beinhaltet keine Einschränkung auf den stationären Sektor [10]. Ihr ist zu entnehmen, dass Esketamin zur Anwendung durch die

Patientin bzw. den Patienten selbst unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen ist und die Anwendung und die anschließende Nachbeobachtung in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden muss. Gemäß der Gebrauchsinformation von Esketamin ist als medizinische Umgebung eine Praxis oder Klinik möglich [14]. Im Hinblick auf die Nachbeobachtung weist die Fachinformation darauf hin, dass der Blutdruck etwa 40 Minuten nach Anwendung sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut zu kontrollieren ist und dass die Patientinnen und Patienten von medizinischem Fachpersonal überwacht werden müssen, bis sie nach klinischer Einschätzung stabil genug sind, um entlassen zu werden [10].

Gleichwohl ist darauf hinzuweisen, dass der pU korrekt angibt, dass Esketamin (28 mg Nasenspray Lösung) zurzeit ausschließlich als Klinikpackung in Vertrieb ist. Gemäß den Vertriebsinformationen der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.04.2021 ist Esketamin (28 mg Nasenspray Lösung) nicht über den Großhandel beziehbar, aber ein Direktbezug vom Hersteller für krankenhausversorgende Apotheken möglich.

Zur Anzahl der Erwachsenen mit mittelgradiger bis schwerer Depression, die stationär behandelt werden

Der pU gibt auf Grundlage der Untersuchung von Werner et al. eine Anzahl von 217 204 Erwachsenen mit mittelgradiger bis schwerer Depression an, die im Jahr 2018 stationär behandelt werden [12]. Diese Anzahl liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie die Anzahl der vollstationären Fälle pro Jahr basierend auf den aktuellsten Angaben der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes [15,16] – wenn man beim Abgleich dieselben ICD-10-Codierungen ansetzt und den geschätzten Anteil der gesetzlich Versicherten mitberücksichtigt.

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit TRD

Verschiedene Quellen, darunter z. B. der European Public Assessment Report (EPAR) zu Esketamin, beschreiben die TRD als Krankheitsbild, das in der täglichen Praxis häufig vorkommt [17-19]. Vor diesem Hintergrund erscheint es nicht plausibel, dass – selbst bei ausschließlichem Einsatz im stationären Umfeld – die GKV-Zielpopulation vernachlässigbar gering ist. Dies gilt umso mehr, da der pU selbst beschreibt, dass Patientinnen und Patienten mit TRD vermehrt ins Krankenhaus eingewiesen werden und eine längere Verweildauer im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einer depressiven Episode ohne TRD aufweisen (siehe auch Abschnitt 3.1.2) [20].

Bezug nehmend auf die Angaben des pU zu der von ihm beschriebenen Untersuchung aus der LWL-Klinik Dortmund [13] sind die folgenden Aspekte zu erwähnen:

- Die Erkenntnisse zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit TRD sowie zu deren Behandlung wurden in 1 psychiatrischen Klinik gewonnen. Die Übertragbarkeit dieser Angaben auf die Gesamtheit aller in Krankenhäusern stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Depression ist limitiert. Es ist davon

auszugehen, dass sich die in verschiedenen Einrichtungen behandelten Patientinnen und Patienten abhängig von der jeweiligen Spezialisierung im Krankenhaus unterscheiden.

- Zusätzlich ist die Repräsentativität der innerhalb der Untersuchung gezogenen Analysepopulation fraglich, da im Rahmen der Erhebungsmethodik ausschließlich Aufnahmen am Monatsanfang Berücksichtigung finden. Es findet nur ein Anteil von ca. 11,5 % der potenziell auswertbaren Aufnahmen Berücksichtigung (540 von 4707) und es fallen keine Wiederaufnahmen in die Analysepopulation, obwohl sie in der Untersuchung häufig vorzukommen scheinen (insgesamt 4707 Aufnahmen bei 3329 Patientinnen und Patienten).
- Laut Titel der vom pU gelieferten Referenz bezieht sich die Untersuchung auf das vollstationäre Behandlungsumfeld. Es ist unklar, wie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit TRD in der Untersuchung bei Einbezug teilstationärer bzw. tagesklinischer Behandlungen ausfallen würde.
- Der pU beschreibt, dass die Analysepopulation hinsichtlich der Aufnahmesituation auf das Vorliegen von TRD untersucht wurde. Dieses Vorgehen impliziert, dass Patientinnen und Patienten, die im weiteren Behandlungsverlauf nach der Aufnahme die Kriterien für das Vorliegen einer TRD erfüllen, keine Berücksichtigung finden.

Einordnung der Angabe des pU zur Anzahl der stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit TRD

Im Jahr 2019 wurde im Vorschlagsverfahren für den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) vom Verband der Universitätsklinika Deutschlands die Einführung neuer OPS-Codes für die intranasale Gabe von Esketamin vorgeschlagen [21]. Im Rahmen dieses Vorschlags wurde eine Anzahl von ca. 53 000 Fällen mit TRD im stationären Umfeld berechnet. In der Berechnung liegt die Anzahl der stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Depression bei ca. 160 000 und damit geringer als die Angaben des pU und der Krankenhausstatistik. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die Anzahl keine Personen in einem Alter von ≥ 65 Jahren umfasst. Außerdem geht die Berechnung davon aus, dass 80 % [22] der stationär behandelten Patientinnen und Patienten (ICD-10 F32 und F33) an einer mittelgradigen bis schweren Erkrankung leiden. Dies ist mit Unsicherheit behaftet, weil sich der Anteilswert auf eine andere Auswahl von ICD-Codes bezieht (ICD-10 F32) [22].

Die Angabe der Fallzahl mit TRD beruht in der Berechnung auf der Annahme, dass ca. 1 Drittel der Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Depression unter einer TRD leidet. Die beiden für den Anteil zitierten Quellen [18,23] sind allerdings nur eingeschränkt zur Quantifizierung der hier zu bestimmenden Patientenzahl geeignet. Die eine verweist für den Anteil auf eine deutlich ältere Untersuchung aus dem Jahr 1996 [18,24]. Bei der anderen handelt es sich um eine Publikation zur STAR*D-Studie, die nicht angibt, bei wie vielen Patientinnen und Patienten mindestens 2 unterschiedliche Behandlungen mit Antidepressiva nicht ansprechen, sondern eine kumulative Remissionsrate von 67 % auf Grundlage einer 4-stufigen Behandlungssequenz nennt, welche die Teilnehmerinnen und Teilnehmer durchliefen [23]. Es

ist festzuhalten, dass im Hinblick auf den Anteil von 1 Drittel zwar Unsicherheit besteht, aber auch andere Quellen auf einen TRD-Anteil in dieser Größenordnung bei den Patientinnen und Patienten hindeuten, deren Major Depression mit Antidepressiva behandelt wird [17,19,25].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Aus Sicht des pU ist nicht zu erwarten, dass sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der von ihm dargestellten GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren ändert.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 8 in Verbindung mit Tabelle 9.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI zur Behandlung Erwachsener mit therapieresistenter Major Depression benannt:

- eine Augmentation mit Lithium oder
- eine Augmentation mit Quetiapin retard oder
- die Kombination mit einem 2. Antidepressivum oder
- ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.

Gemäß der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen für die Kombinations-therapie mit einem 2. Antidepressivum die Wirkstoffe Mianserin oder Mirtazapin infrage.

Der pU gibt an, dass er in der Kostenberechnung als Kombinationspartner von Esketamin exemplarisch Escitalopram als SSRI und Duloxetin als SNRI betrachtet hat. Die Auswahl der Wirkstoffe begründet er damit, dass diese in der Studie TRD3002 am häufigsten eingesetzt worden seien. Bei Betrachtung anderer Kombinationspartner ist von abweichenden Kosten auszugehen.

Bei seiner Kostenberechnung beschränkt sich der pU sowohl bei Esketamin und seinen Kombinationspartnern als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf eine Anwendung im stationären Sektor. Auch wenn Esketamin aktuell nur als Klinikpackung in Vertrieb ist, ist diese Vorgehensweise mindestens für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar, weil die Therapie mit Antidepressiva, Lithium und Quetiapin retard grundsätzlich auch ambulant stattfinden kann.

Der pU stellt vor diesem Hintergrund die Kosten von Esketamin und seiner Kombinationspartner auf Grundlage von Klinikeinkaufspreisen dar. Für die Kosten der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU ausschließlich Angaben in Form einer pauschalen stationären Vergütung (Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik [PEPP]). Eine differenzierte Kostenberechnung für die einzelnen Wirkstoffe auf Grundlage der Fachinformationen legt der pU nicht vor. Er macht also auch keine Angaben zur antidepressiven Therapie, die in der Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard kombiniert wird bzw. mit einem 2. Antidepressivum (Mianserin oder Mirtazapin) kombiniert wird. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass im Fall einer stationären Anwendung von Esketamin ebenfalls eine pauschale Vergütung des stationären Aufenthalts stattfinden würde.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus von Esketamin bei Erwachsenen mit TRD entsprechen der Fachinformation [10]. Esketamin wird zunächst sowohl für Erwachsene < 65 Jahre als auch für Erwachsene \geq 65 Jahre 2-mal wöchentlich in Woche 1 bis 4 angewendet (Induktionsphase). Anschließend ist Esketamin in beiden Altersgruppen 1-mal wöchentlich von Woche 5 bis 8 anzuwenden und ab Woche 9 erfolgt die Anwendung 1-mal alle 2 Wochen oder 1-mal wöchentlich (siehe dazu auch Tabelle 7 in Abschnitt 3.2.2). Außerdem wird gemäß der Fachinformation empfohlen, die Behandlung nach Eintritt der Besserung der Symptome über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten fortzusetzen [10].

Zur Bestimmung der durchschnittlichen Verweildauer von Patientinnen und Patienten im stationären Sektor ermittelt der pU mithilfe des PEPP-Browsers 2021 (Datenjahr 2019) [26] die aus seiner Sicht für Patientinnen und Patienten mit den ICD-10-Diagnosen F32.1 bis F32.3 und F33.1 bis F33.3 relevanten PEPP-Pauschalen. Auf Grundlage seiner Auswahl (P003A, P003B, P003C, PA04A, PA04B, PA04C, PP04A, PP04B) berechnet er unter Einbezug des PEPP-Browsers eine durchschnittliche Klinikverweildauer von 45,9 Behandlungstagen. Dies entspricht dem arithmetischen Mittelwert aus den mittleren Verweildauern der einzelnen PEPP-Pauschalen. Mit Bezug auf das Behandlungsschema der Fachinformation [10] entspricht dies laut pU einer Anzahl von 11 Behandlungstagen. Wie der pU selbst beschreibt, ist seine Berechnung somit nicht konform mit der laut Fachinformation angegebenen Behandlungsdauer. Es ist außerdem anzumerken, dass die von ihm ermittelte durchschnittliche Verweildauer für Patientinnen und Patienten mit TRD mit Unsicherheit behaftet ist, weil in die Ermittlung der mittleren Verweildauer der einzelnen Pauschalen gemäß PEPP-Browser auch andere Krankheitsbilder bzw. Indikationen eingehen.

Für die beiden exemplarisch ausgewählten Kombinationspartner von Esketamin (Escitalopram und Duloxetin) gibt der pU korrekt an, dass die Behandlung gemäß der Fachinformationen 1-mal täglich erfolgt [27,28]. Auf Grundlage der von ihm ermittelten durchschnittlichen Verweildauer geht der pU jeweils von 45,9 Behandlungstagen aus. Die Fachinformationen beinhalten keine maximale Behandlungsdauer. Bei Escitalopram ist nach Rückbildung der

Symptome eine Behandlung über mindestens 6 Monate erforderlich, um den Therapieerfolg zu sichern [27], bei Duloxetin wird nach Stabilisierung des antidepressiven Ansprechens empfohlen, die Behandlung für einige Monate weiterzuführen, um einen Rückfall zu vermeiden [28].

Für alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie setzt der pU – jeweils unter der Annahme, dass nur eine 1-malige vollstationäre Behandlung stattfindet – eine Anzahl von 45,9 Behandlungstagen an.

3.2.2 Verbrauch

Der pU beschreibt die laut Fachinformation [10] empfohlene Dosierung von Esketamin korrekt. Diese Empfehlung wird zwecks Übersichtlichkeit in Tabelle 7 wiedergegeben.

Tabelle 7: Empfohlene Dosierung von Esketamin

Behandlungsphase	Woche	Dosisempfehlungen für Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression ^a	
		Erwachsene < 65 Jahre	Erwachsene ≥ 65 Jahre
Induktionsphase ^b	1–4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Initialdosis Tag 1: 56 mg ▪ Anschließende Dosen: 56 mg oder 84 mg (2-mal wöchentlich) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Initialdosis Tag 1: 28 mg ▪ Anschließende Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg (2-mal wöchentlich), alle Dosisänderungen sind in 28 mg-Schritten durchzuführen
Erhaltungsphase ^c	5–8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 56 mg oder 84 mg (1-mal wöchentlich) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 28 mg, 56 mg oder 84 mg (1-mal wöchentlich), alle Dosisänderungen sind in 28 mg-Schritten durchzuführen
	ab 9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 56 mg oder 84 mg (alle 2 Wochen oder 1-mal wöchentlich) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 28 mg, 56 mg oder 84 mg (alle 2 Wochen oder 1-mal wöchentlich), alle Dosisänderungen sind in 28 mg-Schritten durchzuführen
<p>a. gemäß der Fachinformation von Esketamin [10] b. Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden. c. Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen geprüft werden.</p>			

Da der pU nur von einer 45,9-tägigen Behandlung (11 Behandlungstage mit Esketamin) ausgeht, berücksichtigt er in seiner Berechnung nur einen Teil der Erhaltungsphase von Esketamin. Der pU differenziert bei der Verbrauchsberechnung auf Grundlage des Dosierungsschemas nach dem Alter der Patientinnen und Patienten:

- Für Erwachsene < 65 Jahre berechnet der pU einen durchschnittlichen Gesamtverbrauch von 756 mg (27 Nasenspray-Applikatoren mit jeweils 28 mg) für die von ihm betrachtete Behandlungsdauer. Dies entspricht dem Mittelwert aus 616 mg (11-malige Anwendung von 56 mg) einerseits und 896 mg (1-malige Anwendung von 56 mg und 10-malige Anwendung von 84 mg) andererseits.

- Für Erwachsene ≥ 65 Jahre ermittelt der pU einen durchschnittlichen Gesamtverbrauch von 588 mg (21 Nasenspray-Applikatoren mit jeweils 28 mg) für die von ihm betrachtete Behandlungsdauer. Dies entspricht dem Mittelwert aus 308 mg (11-malige Anwendung von 28 mg) einerseits und 868 mg (1-maligen Anwendung von 28 mg und 10-maligen Anwendung von 84 mg) andererseits.

Diese Vorgehensweise ist nicht nachvollziehbar, da so für den Verbrauch von Esketamin nicht die maximale Dosierungsspanne gemäß der Fachinformation [10] resultiert (niedrigste Dosierung bei ≥ 65 -Jährigen als Untergrenze und höchste Dosierung bei < 65 -Jährigen als Obergrenze).

Für Escitalopram berücksichtigt der pU die laut der Fachinformation übliche Tagesdosis von 10 mg [27]. Es ist darauf hinzuweisen, dass je nach individuellem Ansprechen die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden kann. Bei älteren Patientinnen und Patienten (> 65 Jahre) beträgt die tägliche Dosis zu Behandlungsbeginn 5 mg, je nach individuellem Ansprechen kann sie aber auf 10 mg erhöht werden [27].

Für Duloxetin setzt der pU eine Tagesdosis von 60 mg an. Dies entspricht der Startdosis und der empfohlenen Erhaltungsdosis laut der Fachinformation [28].

Für alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der pU davon aus, dass 1-malig eine PEPP-Pauschale für den stationären Aufenthalt anfällt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU beschreibt, dass Esketamin zurzeit nur als Klinikpackung verfügbar ist. Für die Klinikpackung (24 \times 28 mg Nasenspray Lösung) ist mit Stand vom 15.04.2021 der Lauer-Taxe kein Preis zu entnehmen. Als Kosten pro Packung setzt der pU 8280,00 € an. Dies entspricht nach seiner Angabe dem Krankenhausapothekeneinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer.

Auch für die exemplarisch dargestellten Kombinationspartner von Esketamin macht der pU Angaben zu Krankenhausapothekeneinkaufspreisen ohne Mehrwertsteuer. Laut pU beziehen sich seine Angaben auf den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2021.

- Für Escitalopram (Wirkstärke 10 mg, Packungsgröße 100 Stück) gibt er Packungskosten von 8,65 € an. Diese scheinen sich auf Escitalopram Mylan Filmtabletten zu beziehen. In der Lauer-Taxe finden sich auch Präparate mit abweichenden Klinikeinkaufspreisen.
- Für Duloxetin (Wirkstärke 60 mg, Packungsgröße 98 Stück) gibt der pU Packungskosten von 57,17 € an. Unter Einbezug der Angaben in der Lauer-Taxe lässt sich nicht nachvollziehen auf welches Präparat sich diese Angabe bezieht.

Für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU ausschließlich Angaben zu den Kosten, die er auf Grundlage von PEPP-Pauschalen für einen stationären Aufenthalt

berechnet hat. Nach Aussage des pU wurden zur Kostenberechnung mittels durchschnittlicher Verweildauer über die PEPP-Pauschalen hinweg bei Patientinnen und Patienten mit den ICD-10-Diagnosen F32.1 bis F32.3 und F33.1 bis F33.3 die durchschnittlichen Gesamtkosten per PEPP-Pauschalen zugrunde gelegt. Er berechnet Kosten in Höhe von 14 947,94 € pro stationärer Behandlung. Der Wert lässt sich auf Grundlage der Angaben des pU rechnerisch nicht nachvollziehen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut pU fallen bei Esketamin, den Kombinationspartnern sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Gemäß der Fachinformation von Esketamin müssen die Patientinnen und Patienten von medizinischem Fachpersonal überwacht werden, bis sie nach klinischer Einschätzung stabil genug sind, um entlassen zu werden [10]. Es sollte der Blutdruck etwa 40 Minuten nach der Anwendung sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden [10]. Solange, wie vom pU beschrieben, die Anwendung von Esketamin ausschließlich im stationären Bereich stattfindet, ist davon auszugehen, dass die Vergütung der Nachbeobachtung und Überwachung der Patientinnen und Patienten in der entsprechenden Pauschale enthalten wäre.

Bei den beiden vom pU exemplarisch dargestellten Kombinationspartnern von Esketamin (Escitalopram und Duloxetin) ergeben sich aus den Fachinformationen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen [27,28].

Für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Er geht bei der Kostenberechnung von einer 1-maligen stationären Vergütung in Form einer PEPP-Pauschale aus. Es ist darauf hinzuweisen, dass z. B. für eine Augmentation mit Lithium auf Grundlage der Fachinformation von Lithiumcarbonat verschiedene Kontrolluntersuchungen durchzuführen sind [29]. Diese Kosten würden im Fall einer ambulanten Behandlung zusätzlich anfallen, während im Fall einer stationären Anwendung davon auszugehen ist, dass sie in der pauschalen Vergütung enthalten sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Esketamin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 9315,00 € für Erwachsene < 65 Jahre und von 7245,00 € für Erwachsene ≥ 65 Jahre. Für die Kombinationspartner Escitalopram und Duloxetin berechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 3,97 € und 26,78 €. All diese Angaben umfassen ausschließlich Arzneimittelkosten. Legt man der Berechnung die vom pU genannten Krankenhausapothekeneinkaufspreise zugrunde, sind die Angaben des pU als Unterschätzung anzusehen. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass die in der Berechnung angesetzte Behandlungsdauer, wie der pU selbst beschreibt, nicht konform mit der in der Fachinformation

von Esketamin [10] genannten Mindestbehandlungsdauer ist. Des Weiteren veranschlagt der pU nicht die maximale Dosierungsspanne gemäß der Fachinformation [10]. Bei Berücksichtigung der Mehrwertsteuer würden sich höhere Kosten ergeben. Es ist außerdem darauf hinzuweisen, dass im Fall einer stationären Anwendung von Esketamin ebenfalls eine pauschale Vergütung des stationären Aufenthalts anfallen würde.

Für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nimmt der pU an, dass Jahrestherapiekosten in Höhe von 14 947,94 € pro Patientin bzw. Patient anfallen. Diese Angabe beruht laut pU auf PEPP-Pauschalen für die Gesamtvergütung einer stationären psychiatrischen bzw. psychosomatischen Behandlung und umfasst damit nicht ausschließlich Arzneimittelkosten. Der Wert lässt sich auf Grundlage der Angaben des pU rechnerisch nicht nachvollziehen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass Esketamin aufgrund der verfügbaren Packungsgröße lediglich im stationären Sektor eingesetzt werden kann. Es sei anzunehmen, dass die Zahl der stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit TRD vernachlässigbar klein ist. Sollten Patientinnen und Patienten aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung dennoch stationär betreut werden müssen, so sei die laut Fachinformation [10] vorgegebene Mindestbehandlungsdauer von Esketamin stationär dennoch nicht abbildbar (siehe dazu auch Abschnitt 3.2.1). Aus diesem Grund läge der Versorgungsanteil bei 0 Patientinnen und Patienten. Dies ist aus den oben angeführten Gründen nicht nachvollziehbar (siehe Abschnitt 3.1.3).

Zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die z. B. wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten, äußert sich der pU nicht. Dies sind bei Esketamin insbesondere Patientinnen und Patienten, für die ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt (u. a. kürzlich erfolgtes kardiovaskuläres Ereignis einschließlich Myokardinfarkt) [10].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Esketamin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Esketamin, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Augmentation mit Lithium oder ▪ eine Augmentation mit Quetiapin retard oder ▪ die Kombination mit einem 2. Antidepressivum^e oder ▪ ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [3] in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden. c. Die elektrokonvulsive Therapie (EKT) hat einen therapeutischen Stellenwert in der Behandlung der therapieresistenten Depression, allerdings erst nach Versagen der oben genannten Optionen. Daher kommt diese im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage. d. Eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Monotherapie wird vorausgesetzt. e. Für die Kombinationstherapie mit einem 2. Antidepressivum kommen die Wirkstoffe Mianserin oder Mirtazapin infrage. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI	Erwachsene mit einer Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Behandlungen mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	0	Die Angabe stellt eine Unterschätzung dar. Insbesondere ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Einschätzung des pU beruht im Wesentlichen auf einer Untersuchung aus 1 psychiatrischen Klinik, in der keine Fälle mit TRD identifiziert wurden [13]. Weiterhin ist unklar, wie der Anteil mit TRD ausfallen würde, wenn in der Untersuchung auch teilstationäre bzw. tagesklinische Behandlungen berücksichtigt wären. ▪ Verschiedene andere Quellen gehen davon aus, dass eine TRD ungefähr 1 Drittel der mit Antidepressiva behandelten Patientinnen und Patienten betrifft und damit in der Praxis häufig vorkommt [17,19,21,25].
a. Angabe des pU. Der pU stellt ausschließlich die Anzahl stationär behandelter Patientinnen und Patienten dar. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD: therapieresistente Depression			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr(mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Esketamin in Kombination mit einem SSRI ^b	Erwachsene mit einer Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Behandlungen mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	7248,97–9318,97 ^c	0	0	7248,97–9318,97 ^c	Die Angaben sind als Unterschätzung anzusehen. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass die angesetzte Behandlungsdauer, wie der pU selbst beschreibt, nicht konform mit der Fachinformation von Esketamin [10] ist. Der pU veranschlagt außerdem nicht die maximale Dosierungsspanne gemäß der Fachinformation [10]. Bei Berücksichtigung der Mehrwertsteuer würden sich höhere Kosten ergeben. Es ist außerdem darauf hinzuweisen, dass im Fall einer stationären Anwendung von Esketamin ebenfalls eine pauschale Vergütung anfallen würde.
Esketamin in Kombination mit einem SNRI ^b		7271,78–9341,78 ^c	0	0	7271,78–9341,78 ^c	
zVT: Augmentation mit Lithium oder Augmentation mit Quetiapin retard oder Kombination mit einem 2. Antidepressivum oder Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse		14 947,94	0	0	14 947,94	Eine differenzierte Kostenberechnung für die einzelnen Wirkstoffe auf Grundlage der Fachinformationen legt der pU nicht vor. Er macht also auch keine Angaben zur antidepressiven Therapie, die in der Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard kombiniert wird bzw. mit einem 2. Antidepressivum (Mianserin oder Mirtazapin) kombiniert wird. Die Berechnung des pU beruht auf PEPP-Pauschalen, weil er von einer 1-maligen stationären Behandlung ausgeht. Demnach umfasst die Angabe nicht ausschließlich Arzneimittelkosten. Der Wert lässt sich auf Grundlage der Angaben des pU rechnerisch nicht nachvollziehen.

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr(mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Der pU stellt exemplarisch Escitalopram als SSRI und Duloxetin als SNRI dar. c. Die Spanne resultiert aus unterschiedlichen Angaben für Esketamin bei Erwachsenen < 65 Jahre und Erwachsenen ≥ 65 Jahre (siehe Abschnitt 3.2.5). GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Nachfolgend werden die jeweils gleichlautenden Inhalte der Abschnitte 3.4 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung" aus den Modulen 3A und 3B als Anhang wiedergegeben.

1.8.1 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

1.8.1.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Spravato 28 mg Nasenspray, Lösung sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen.

Spravato, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

Spravato, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Entscheidung zur Verordnung von Spravato muss von einem Psychiater getroffen werden.

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen benötigen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen. Bei diesen Patienten

muss Spravato in einem Umfeld angewendet werden, in dem medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebensmaßnahmen geschult ist, verfügbar ist.

Anforderungen an die Infrastruktur

Eine Behandlungssitzung beinhaltet die nasale Anwendung von Spravato und eine anschließende Nachbeobachtung. Die Anwendung von Spravato und die anschließende Nachbeobachtung muss in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden.

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen benötigen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen. Bei diesen Patienten muss Spravato in einem Umfeld angewendet werden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung sowie die Behandlungsdauer:

Dosierung

1) *Therapieresistente Major Depression:*

Die Dosisempfehlungen für Spravato sind in Tabelle 1-14 und Tabelle 1-15 (Erwachsene \geq 65 Jahre) aufgeführt. Es wird empfohlen, die Dosis, die der Patient am Ende der Induktionsphase erhält, in der Erhaltungsphase beizubehalten. Dosisanpassungen sollten in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorangegangenen Dosis erfolgen. Während der Erhaltungsphase sollte die Dosierung von Spravato individuell auf das längste Applikationsintervall eingestellt werden, mit dem die Remission/das Ansprechen aufrechterhalten wird.

Tabelle 1-14: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene < 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression

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.
mg: Milligramm	

Tabelle 1-15: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression

Induktionsphase	Erhaltungsphase
<p>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</p>	<p>Woche 5-8: 28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen</p> <p>Ab Woche 9: 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen</p>
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.
mg: Milligramm	

Nach Eintritt einer Besserung der Symptome der Depression wird empfohlen, die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten fortzusetzen.

2) Akute Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer Major Depression

Die empfohlene Dosierung von Spravato für erwachsene Patienten (< 65 Jahre) beträgt 84 mg zweimal wöchentlich für 4 Wochen. In Abhängigkeit der Verträglichkeit kann eine Dosisreduktion auf 56 mg vorgenommen werden. Nach der vierwöchigen Behandlung mit Spravato sollte die Therapie mit oralen Antidepressiva (AD) nach ärztlichem Ermessen fortgesetzt werden.

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Spravato Bestandteil eines umfassenden klinischen Behandlungsplans sein.

Empfehlungen zu Mahlzeiten und Getränken vor der Anwendung

Da es bei einigen Patienten nach der Anwendung von Spravato zu Übelkeit und Erbrechen kommen kann, sollten Patienten angewiesen werden, mindestens 2 Stunden vor der Anwendung nichts zu essen und mindestens 30 Minuten vorher nichts zu trinken.

Corticosteroid-haltige oder abschwellende Nasensprays

Patienten, die an einem Tag, an dem die Behandlung mit Spravato vorgesehen ist, ein Corticosteroid-haltiges oder abschwellendes Nasenspray benötigen, sollten angewiesen werden, diese Arzneimittel nicht innerhalb von 1 Stunde vor der Anwendung von Spravato anzuwenden.

Versäumte Behandlungssitzung(en)

Bei versäumten Behandlungssitzungen während der ersten 4 Behandlungswochen sollte das aktuelle Dosierungsschema fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die eine oder mehrere Behandlungs-sitzungen während der Erhaltungsphase versäumen und eine Verschlechterung der Depressionssymptome aufweisen, sollte nach ärztlichem Ermessen erwogen werden, zum vorherigen Dosierungsschema zurückzukehren (siehe Tabelle 1-14 und Tabelle 1-15).

Besondere Patientengruppen

▫ *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

Ältere Patienten erhalten bei therapieresistenter Major Depression eine Initialdosis Spravato von 28 mg Esketamin (Tag 1, Initialdosis, siehe Tabelle 1-15 oben). Die nachfolgenden Dosen sollen basierend auf der Wirksamkeit und Verträglichkeit in 28-mg-Schritten auf 56 mg oder 84 mg hochtitriert werden.

Spravato wurde nicht bei älteren Patienten als akute Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer Major Depression untersucht.

▫ *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sollte die Höchstdosis von 84 mg bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von Spravato bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht. Die Anwendung in dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen.

▫ *Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dialysepflichtige Patienten wurden nicht untersucht.

▫ *Ethnische Zugehörigkeit*

Patienten mit japanischer Abstammung erhalten bei therapieresistenter Major Depression eine Initialdosis Spravato von 28 mg Esketamin (Tag 1, Initialdosis, siehe Tabelle 1-16). Die nachfolgenden Dosen sollten, basierend auf der Wirksamkeit und Verträglichkeit, in 28-mg-Schritten auf 56 mg oder 84 mg hochtitriert werden.

Tabelle 1-16: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene mit japanischer Abstammung

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.
mg: Milligramm	

▫ *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spravato bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 17 Jahren und jünger ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Spravato bei Kindern unter 7 Jahren.

Art der Anwendung

Spravato ist ausschließlich zur nasalen Anwendung bestimmt. Der Nasenspray-Applikator ist ein Einmal-Applikator der insgesamt 28 mg Esketamin, aufgeteilt auf zwei Sprühstöße (ein Sprühstoß pro Nasenloch) enthält. Um einen Arzneimittelverlust zu vermeiden, darf vor der Anwendung kein Funktionstest durchgeführt werden. Das Nasenspray ist zur Anwendung durch den Patienten selbst unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal bestimmt, wobei 1 Applikator (für eine Dosis von 28 mg), 2 Applikatoren (für eine Dosis von 56 mg) oder 3 Applikatoren (für eine Dosis von 84 mg) jeweils im Abstand von 5 Minuten angewendet werden.

Niesen nach der Anwendung

Wenn der Patient unmittelbar nach der Anwendung nießt, sollte kein Ersatzapplikator verwendet werden.

Anwendung im gleichen Nasenloch bei 2 aufeinanderfolgenden Sprühstößen

Wenn beide Sprühstöße in das gleiche Nasenloch appliziert werden, sollte kein Ersatzapplikator verwendet werden.

Das Absetzen der Behandlung mit Spravato erfordert kein Ausschleichen; basierend auf Daten aus klinischen Studien ist das Risiko von Absetzerscheinungen gering.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen, erforderliche Überwachungsmaßnahmen und besondere Warnhinweise für die Anwendung

Spravato ist zur Anwendung durch den Patienten selbst unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen und soll an die medizinischen Einrichtungen geliefert werden, in denen die Anwendung erfolgt, was auf der Ebene der MS auf der Grundlage nationaler Gesetze und/oder nationaler Gesundheitssysteme vereinbart wird.

Beurteilung vor Behandlungsbeginn

Vor der Anwendung von Spravato muss der Blutdruck des Patienten gemessen werden.

Wenn der Ausgangs-Blutdruck erhöht ist, müssen die Risiken, die mit kurzzeitig erhöhten Blutdruckwerten einhergehen, gegen den Nutzen der Behandlung mit Spravato abgewogen werden. Spravato darf nicht angewendet werden, wenn ein erhöhter Blutdruck oder ein erhöhter intrakranieller Druck ein schwerwiegendes Risiko darstellt.

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen benötigen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen. Bei diesen Patienten muss Spravato in einem Umfeld angewendet werden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen geschult ist, verfügbar ist.

Nachbeobachtung nach der Anwendung

Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung von Spravato sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden.

Wegen des möglichen Auftretens von Sedierung, Dissoziation und erhöhtem Blutdruck müssen die Patienten von medizinischem Fachpersonal überwacht werden, bis der Patient nach klinischer Einschätzung stabil genug ist, um entlassen zu werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spravato hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien mit Spravato wurde über Somnolenz, Sedierung, dissoziative Symptome, Wahrnehmungsstörungen, Schwindelgefühl, Vertigo und Angst berichtet. Vor der Anwendung von Spravato sollten Patienten angewiesen werden, bis zum folgenden Tag, nach einem erholsamen Schlaf, keine potentiell gefährlichen Tätigkeiten auszuüben, die ein Höchstmaß an Aufmerksamkeit und motorischer Koordination erfordern, wie zum Beispiel das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen.

Besondere Warnhinweise für die Anwendung

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Die Wirksamkeit von Spravato in Bezug auf die Suizidprävention oder die Reduzierung suizidaler Gedanken oder Verhaltensweisen ist nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Spravato schließt die Notwendigkeit einer Krankenhausaufnahme nicht aus, wenn dies klinisch begründet ist, selbst wenn bei den Patienten nach der ersten Dosis von Spravato eine Besserung eintritt.

Insbesondere zu Behandlungsbeginn sowie nach Dosisanpassungen sollte die Therapie mit einer sorgfältigen Überwachung der Patienten, insbesondere solcher mit hohem Suizidrisiko einhergehen. Patienten (und deren Betreuungsperson) sind auf die Notwendigkeit der Überwachung auf jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken sowie ungewöhnliche Verhaltensänderungen hinzuweisen; wenn derartige Symptome auftreten, sollten sie unverzüglich medizinischen Rat einholen.

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken, selbstschädigendes Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) assoziiert. Dieses Risiko besteht, bis eine signifikante Besserung der Symptome eintritt, daher sollten Patienten engmaschig überwacht werden. Die allgemeine klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko in den frühen Phasen des Ansprechens auf die Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem suizidalem Verhalten oder Patienten, die vor Beginn der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten zeigten, ist das Risiko für Suizidgedanken oder -versuche erhöht. Diese Patienten sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.

Neuropsychiatrische und motorische Beeinträchtigungen

In den klinischen Studien wurde berichtet, dass Spravato Somnolenz, Sedierung, dissoziative Symptome, Wahrnehmungsstörungen, Schwindelgefühl, Vertigo und Angst auslösen kann. Diese Wirkungen können mit Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, der Urteilsfähigkeit, des Denkvermögens, der Reaktionsgeschwindigkeit und der motorischen Fähigkeiten einhergehen. Bei jedem Behandlungstermin muss der Patient unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal nachbeobachtet werden, bis der Patient nach klinischer Einschätzung stabil ist.

Atemdepression

Eine Atemdepression kann bei einer schnellen intravenösen Injektion hoher Dosen von Esketamin oder Ketamin als Anästhetikum auftreten. Es wurden keine Fälle von Atemdepression in klinischen Studien mit Esketamin Nasenspray (Spravato) beobachtet; es wurden seltene Fälle von tiefer Sedierung berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von

Spravato mit zentral dämpfenden Substanzen kann das Risiko für eine Sedierung erhöhen. Der Patient muss engmaschig auf Sedierung und Atemdepression hin überwacht werden.

Auswirkung auf den Blutdruck

Spravato kann einen vorübergehenden Anstieg der systolischen und/oder diastolischen Blutdruckwerte verursachen, deren Spitzen etwa 40 Minuten nach Anwendung des Arzneimittels erreicht werden und etwa 1 bis 2 Stunden anhalten. Ein substanzieller Anstieg des Blutdrucks kann während jeder Behandlungssitzung auftreten. Spravato ist bei Patienten, für die ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt, kontraindiziert. Patienten mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen sollten vor der Verordnung von Spravato sorgfältig untersucht werden, um zu entscheiden, ob der potentielle Nutzen von Spravato die Risiken überwiegt.

Bei Patienten, bei denen vor der Anwendung ein erhöhter Blutdruck gemessen wird (allgemeiner Richtwert: > 140/90 mmHg für Patienten < 65 Jahre und > 150/90 mmHg für Patienten ≥ 65 Jahre), ist eine Änderung des Lebensstils und/oder Anpassung der pharmakologischen Therapien angezeigt, um den Blutdruck vor Einleitung der Behandlung mit Spravato zu senken. Bei bereits vor der Anwendung von Spravato erhöhtem Blutdruck sollte die Entscheidung, den Therapiebeginn mit Spravato zu verzögern, individuell und unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses getroffen werden.

Der Blutdruck muss nach der Anwendung überwacht werden. Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden bis ein akzeptabler Wert erreicht ist. Wenn der Blutdruck über einen längeren Zeitraum erhöht bleibt, muss unverzüglich ein Arzt mit Erfahrung in der Blutdruckkontrolle hinzugezogen werden. Patienten mit Symptomen einer hypertensiven Krise müssen unverzüglich eine Notfallbehandlung erhalten.

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen

Die Behandlung bei Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen darf nur dann eingeleitet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Bei diesen Patienten muss Spravato in einem Umfeld angewendet werden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen geschult ist, verfügbar ist. Beispiele für Erkrankungen, die berücksichtigt werden sollten, schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt:

- *Signifikante respiratorische Insuffizienz, einschließlich COPD;*
- *Schlafapnoe mit krankhaftem Übergewicht (Body Mass Index > 35);*

- *Patienten mit nicht kontrollierten Brady- oder Tachyarrhythmien, die zu hämodynamischer Instabilität führen;*
- *Anamnestisch bekannter Myokardinfarkt. Diese Patienten sollten vor der Anwendung klinisch stabil und frei von kardialen Symptomen sein;*
- *Hämodynamisch signifikanter Herzklappenfehler oder Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV; Klassifikation gemäß New York Heart Association).*

Arzneimittelmissbrauch, -abhängigkeit und -entzug

Menschen mit anamnestisch bekanntem Arzneimittelmissbrauch oder anamnestisch bekannter Arzneimittelabhängigkeit können ein erhöhtes Risiko für Missbrauch und Abhängigkeit von Spravato haben. Vor der Verordnung von Spravato sollte bei jedem Patienten das individuelle Risiko für Missbrauch oder Abhängigkeit beurteilt werden. Während der Therapie mit Esketamin sollen Patienten auf die Entwicklung von Verhaltensweisen oder Zuständen von Abhängigkeit oder Missbrauch, einschließlich Drogenbeschaffungsverhalten, beobachtet werden.

In Verbindung mit der langfristigen Anwendung von Ketamin wurde über Abhängigkeit und Toleranzentwicklung berichtet. Bei Ketamin-abhängigen Personen wurde nach dem Absetzen von Ketamin über Entzugssymptome wie starkes Verlangen (Craving), Angst, Zittern, Schweißausbrüche und Herzrasen berichtet.

Es gab Berichte, dass Ketamin, das Racemat aus den Enantiomeren R-Ketamin und Esketamin missbräuchlich angewendet wird. Das Risiko für, Missbrauch, Fehlgebrauch und missbräuchliche Weiterverbreitung von Spravato ist minimal, da die Anwendung von Spravato unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal stattfindet. Spravato enthält Esketamin und könnte missbräuchlich angewendet oder für die missbräuchliche Weiterverbreitung entwendet werden.

Andere gefährdete Patientengruppen

Bei Patienten mit den nachstehenden Erkrankungen sollte Spravato mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten vor der Verordnung von Spravato sorgfältig untersucht und die Behandlung nur dann eingeleitet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt:

- *Aktuelle oder anamnestisch bekannte Psychose;*
- *Aktuelle oder anamnestisch bekannte Manie oder bipolare Störung;*
- *Nicht ausreichend behandelte Hyperthyreose;*
- *Anamnestisch bekannte Hirnverletzung, hypertensive Enzephalopathie, intrathekale Therapie mit ventrikulo-peritonealen Shunts oder jede andere Krankheit, die mit erhöhtem intrakraniell Druck assoziiert ist.*

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Bei älteren Patienten, die mit Spravato behandelt werden, kann nach der Anwendung ein erhöhtes Sturzrisiko bestehen, daher sollten diese sorgfältig überwacht werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Wegen einer erwarteten erhöhten Exposition und fehlenden klinischen Erfahrungen wird Spravato bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse C (schwerer) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Da im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung von Ketamin über Hepatotoxizität berichtet wurde, kann die Möglichkeit dieses Effekts für die Langzeitanwendung von Spravato nicht ausgeschlossen werden.

Symptome des Harntrakts

Während der Anwendung von Spravato wurde über Symptome des Harntrakts und der Harnblase berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, während der Behandlung auf Symptome des Harntrakts und der Harnblase zu achten und bei anhaltenden Symptomen an einen entsprechenden Facharzt zu verweisen.

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ketamin oder einen der sonstigen Bestandteile.*
- *Patienten, für die ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt:*
 - *Patienten mit Gefäßaneurysma (einschließlich intrakranieller Gefäße, Brust- oder Bauchaorta oder periphere Arterien).*
 - *Patienten mit intrazerebraler Blutung in der Anamnese.*
 - *Kürzlich (innerhalb der letzten 6 Wochen) erfolgtes kardiovaskuläres Ereignis einschließlich Myokardinfarkt.*

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Spravato und zentral dämpfenden Substanzen (z.B. Benzodiazepine, Opioide, Alkohol) kann die sedierende Wirkung verstärken, so dass deshalb eine engmaschige Überwachung notwendig ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spravato mit Psychostimulanzien (z.B. Amphetamine, Methylphenidat, Modafinil, Armodafinil) oder anderen Arzneimitteln, die einen Blutdruckanstieg verursachen können (z.B. Xanthinderivate, Ergometrin, Thyroidhormone,

Vasopressin oder MAO-Hemmer wie Tranylcypromin, Selegilin, Phenelzin), muss der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Spravato wird während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Esketamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ketamin, das Racemat aus den Enantiomeren R-Ketamin und Esketamin, eine neurotoxische Wirkung auf die Entwicklung des Fötus hat. Ein ähnliches Risiko mit Esketamin kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn eine Frau während der Behandlung mit Spravato schwanger wird, muss die Behandlung abgebrochen und die Patientin sollte schnellstmöglich über die möglichen Risiken für den Fötus und die klinischen/therapeutischen Optionen aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Esketamin in die Muttermilch übergeht. Daten aus Tierstudien zeigen, dass Esketamin in die Milch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Spravato verzichtet werden soll/die Behandlung mit Spravato zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise darauf, dass Fertilität und Reproduktionsfähigkeit von Esketamin beeinträchtigt werden.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei mit Spravato behandelten Patienten waren: Schwindelgefühl (31%), Dissoziation (27%), Übelkeit (27%), Kopfschmerzen (23%), Somnolenz (18%), Dysgeusie (18%), Vertigo (16%), Hypästhesie (11%), Erbrechen (11%) und erhöhter Blutdruck (10%).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen mit Esketamin sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt; den Häufigkeitsangaben werden die folgenden Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1-17: Nebenwirkungen mit Esketamin

Systemorganklasse	Nebenwirkung		
	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Dissoziation	Angst, Euphorie, Verwirrheitszustand, Derealisation, Reizbarkeit, Halluzinationen einschließlich optischer Halluzinationen, Agitiertheit, Illusionen, Panikattacke, veränderte Zeitwahrnehmung	psycho-motorische Verlangsamung, emotionaler Stress, Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz, Dysgeusie, Hypästhesie	Parästhesie, Sedierung, Tremor, geistige Beeinträchtigung, Lethargie, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörung	Nystagmus, psychomotorische Hyperaktivität
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Tinnitus, Hyperakusis	
Herzkrankungen		Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		arterielle Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasenbeschwerden, Rachenreizung, Schmerzen im Oropharynx, trockene Nasenschleimhaut inklusive Nasenverkrustung, nasaler Pruritus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	orale Hypoästhesie, Mundtrockenheit	Hypersalivation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	kalter Schweiß
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakisurie, Dysurie, Hamdrang	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		anormales Gefühl, Trunkenheitsgefühl, Asthenie, Weinen, Gefühl der Körpertemperaturänderung	Gangstörung
Untersuchungen	erhöhter Blutdruck		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Dissoziation

Dissoziation (27%) war eine der häufigsten psychotropen Wirkungen von Esketamin. Andere verwandte Begriffe schlossen Derealisation (2,2%), Depersonalisation (2,2%), Illusionen (1,3%) und Zeitverzerrung (1,2%) ein. Diese Nebenwirkungen wurden als vorübergehend und selbstlimitierend beschrieben und traten am Tag der Anwendung auf. Eine Dissoziation hoher Intensität trat über alle Studien mit einer Rate von weniger als 4% auf. Die Dissoziationssymptome klangen typischerweise innerhalb von 1,5 Stunden nach Anwendung der Dosis ab, der Schweregrad war im Zeitverlauf bei wiederholter Behandlung tendenziell abnehmend.

Sedierung/Somnolenz

Die Nebenwirkungen Sedierung (9,3%) und Somnolenz (18,2%) waren primär leicht oder mittelschwer ausgeprägt, traten am Tag der Anwendung auf und klangen am selben Tag spontan ab. Die sedativen Wirkungen klangen typischerweise innerhalb von 1,5 Stunden nach Anwendung der Dosis ab. Die Somnolenzraten im Verlauf der Langzeitbehandlung lagen auf einem relativ konstanten Niveau. Bei den Fällen von Sedierung wurden keine Symptome von Atemstörungen beobachtet und die hämodynamischen Parameter (einschließlich Vitalfunktionen und Sauerstoffsättigung) blieben innerhalb der Normbereiche.

Blutdruckveränderungen

In klinischen Studien zur Behandlung der therapieresistenten Major Depression betrug der Anstieg des systolischen (SBD) und diastolischen Blutdrucks (DBD) bei Patienten, die Spravato und ein orales Antidepressivum erhielten, etwa 7 bis 9 mmHg SBD und 4 bis 6 mmHg DBD gemessen 40 Minuten nach der Anwendung und 2 bis 5 mmHg SBD und 1 bis 3 mmHg DBD gemessen 1,5 Stunden nach der Anwendung (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Esketamin und ein orales Antidepressivum erhielten, bewegten sich die Häufigkeiten für auffällig anormal erhöhte Blutdruckwerte für den SBD (Anstieg ≥ 40 mmHg) zwischen 8% (< 65 Jahre) und 17% (≥ 65 Jahre) und für den DBD (Anstieg ≥ 25 mmHg) zwischen 13% (< 65 Jahre) und 14% (≥ 65 Jahre). In 3% der Fälle betrug der Anstieg des SBD ≥ 180 mmHg, in 4% der Fälle betrug der Anstieg des DBD ≥ 110 mmHg.

Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen

Im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung oder dem Missbrauch von Ketamin wurde über kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen berichtet. Diese Wirkungen steigerten sich im Laufe der Zeit nicht und waren nach dem Absetzen von Ketamin reversibel. In klinischen Studien wurde die Wirkung von Esketamin Nasenspray auf die

kognitive Funktion über den Verlauf der Behandlung untersucht, und es zeigte sich eine unverändert stabile Leistung.

Symptome des Harntrakts

Im Zusammenhang mit der täglichen und langfristigen Anwendung von Ketamin in hohen Dosen wurde über Fälle von interstitieller Zystitis berichtet. In klinischen Studien mit Esketamin gab es keine Fälle von interstitieller Zystitis, allerdings wurden bei mit Esketamin behandelten Patienten höhere Inzidenzraten für Symptome des unteren Harntraktes (Pollakisurie, Dysurie, Harndrang, Nykturie und Zystitis) beobachtet als bei mit Placebo behandelten Patienten.

Überdosierung

Das Risiko für eine Überdosierung von Spravato durch den Patienten ist durch das Produktdesign und die Tatsache, dass die Behandlung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal stattfindet, minimiert.

Symptome

Die maximale Einzeldosis Esketamin Nasenspray, die an gesunden Freiwilligen getestet wurde, betrug 112 mg und zeigte keinerlei Hinweise auf Toxizität und/oder unerwünschte klinische Ergebnisse. Im Vergleich mit dem empfohlenen Dosisbereich war die 112 mg Dosis Esketamin Nasenspray jedoch mit höheren Nebenwirkungsraten assoziiert, einschließlich Schwindelgefühl, Hyperhidrose, Somnolenz, Hypästhesie, anormales Gefühl, Übelkeit und Erbrechen.

Mit lebensbedrohlichen Symptomen ist - basierend auf Erfahrungen mit Ketamin im 25-fachen der üblichen anästhetischen Dosis - zu rechnen. Als klinische Symptome wurden Krampfanfälle, Herzrhythmusstörungen und Atemstillstand beschrieben. Es ist unwahrscheinlich, dass eine vergleichbare supratherapeutische Dosis Esketamin nasal angewendet werden kann.

Maßnahmen

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Esketamin. Im Fall einer Überdosierung sollte die Möglichkeit einer Beteiligung mehrerer Arzneimittel berücksichtigt werden. Bei Überdosierung mit Spravato sollten die klinischen Symptome therapiert und der Patient entsprechend überwacht werden. Die engmaschige Überwachung und Beobachtung sollten fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

1.8.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden aus Anhang II B BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Spravato entnommen.

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

1.8.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Public Assessment Report (EPAR) zu Spravato enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Angaben wurden aus Anhang II D (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Spravato entnommen.

▫ Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- *nach Aufforderung durch die EMA;*
- *jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).*

▫ **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

In jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung von Spravato den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials und des Programms für einen kontrollierten Zugang einschließlich Kommunikationsmedien, Modalitäten der Verteilung und jegliche sonstige Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Spravato in Verkehr gebracht wird, ein Programm für einen kontrollierten Zugang implementiert wird, um das wichtige bekannte Risiko des Arzneimittelmisbrauchs zu verhindern/zu minimieren.

Spravato ist zur Anwendung durch den Patienten selbst unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen und soll an die medizinischen Einrichtungen geliefert werden, in denen die Anwendung erfolgt, was auf der Ebene der Mitgliedsstaaten auf der Grundlage nationaler Gesetze und/oder nationaler Gesundheitssysteme vereinbart wird. Wenn die Anwendung nicht-stationär erfolgt, darf dies nur in einem Umfeld erfolgen, in dem der Patient angemessen überwacht werden kann.

Spravato kann vorübergehende Sedierung, dissoziative Zustände und Wahrnehmungsstörungen und/oder erhöhten Blutdruck hervorrufen. Daher müssen Patienten während und nach jeder Behandlungssitzung von medizinischem Fachpersonal überwacht werden. Dies schließt eine klinische Einschätzung darüber ein, ob der Patient stabil genug für die Entlassung ist. Die Behandlung mit Spravato bei Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen muss in einem Umfeld stattfinden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen geschult ist, verfügbar sind.

Folgendes Schulungsmaterial soll medizinischem Fachpersonal zur Verfügung gestellt werden (und der Erhalt dokumentiert werden):

- **Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal** hat das Ziel, die Risiken von vorübergehenden dissoziativen Zuständen und Wahrnehmungsstörungen, Arzneimittelmisbrauch, Bewusstseinsstörungen und erhöhtem Blutdruck

anzusprechen und soll geeignete Hinweise für die Sicherheit des Patienten enthalten und hervorheben, dass:

- *Alle Patienten nach der Anwendung von Spravato angemessen überwacht werden müssen, bis sie nach klinischer Einschätzung stabil genug für die Entlassung sind;*
 - *Bei Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen Spravato in einem medizinischem Umfeld angewendet werden muss, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen geschult ist, verfügbar sind;*
 - *Aufgrund des möglichen Risikos von kardiovaskulären Nebenwirkungen, der Blutdruck des Patienten vor und nach der Anwendung von Spravato sorgfältig überwacht werden muss.*
- *Die Checkliste für die Entlassung des Patienten für medizinisches Fachpersonal (angehängt an den Leitfaden für medizinisches Fachpersonal): das Ziel dieses Schulungsmaterials ist es, medizinisches Fachpersonal bei der Beurteilung zu helfen, wann ein Patient nach der Anwendung von Spravato als stabil gilt und sicher aus der Einrichtung entlassen werden kann.*

Das folgende Schulungsmaterial soll Patienten zur Verfügung gestellt werden:

- *Der **Patientenleitfaden** hat das Ziel, die Risiken von vorübergehenden dissoziativen Zuständen und Wahrnehmungsstörungen, Arzneimittelmisbrauch, Bewusstseinsstörungen und erhöhtem Blutdruck anzusprechen. Das Ziel dieses Schulungsmaterials ist es, folgende Einzelheiten zu erläutern:*
- *Aufklärung darüber, welche Nebenwirkungen nach der Anwendung von Spravato zu erwarten sind und wie diese minimiert werden können;*
 - *Aufklärung über Risikofaktoren/-gruppen, Anzeichen von Missbrauch und Abhängigkeit, und die Notwendigkeit, dieses Risiko zu bewerten und zu überwachen;*
 - *Beschreibung der nasalen Anwendung von Spravato, einschließlich der Vorbereitung (keine Nahrungsaufnahme 2 Stunden und keine Flüssigkeitsaufnahme 30 Minuten vor der Anwendung) und der Überwachung des Patienten;*

Der Patientenleitfaden soll ebenfalls das Bewusstsein erhöhen für:

- *Die richtige Anwendung von Spravato unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal;*
- *Die Überwachung des Blutdrucks vor und nach der Anwendung von Spravato;*

- Die Notwendigkeit der Aufsicht durch medizinisches Fachpersonal und die Beobachtung nach der Anwendung, bis das medizinische Fachpersonal entscheidet, dass der Patient klinisch stabil ist und aus der Einrichtung entlassen werden kann;
- Den Einfluss von Spravato auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

1.8.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Maßnahmen zur Risikominimierung von Spravato 28 mg Nasenspray, Lösung sind der Zusammenfassung des RMP und dem behördlich genehmigten EU-Risk-Management-Plan entnommen (3, 4).

Tabelle 1-18: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Missbrauch	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Anwendung unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal (Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, Gebrauchsinformation Abschnitt 3 und Hinweise zur Handhabung • Begrenzte Packungsgrößen • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenleitfaden • Programm für einen kontrollierten Zugang • Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Vorübergehende dissoziativen Zustände und Wahrnehmungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Empfehlungen zur Dosisanpassung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt • Empfehlungen an den Patienten, bis zum folgenden Tag, nach einem erholsamen Schlaf, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, sind in Abschnitt 4.7 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt • Empfehlungen zur Nachbeobachtung nach der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt • Wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation aufgeführt, findet die Anwendung und die Nachbeobachtung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal statt • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenleitfaden • Checkliste für medizinisches Fachpersonal Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Bewusstseinsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Empfehlungen zur Dosisanpassung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt • Empfehlungen an den Patienten, bis zum folgenden Tag, nach einem erholsamen Schlaf, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, sind in Abschnitt 4.7 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt • Empfehlungen zur Nachbeobachtung nach der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt • Wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation aufgeführt, findet die Anwendung und die Nachbeobachtung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal statt • Empfehlung, dass die Anwendung von Spravato® und die anschließende Nachbeobachtung in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden muss (Fachinformation Abschnitt 4.2) • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenleitfaden • Checkliste für medizinisches Fachpersonal Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Erhöhter Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, and 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Empfehlungen bezüglich Blutdruckmessungen (vor und nach der Anwendung), Überwachung und Handlungsempfehlungen bei erhöhtem Blutdruck sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation aufgeführt • Empfehlungen für die Behandlung von Patienten, deren Blutdruck vor der Anwendung erhöht ist, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt • Empfehlungen Spravato® bei Patienten nicht anzuwenden, wenn bei ihnen eine Blutdruckerhöhung ein schwerwiegendes Risiko darstellt, sind in den Abschnitten 4.2 und 4.3 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt • Wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt, findet die Anwendung und die Nachbeobachtung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal statt, das in der Blutdruckmessung geschult ist • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenleitfaden • Checkliste für medizinisches Fachpersonal • Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Wichtige potentielle Risiken		
Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen bei Langzeitanwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8; • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitstudie zur Sicherheit 54135419TRD3008 (laufend).
Interstitielle Zystitis bei Langzeitanwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitstudie zur Sicherheit 54135419TRD3008 (laufend).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

1.8.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen als die zuvor genannten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

1.8.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung von Esketamin wurden der Fachinformation von Spravato entnommen. Zusätzliche Angaben entstammen der Zusammenfassung des RMP sowie dem Europäische Union (EU)-RMP für Esketamin.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie (Psychotherapie-Richtlinie) [online]. 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2400/PT-RL_2020-11-20_iK-2021-02-18.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie. Unipolare Depression. Langfassung [online]. 2015 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf.
5. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [online]. 2013 [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf.
6. Popova V, Daly EJ, Trivedi M 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. <https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>.
7. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; 28(2): 121-141. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008>.
8. Wajs E, Aluisio L, Holder R 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). <https://dx.doi.org/10.4088/JCP.19m12891>.
9. Heerlein K, Young AH, Otte C et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Baseline patient characteristics. *J Affect Disord* 2021; 283: 115-122. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.124>.

10. Janssen. Spravato 28 mg Nasenspray, Lösung [online]. 2021 [Zugriff: 08.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Janssen-Cilag International. 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) [online]. 2021. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338321>.
12. Werner B, Schmitting S. Hospitalisation in Major Depressive Disorder Patients - A retrospective observational study using the BKK German Sickness Fund Database. 2021.
13. Ueberberg B, Assion HJ. Untersuchung zur Prävalenz einer therapieresistenten Depression bei mittelgradig bis schwer depressiven GKV-Patienten im vollstationären Behandlungssetting in einer retrospektiven 3-Jahresanalyse (2017 bis 2019). Dortmund: LWL Klinik; 2021.
14. Janssen-Cilag. Spravato 28 mg Nasenspray, Lösung: Gebrauchsinformation: Information für Patienten [online]. 2021 [Zugriff: 23.03.2021]. URL: <https://www.gelbe-liste.de/>.
15. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10-4-Steller [online]. 2021 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.
16. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [online]. 2020 [Zugriff: 01.04.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/diagnose-krankenhauspatienten.pdf?__blob=publicationFile.
17. European Medicines Agency. Spravato; assessment report [online]. 2019 [Zugriff: 19.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report_en.pdf.
18. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2006; 67 Suppl 6: 16-22.
19. Souery D, Oswald P, Massat I et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. J Clin Psychiatry 2007; 68(7): 1062-1070. <https://dx.doi.org/10.4088/jcp.v68n0713>.
20. Rush AJ. Esketamine; Unmet Medical Need; Consequences of TRD as Compared to MDD [online]. 2019. URL: <https://www.fda.gov/media/121379/download>.
21. Verband der Universitätsklinika Deutschlands. Änderungsvorschlag für den OPS 2019; Einführung neuer OPS-Kodes für die intranasale Gabe von Esketamin [online]. 2019 [Zugriff: 24.03.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2019/253-esketamin.pdf>.

22. Wiegand HF, Sievers C, Schillinger M et al. Major depression treatment in Germany- descriptive analysis of health insurance fund routine data and assessment of guideline-adherence. *J Affect Disord* 2016; 189: 246-253. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.013>.
23. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR 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. <https://dx.doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>.
24. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19(2): 179-200. [https://dx.doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70283-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70283-5).
25. DiBernardo A, Lin X, Zhang Q et al. Humanistic outcomes in treatment resistant depression: a secondary analysis of the STAR*D study. *BMC Psychiatry* 2018; 18(1): 352. <https://dx.doi.org/10.1186/s12888-018-1920-7>.
26. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. PEPP-Browser 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 29.01.2021]. URL: https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/PEPP-Browser/PEPP-Browser_2021/PEPP-Browser_2021.
27. Lundbeck. Cipralex 10 mg/20 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Eli Lilly Nederland. Fachinformation CYMBALTA (Stand: Juni 2020).
29. Sanofi. Hypnorex retard [online]. 2017 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ebke, Markus	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?