



# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Esketamin (Depression, akute  
Kurzzeitbehandlung, Kombinationstherapie)

Vom 19. August 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. August 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. Juni 2021 (BAnz AT 17.09.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Esketamin gemäß dem Beschluss vom 19. August 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nutzenbewertungsverfahren, umfasst mehrere Beschlüsse.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beachten.

## **Esketamin**

Beschluss vom: 19. August 2021  
In Kraft getreten am: 19. August 2021  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Februar 2021):**

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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. August 2021):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Krisenintervention / Psychotherapie
- medikamentöse Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe
- Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation
- elektrokonvulsiver Therapie.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Esketamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-25) und dem Addendum zur Dossierbewertung (A21-91), sofern nicht anders indiziert.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie   | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung  |
|---|---|--|
| Mortalität  | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.   |
| Morbidität  | ↑                                       | Vorteil in der allgemeinen depressiven Symptomatik und im Gesundheitszustand ohne Reduktion der spezifischen depressiven Symptomatik Suizidalität.   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität  | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor.   |
| Nebenwirkungen  | ↔                                       | Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Nachteile in einzelnen spezifischen UE: Erkrankungen des Nervensystems und Gastrointestinaltraktes, Psychiatrische Erkrankungen, Augenerkrankungen. |
| <p>Erläuterungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</li> <li>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</li> <li>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</li> <li>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</li> <li>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</li> <li>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</li> <li>n. b.: nicht bewertbar</li> </ul> |   |  |

Nutzenbewertungsverfahren im Ausschuss für Arzneimittel-Richtlinien (Anz) XII beachten.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinien (Anz) XII beachten.

Studien: RCTs SUI3001 + SUI3002 und gepoolte Analyse: Vergleich von Esketamin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer medikamentösen antidepressiven Therapie.

### Mortalität

| Endpunkt;<br>Studie  | Esketamin +<br>antidepressive Therapie |  | Placebo +<br>antidepressive Therapie |  | Esketamin + antidepressive<br>Therapie vs. Placebo +<br>antidepressive Therapie<br><br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert |
|--|--|--|--------------------------------------|--|--|
|  | N                                      | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                    | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |  |
| <b>Gesamtmortalität (bis Tag 90)</b>   |  |  |                                      |  |  |
| SUI3001  | 113                                    | 1 (0,9)  | 112                                  | 0 (0)  | n.b.   |
| SUI3002  | 114                                    | 0 (0)  | 113                                  | 0 (0)  | n.b.   |
| Gesamt <sup>a</sup>  | 227                                    | 1 (0,4)  | 225                                  | 0 (0)  | n.b.   |
| a) Gepoolte Analyse auf Basis von IPD.   |  |  |                                      |  |  |
| IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n.b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko |  |  |                                      |  |  |

### Morbidität

| Endpunkt<br>Studie                                   | Esketamin +<br>antidepressive Therapie |  | Placebo +<br>antidepressive Therapie |  | Esketamin + antidepressive<br>Therapie vs. Placebo +<br>antidepressive Therapie<br><br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> |
|--|--|--|--------------------------------------|--|---|
|  | N                                      | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                    | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |   |
| <b>Responderanalysen</b>                             |  |  |                                      |  |   |
| <b>Allgemeine depressive Symptomatik (zu Tag 25)</b> |  |  |                                      |  |   |
| <i>Remission (MADRS)<sup>b</sup></i>                 |  |  |                                      |  |   |
| SUI3001  | 114                                    | 46 (40,4)  | 112                                  | 38 (33,9)  | 1,21 [0,85; 1,71];<br>0,295   |
| SUI3002  | 115                                    | 49 (42,6)  | 115                                  | 31 (27,0)  | 1,56 [1,05; 2,30];<br>0,027   |
| Gesamt <sup>c</sup>                                  | 229                                    | 95 (41,5)  | 227                                  | 69 (30,4)  | 1,36 [1,05; 1,77];<br>0,020   |
| <i>Ansprechen (MADRS)<sup>d</sup></i>                |  |  |                                      |  |   |
| SUI3001  | 114                                    | 68 (59,6)  | 112                                  | 51 (45,5)  | 1,35 [1,05; 1,74];<br>0,020   |
| SUI3002  | 115                                    | 67 (58,3)  | 115                                  | 54 (47,0)  | 1,23 [0,94; 1,61];<br>0,124   |
| Gesamt <sup>c</sup>                                  | 229                                    | 135 (59,0)   | 227                                  | 105 (46,3)   | 1,29 [1,07; 1,55];<br>0,007   |

| Endpunkt Studie   | Esketamin + antidepressive Therapie |   | Placebo + antidepressive Therapie |   | Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie |
|---|-------------------------------------|---|-----------------------------------|---|---|
|   | N                                   | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N                                 | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>   |
| <b>Spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT) (zu Tag 25)</b>   |                                     |   |                                   |   |   |
| <i>Klinischer Gesamteindruck zum Schweregrad der Suizidalität (Modul 7, CGI-SS-R Score von 0 oder 1)<sup>e</sup></i>  |                                     |   |                                   |   |   |
| SUI3001   | 114                                 | 71 (62,3)                                     | 112                               | 57 (50,9)                                     | 1,24 [0,99; 1,55];<br>0,064   |
| SUI3002   | 115                                 | 69 (60,0)                                     | 115                               | 66 (57,4)                                     | 1,05 [0,83; 1,32];<br>0,670   |
| Gesamt <sup>c</sup>   | 229                                 | 140 (61,1)                                    | 227                               | 123 (54,2)                                    | 1,14 [0,97; 1,34];<br>0,125   |
| <b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bis Tag 25)<sup>f</sup></b>   |                                     |   |                                   |   |   |
| SUI3001   | 114                                 | 68 (59,6)                                     | 112                               | 49 (43,8)                                     | 1,35 [1,03; 1,79];<br>0,032   |
| SUI3002   | 115                                 | 67 (58,3)                                     | 115                               | 61 (53,0)                                     | 1,17 [0,91; 1,49];<br>0,217   |
| Gesamt <sup>c</sup>   | 229                                 | 135 (59,0)                                    | 227                               | 110 (48,5)                                    | 1,25 [1,04; 1,50];<br>0,017   |
| <p>a) Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Zentrum und antidepressiver Therapie bei Randomisierung (antidepressive Monotherapie / antidepressive Therapie plus Augmentation).</p> <p>b) Anteil der Patientinnen und Patienten mit Remission, definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12; Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte.</p> <p>c) Gepoolte Analyse auf Basis von IPD.</p> <p>d) Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ansprechen, definiert als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um ≥ 50 % im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte.</p> <p>e) Skala von 0 bis 6 Punkten.</p> <p>f) Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte.</p> <p>CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool; VAS: visuelle Analogskala</p> |                                     |   |                                   |   |   |

| Endpunkt;<br>Studie  | Esketamin +<br>antidepressive Therapie |  | Placebo +<br>antidepressive Therapie |  | Esketamin + antidepressive<br>Therapie vs. Placebo +<br>antidepressive Therapie |
|--|--|--|--------------------------------------|--|---|
|  | N                                      | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis /<br>Tage [95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                    | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis /<br>Tage [95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>  |
| <b>Ereigniszeitanalysen</b>  |  |  |                                      |  |   |
| <b>Allgemeine depressive Symptomatik (bis Tag 90)</b>  |  |  |                                      |  |   |
| <i>Remission (MADRS)<sup>b</sup></i>   |  |  |                                      |  |   |
| SUI3001  | 114                                    | 17,1 [11,9; 21,9]<br>90 (78,9)   | 112                                  | 25,0 [17,1; 39,0]<br>72 (64,3)   | 1,48 [1,08; 2,02];<br>0,014   |
| SUI3002  | 115                                    | 14,9 [10,0; 21,0]<br>84 (73,0)   | 115                                  | 18,0 [11,0; 23,1]<br>86 (74,8)   | 1,23 [0,91; 1,66];<br>0,181   |
| Gesamt <sup>c</sup>  | 229                                    | 14,9 [11,9; 18,0]<br>174 (76,0)  | 227                                  | 21,9 [14,9; 25,0]<br>158 (69,6)  | 1,34 [1,08; 1,67];<br>0,007   |
| <i>Ansprechen (MADRS)<sup>d</sup></i>  |  |  |                                      |  |   |
| SUI3001  | 114                                    | 4,9 [2,1; 7,9]<br>100 (87,7)   | 112                                  | 7,9 [4,9; 14,0]<br>92 (82,1)   | 1,26 [0,95; 1,67];<br>0,113   |
| SUI3002  | 115                                    | 4,9 [2,1; 7,9]<br>97 (84,3)  | 115                                  | 7,9 [4,9; 11,0]<br>99 (86,1)   | 1,23 [0,93; 1,62];<br>0,156   |
| Gesamt <sup>c</sup>  | 229                                    | 4,9 [2,1; 7,9]<br>197 (86,0)   | 227                                  | 7,9 [7,0; 10,0]<br>191 (84,1)  | 1,24 [1,02; 1,52];<br>0,032   |
| <b>Spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität (SIBAT, bis Tag 90)</b>  |  |  |                                      |  |   |
| <i>Klinischer Gesamteindruck zum Schweregrad der Suizidalität (Modul 7, CGI-SS-R Score von 0 oder 1)<sup>e</sup></i>   |  |  |                                      |  |   |
| SUI3001  | 114                                    | 4,9 [2,1; 7,9]<br>100 (87,7)   | 112                                  | 7,9 [4,0; 14,0]<br>96 (85,7)   | 1,21 [0,91; 1,60];<br>0,183   |
| SUI3002  | 115                                    | 4,0 [2,1; 6,1]<br>103 (89,6)   | 115                                  | 4,9 [3,0; 7,9]<br>101 (87,8)   | 1,22 [0,93; 1,61];<br>0,156   |
| Gesamt <sup>c</sup>  | 229                                    | 4,0 [2,1; 7,0]<br>203 (88,6)   | 227                                  | 7,0 [4,0; 10,0]<br>197 (86,8)  | 1,21 [0,99; 1,47];<br>0,058   |
| <b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS<sup>f</sup>, bis Tag 90)</b>  |  |  |                                      |  |   |
| SUI3001  | 114                                    | 10,0 [10,0; 11,9]<br>79 (69,3)   | 112                                  | 24,1 [11,9; 27,1]<br>76 (67,9)   | 1,22 [0,89; 1,67];<br>0,218   |
| SUI3002  | 115                                    | 11,0 [10,0; 11,9]<br>87 (75,7)   | 115                                  | 11,9 [11,0; 24,1]<br>78 (67,8)   | 1,32 [0,97; 1,79];<br>0,078   |
| Gesamt <sup>c</sup>  | 229                                    | 11,0 [10,0; 11,9]<br>166 (72,5)  | 227                                  | 13,1 [11,9; 24,1]<br>154 (67,8)  | 1,26 [1,01; 1,57];<br>0,036   |
| a) Cox Proportional Hazards Model, unstratifiziert; Gesundheitszustand: stratifiziert nach Zentrum und antidepressiver Therapie bei Randomisierung (antidepressive Monotherapie / antidepressive Therapie plus Augmentation) |  |  |                                      |  |   |

| Endpunkt;<br>Studie  | Esketamin +<br>antidepressive Therapie |  | Placebo +<br>antidepressive Therapie |  | Esketamin + antidepressive<br>Therapie vs. Placebo +<br>antidepressive Therapie |
|--|--|--|--------------------------------------|--|---|
|  | N                                      | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis /<br>Tage [95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                    | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis /<br>Tage [95 %-KI]<br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>  |
| b) Zeit bis zur Remission, definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12; Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte.<br>c) Gepoolte Analyse auf Basis von IPD.<br>d) Zeit bis zum Ansprechen, definiert als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um ≥ 50 % im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte.<br>e) Skala von 0 bis 6 Punkten.<br>f) Zeit bis zur Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte. |  |  |                                      |  |   |
| CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions;<br>IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale;<br>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;<br>RR: relatives Risiko; SIBAT: Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool; VAS: visuelle Analogskala  |  |  |                                      |  |   |

| Endpunkt;<br>Studie                      | Esketamin +<br>antidepressive Therapie |  |  | Placebo +<br>antidepressive Therapie |  |  | Esketamin +<br>antidepressive<br>Therapie vs.<br>Placebo +<br>antidepressive<br>Therapie |
|--|--|--|--|--------------------------------------|--|--|--|
|  | N <sup>a</sup>                         | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>zum Auswer-<br>tungs-<br>zeitpunkt<br>MW <sup>b</sup> (SE) | N <sup>a</sup>                       | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>zum Auswer-<br>tungs-<br>zeitpunkt<br>MW <sup>b</sup> (SE) | MD [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup>   |
| <b>Analyse stetiger Daten</b>            |  |  |  |                                      |  |  |  |
| <b>Allgemeine depressive Symptomatik</b> |  |  |  |                                      |  |  |  |
| <i>BHS (zu Tag 25)<sup>c</sup></i>       |  |  |  |                                      |  |  |  |
| SUI3001                                  | 105                                    | 15,2 (4,3)                             | -7,1 (0,6)   | 98                                   | 15,9 (4,6)                             | -6,0 (0,6)   | -1,07 [-2,75; 0,61];<br>0,211  |
| SUI3002                                  | 91                                     | 15,5 (4,2)                             | -7,5 (0,7)   | 96                                   | 15,6 (4,0)                             | -6,6 (0,7)   | -0,86 [-2,64; 0,91];<br>0,338  |
| Gesamt <sup>d</sup>                      | 196                                    | 15,4 (4,2)                             | -7,4 (0,5)   | 194                                  | 15,8 (4,3)                             | -6,3 (0,5)   | -1,01 [-2,23; 0,21];<br>0,103  |
| <i>BHS (zu Tag 90)<sup>c</sup></i>       |  |  |  |                                      |  |  |  |
| SUI3001                                  | 84                                     | 15,2 (4,3)                             | -7,5 (0,7)   | 79                                   | 15,9 (4,6)                             | -7,1 (0,7)   | -0,36 [-2,27; 1,56];<br>0,712  |

| Endpunkt;<br>Studie                 | Esketamin +<br>antidepressive Therapie |  |  | Placebo +<br>antidepressive Therapie |  |  | Esketamin +<br>antidepressive<br>Therapie vs.<br>Placebo +<br>antidepressive<br>Therapie |
|-------------------------------------|--|--|--|--------------------------------------|--|--|--|
|                                     | N <sup>a</sup>                         | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>zum Auswer-<br>tungs-<br>zeitpunkt<br>MW <sup>b</sup> (SE) | N <sup>a</sup>                       | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>zum Auswer-<br>tungs-<br>zeitpunkt<br>MW <sup>b</sup> (SE) | MD [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup>   |
| SUI3002                             | 78                                     | 15,5 (4,2)                             | -8,6 (0,7)   | 86                                   | 15,6 (4,0)                             | -7,7 (0,7)   | -0,83 [-2,69; 1,03];<br>0,381  |
| Gesamt <sup>d</sup>                 | 162                                    | 15,4 (4,2)                             | -8,1 (0,5)   | 165                                  | 15,8 (4,3)                             | -7,5 (0,5)   | -0,65 [-1,98; 0,67];<br>0,330  |
| <i>QLDS (zu Tag 25)<sup>e</sup></i> |  |  |  |                                      |  |  |  |
| SUI3001                             | 104                                    | 27,3 (6,3)                             | -14,1 (1,1)  | 97                                   | 27,1 (6,5)                             | -11,3 (1,1)  | -2,83 [-5,72; 0,06];<br>0,055  |
| SUI3002                             | 92                                     | 26,7 (6,2)                             | -14,8 (1,1)  | 95                                   | 26,9 (5,0)                             | -11,4 (1,1)  | -3,47 [-6,52; -0,41];<br>0,026   |
| Gesamt <sup>d</sup>                 | 196                                    | 27,0 (6,3)                             | -14,5 (0,8)  | 192                                  | 27,0 (5,8)                             | -11,4 (0,8)  | -3,12 [-5,21; -1,02];<br>0,004<br>SMD (Hedges' g):<br>-0,29 [-0,49; -0,09]               |
| <i>QLDS (zu Tag 90)<sup>e</sup></i> |  |  |  |                                      |  |  |  |
| SUI3001                             | 84                                     | 27,3 (6,3)                             | -15,0 (1,2)  | 79                                   | 27,1 (6,5)                             | -14,3 (1,3)  | -0,73 [-4,18; 2,73];<br>0,679  |
| SUI3002                             | 78                                     | 26,7 (6,2)                             | -16,2 (1,2)  | 86                                   | 26,9 (5,0)                             | -15,0 (1,2)  | -1,19 [-4,48; 2,09];<br>0,475  |
| Gesamt <sup>d</sup>                 | 162                                    | 27,0 (6,3)                             | -15,6 (0,9)  | 165                                  | 27,0 (5,8)                             | -14,6 (0,9)  | -0,96 [-3,33; 1,41];<br>0,425  |

- a) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- b) MW und SE (mittlere Änderung zu Tag 25 bzw. 90 pro Behandlungsarm) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; u. a. mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn und den Stratifizierungsfaktoren Zentrum und antidepressiver Therapie bei Randomisierung (antidepressive Monotherapie / antidepressive Therapie plus Augmentation) als Variablen
- c) Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention; Skalenspannweite 0 bis 20 Punkte.
- d) Gepoolte Analyse auf Basis von IPD.
- e) Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention; Skalenspannweite 0 bis 34 Punkte

BHS: Beck Hopelessness Scale; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala



**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Es liegen keine Daten vor.

**Nebenwirkungen**

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

| Endpunkt;<br>Studie  | Esketamin +<br>antidepressive Therapie |  | Placebo +<br>antidepressive Therapie |  | Esketamin + antidepressive<br>Therapie vs. Placebo +<br>antidepressive Therapie<br><br>RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> |
|--|--|--|--------------------------------------|--|---|
|  | N                                      | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N                                    | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) |   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)  |  |  |                                      |  |   |
| SUI3001  | 113                                    | 45 (39,8)  | 112                                  | 34 (30,4)  | 1,31 [0,91; 1,88];<br>0,140   |
| SUI3002  | 114                                    | 65 (57,0)  | 113                                  | 42 (37,2)  | 1,53 [1,15; 2,05];<br>0,004   |
| Gesamt <sup>b</sup>  | 227                                    | 110 (48,5)   | 225                                  | 76 (33,8)  | 1,43 [1,14; 1,80];<br>0,002   |
| Augenerkrankungen (SOC, UE)  |  |  |                                      |  |   |
| SUI3001  | 113                                    | 14 (12,4)  | 112                                  | 6 (5,4)  | 2,31 [0,92; 5,80];<br>0,074   |
| SUI3002  | 114                                    | 22 (19,3)  | 113                                  | 9 (8,0)  | 2,42 [1,17; 5,03];<br>0,018   |
| Gesamt <sup>b</sup>  | 227                                    | 36 (15,9)  | 225                                  | 15 (6,7)   | 2,38 [1,34; 4,22];<br>0,003   |
| a) Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, unstratifiziert.<br>b) Gepoolte Analyse auf Basis von IPD.<br><br>IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;;; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; |  |  |                                      |  |   |

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen

ca. 49 100 – 69 200 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Spravato (Wirkstoff: Esketamin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Mai 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Spravato darf nur durch eine Psychiaterin / einen Psychiater erfolgen.

Die Anwendung von Spravato und die anschließende Nachbeobachtung muss in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden.

Spravato darf nicht angewendet werden, wenn ein erhöhter Blutdruck oder ein erhöhter intrakranieller Druck ein schwerwiegendes Risiko darstellt.

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenleitfaden zur Verfügung zu stellen. Folgendes Schulungsmaterial ist dem medizinischen Fachpersonal zur Verfügung zu stellen: Leitfaden für medizinisches Fachpersonal mit Informationen über spezifische Risiken und eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal.

Der Patientenleitfaden ist den Patientinnen und Patienten zur Verfügung zu stellen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen

| Bezeichnung der Therapie            | Jahrestherapiekosten/Patient |
|-------------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:        |                              |
| Esketamin <sup>2</sup>              | Nicht bezifferbar            |
| Stationärer Aufenthalt <sup>3</sup> | Nicht bezifferbar            |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:     |                              |
| Stationärer Aufenthalt <sup>3</sup> | Nicht bezifferbar            |
| Elektrokonvulsionstherapie          | 6 928,10 €                   |

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>2</sup> Für die Abrechnung im stationären Bereich werden krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte vereinbart.

<sup>3</sup> Umfasst Krisenintervention/Psychotherapie, medikamentöse Akuttherapie und Einleitung einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. August 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

*Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.  
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.*