

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zuranolon (ZurzuvaTM)

Biogen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.07.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen zum ersten Messzeitpunkt.....	12
Tabelle 1-8: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen zum Ende der Kurzzeitbehandlung und zum Ende der Beobachtung sowie Ereigniszeitanalysen über den gesamten Zeitraum ...	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-14: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten/Patientinnen mit PPD, die mit Zuranolon behandelt wurden	37

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIMF	Barkin Index of Maternal Functioning
BSC	Best Supportive Care
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity
CYP	Cytochrom P450
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAM-A	Hamilton Rating Scale for Anxiety
HAMD-17	Hamilton Rating Scale for Depression
ICD	International Classification of Diseases
KI	Konfidenzintervall
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PCS	körperlicher Summenscore (Physical Component Summary)
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PiT	Patientenindividuelle Therapie
PPD	Postpartum/Peripartum Depression
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form 36
SDLP	Standardabweichung der Lateralen Position
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen GmbH
Anschrift:	Riedenburgstraße 7 81677 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Netherlands B.V.
Anschrift:	Prins Mauritslaan 13 1171 LP Badhoevedorp Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Zuranolon
Handelsname:	Zurzuvae™
ATC-Code:	N06AX31
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46295
Pharmazentralnummer (PZN)	20107355 (Zurzuvae™ 25 mg Hartkapseln Flasche, 28 St)
ICD-10-GM-Code	F53.0 Psychische oder Verhaltensstörungen im Wochenbett, anderenorts nicht klassifiziert F53.1 Schwere psychische und Verhaltensstörungen im Wochenbett, anderenorts nicht klassifiziert
Alpha-ID	1 I69471 F53.0 Depression post partum 1 I101333 F53.0 Leichte psychische Störung im Wochenbett 1 I69472 F53.0 Postnatale Depression 1 I11399 F53.0 Postpartale Depression 1 I12261 F53.0 Puerperaldepresion 1 I12262 F53.0 Wochenbettdepression I101335 F53.1 Schwere psychische Störung im Wochenbett, anderenorts nicht klassifiziert 1 I101336 F53.1 Schwere Störung des Sozialverhaltens im Wochenbett, anderenorts nicht klassifiziert

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Zurzuva TM wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von postpartaler Depression (PPD) nach der Entbindung (siehe Abschnitt 5.1).	17.09.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a) Erwachsene Patientinnen nach der Geburt mit einer PPD mit leichter depressiver Symptomatik	Best Supportive Care
A	Teilpopulation b) Erwachsene Patientinnen nach der Geburt mit einer PPD mit mittelschwerer bis schwerer depressiver Symptomatik	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Best Supportive Care • einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es haben zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Zuranolon für Patientinnen mit PPD stattgefunden. Das erste fand am 01.07.2022 unter der Vorgangsnummer 2022-B-094 statt.

Dem zweiten Beratungsgespräch vom 13.06.2025 unter der Vorgangsnummer 2025-B-099 liegt das folgende Anwendungsgebiet zugrunde: „Zuranolon ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen nach der Geburt mit einer PPD“. Der G-BA teilte das Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung des Schweregrades in zwei Patientenpopulationen mit **leichter (a)** und **mittelschwerer bis schwerer (b)** depressiver Symptomatik ein und bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie in Tabelle 1-6 genannt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die PPD stellt eine akute Erkrankung dar, die in eine Phase maximaler psychischer, funktioneller und biologischer Vulnerabilität der Mutter fällt. Vor diesem Hintergrund ist ein rascher Wirkungseintritt ein zentrales Kriterium für die Wahl einer geeigneten Therapie. Zuranolon ist aufgrund seiner Eigenschaft als Rapid-Acting Antidepressant (RAAD) und seiner spezifischen Entwicklung für die Pathophysiologie der PPD als einmalige 14-tägige orale Kurzzeittherapie konzipiert.

Gemäß den Anforderungen an das Dossier zur frühen Nutzenbewertung sind mehrere Studien in einer Meta-Analyse zusammenzufassen, sofern sie aus medizinischer (z. B. Patientengruppen) und methodischer Sicht (z. B. Studiendesign) ausreichend vergleichbar sind. Entsprechend wurde der relevante Studienpool für die Meta-Analyse, bestehend aus den Studien ROBIN und SKYLARK, hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Fragestellung, Studiendesign, Studienpopulation, Kontrollarm und Endpunkten untersucht.

Bei ROBIN und SKYLARK handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studien. Sie basieren auf ähnlichen Studienprotokollen, die größtenteils übereinstimmende Einschlusskriterien sowie eine einheitliche Operationalisierung der Endpunkte aufweisen. Beide Studien untersuchten die Sicherheit und Wirksamkeit von Zuranolon in Kombination mit patientenindividueller Therapie (PiT) im Vergleich zu einem PiT-Vergleichsarm. Damit stellt die Meta-Analyse die höchstmögliche zu bewertende Evidenzqualität dar.

Die Ableitung des Zusatznutzens von Zuranolon für die Teilpopulation b) (mittelschwere – schwere PPD) beruht maßgeblich auf den Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit aus der Meta-Analyse der beiden Studien ROBIN und SKYLARK. Zusätzlich zu Wirksamkeit und Sicherheit liegen aus der Studie ROBIN Daten für die Lebensqualität vor.

Die Patientinnen der Teilpopulation a) (leichte PPD) waren in den Studien nicht eingeschlossen, da diese oft durch therapeutische Interventionen oder unterstützende Maßnahmen wie körperliche Aktivität und nicht medikamentös behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die vorliegenden Daten, bestehend aus einer Meta-Analyse der höchsten Evidenzstufe Ia sowie ergänzend statistisch signifikante Ergebnisse auch auf Ebene der Einzelstudien, verdeutlichen eindrucksvoll den Zusatznutzen der Zuranolon-Therapie in Kombination mit PiT bei der Teilpopulation b) mit mittelschwerer – schwerer PPD. Insbesondere der schnelle Wirkungseintritt bereits zu Beginn der Behandlung ermöglicht eine rasche und für die Patientinnen deutlich wahrnehmbare Reduktion der depressiven Symptomatik und trägt maßgeblich zur Verbesserung der Lebensqualität betroffener Mütter bei. Damit trägt Zuranolon der besonderen Akuität der PPD Rechnung, die in einer Phase hoher psychischer und funktioneller Vulnerabilität der Mutter auftritt und eine zeitnahe therapeutische Intervention erfordert.

Im Folgenden fassen Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 die Ergebnisse zusammen, die anschließend bezüglich der medizinischen Bedeutung und Ausmaß des Zusatznutzens in Kontext gesetzt werden.

Schnell einsetzende Wirkung stellt einen Zusatznutzen dar

Die Ergebnisse in Tabelle 1-7 zeigen, dass die Kombination von Zuranolon mit PiT im Vergleich zu PiT allein eine schnelle und statistisch signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik bewirkt, und somit die Akutphase drastisch verkürzt. Schon an Tag 3 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für mehrere Endpunkte statistisch signifikant.

Tabelle 1-7: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen zum ersten Messzeitpunkt

Endpunkt	Art der Analyse	Meta-Analyse Zuranolon+PiT (N = 176) vs. PiT (N = 177) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Morbidität			
Depressive Symptomatik (HAMD-17, MADRS) - Symptomverbesserung und Remission unter Zuranolon			
HAMD-17- Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen Tag 3	RR: 1,723 [1,186; 2,503], 0,0043	Beträchtlich
HAMD-17- Remission	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen Tag 3	RR: 2,414 [1,515; 5,064], 0,0197	Beträchtlich
MADRS- Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen Tag 8	RR: 1,423 [1,125; 1,799], 0,0032	Beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Art der Analyse	Meta-Analyse Zuranolon+PiT (N = 176) vs. PiT (N = 177) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Patientenberichtete Endpunkte (EPDS) - Verbesserung der selbstberichteten PPD-Symptome unter Zuranolon			
EPDS- Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen Tag 3	RR: 1,454 [1,031; 2,049], 0,0326	Gering
Angstsymptomatik (HAM-A) - Reduktion begleitender Angstsymptome unter Zuranolon			
HAM-A- Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen Tag 3	RR: 1,304 [1,009; 1,686], 0,0423	Gering
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Insbesondere die schnelle Ansprechrate bei der HAMD-17 und MADRS sowie das frühzeitige Erreichen einer Remission bei der HAMD-17 in **beträchtlichem Ausmaß** unterstreichen die Bedeutung der Behandlung für Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer PPD. Die schnelle Wirkung ist entscheidend, um die zeitkritischen Auswirkungen der Erkrankung auf die Mutter-Kind-Beziehung und die familiäre Dynamik zu minimieren. Neben den eindrücklichen Ergebnissen bereits am ersten Messzeitpunkt, verdeutlichen auch die Ergebnisse zum Ende der Kurzzeitbehandlung, am Tag 15, und zum Ende der Beobachtung an Tag 45 die schnelle Verbesserung der Symptome und den deutlichen Vorteil der Zuranolon+PiT-Behandlung.

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

Tabelle 1-8: Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen zum Ende der Kurzzeitbehandlung und zum Ende der Beobachtung sowie Ereigniszeitanalysen über den gesamten Zeitraum

Endpunkt	Art der Analyse	Meta-Analyse Zuranolon+PiT (N = 176) vs. PiT (N = 177) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	
		Tag 15 Ende der Kurzzeitbehandlung	Tag 45 Ende der Beobachtung	Tag 15	Tag 45
Mortalität					
Anzahl der Todesfälle		In beiden Studien wurden keine Todesfälle beobachtet.			
Morbidität					
Depressive Symptomatik (HAMD-17, MADRS) - Schnellere und häufigere Symptomverbesserung und Remission unter Zuranolon					
HAMD-17-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,507 [1,219; 1,863], 0,0002	RR: 1,269 [1,051; 1,532], 0,0130	Beträchtlich	Gering
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,854 [1,4372; 2,3920], < 0,0001		Erheblich	
HAMD-17-Remission	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,773 [1,222; 2,574], 0,0026	RR: 1,634 [1,213; 2,200], 0,0012	Beträchtlich	Beträchtlich
	Zeit bis zur Remission	HR: 1,753 [1,2818; 2,3962], 0,0004		Beträchtlich	
MADRS-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,528 [1,233; 1,894], 0,0001	RR: 1,315 [1,086; 1,592], 0,0050	Beträchtlich	Gering
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,497 [1,1630; 1,9258], 0,0017		Beträchtlich	
MADRS-Remission	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,690 [1,258; 2,271], 0,0005	RR: 1,409 [1,089; 1,823], 0,0091	Beträchtlich	Gering
	Zeit bis zur Remission	HR: 1,683 [1,2676; 2,2350], 0,0003		Beträchtlich	

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

Endpunkt	Art der Analyse	Meta-Analyse Zuranolon+PiT (N = 176) vs. PiT (N = 177) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	
Patientenberichtete Endpunkte (EPDS, PHQ-9) - Schnellere und häufigere Verbesserung der selbstberichteten PPD-Symptome unter Zuranolon					
EPDS-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,169 [1,018; 1,342], 0,0272	RR: 1,162 [1,017; 1,328], 0,0269	Gering	Gering
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,244 [0,9933; 1,5575], 0,0572		Nicht belegt	
PHQ-9-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,177 [1,025; 1,352], 0,0209	RR: 1,148 [1,001; 1,315], 0,0480	Gering	Gering
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,306 [1,0426; 1,6348], 0,0201		Gering	
Angstsymptomatik (HAM-A) – Schnellere und häufigere Reduktion begleitender Angstsymptome unter Zuranolon					
HAM-A-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,323 [1,129; 1,552], 0,0006	RR: 1,178 [1,014; 1,369], 0,0333	Beträchtlich	Gering
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,356 [1,0738; 1,7128], 0,0105		Gering	
Lebensqualität					
SF-36 und BIMF (nur in Studie ROBIN erhoben) - Häufigere Verbesserung körperlicher Schmerzen und sozialer Funktion unter Zuranolon					
SF-36 PCS-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,500 [0,718; 3,133], 0,2802	RR: 1,543 [0,659; 3,615], 0,0322	Nicht belegt	Nicht belegt
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,619 [0,7953; 3,2953], 0,1841		Nicht belegt	
SF-36 MCS-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,058 [0,835; 1,341], 0,6393	RR: 1,223 [0,995; 1,502], 0,0555	Nicht belegt	Nicht belegt
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,051 [0,7375; 1,4967], 0,7845		Nicht belegt	

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

Endpunkt	Art der Analyse	Meta-Analyse Zuranolon+PiT (N = 176) vs. PiT (N = 177) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	
SF-36 “Körperliche Schmerzen”-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,204 [0,877; 1,652], 0,2513	RR: 1,461 [1,051; 2,032], 0,0243	Nicht belegt	Gering
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,229 [0,8214; 1,8390], 0,3159		Nicht belegt	
SF-36 “Soziale Funktionsfähigkeit”-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,149 [0,899; 1,470], 0,2671	RR: 1,218 [1,011; 1,467], 0,0378	Nicht belegt	Gering
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,102 [0,7751; 1,5675], 0,5879		Nicht belegt	
SF-36 “Psychisches Wohlbefinden”-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,149 [0,918; 1,439], 0,2253	RR: 1,240 [1,028; 1,497], 0,0249	Nicht belegt	Gering
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,022 [0,7245; 1,4427], 0,8999		Nicht belegt	
BIMF-Gesamtwert-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,616 [1,040; 2,513], 0,0330	RR: 1,223 [0,914; 1,636], 0,1753	Gering	Nicht belegt
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,040 [0,7028; 1,5387], 0,8449		Nicht belegt	
BIMF-“Kompetenz der Mutter”-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,142 [0,725; 1,800], 0,5668	RR: 1,373 [0,921; 2,046], 0,1194	Nicht belegt	Nicht belegt
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 0,986 [0,6289; 1,5444], 0,9492		Nicht belegt	
BIMF-“Bedürfnisse der Mutter”-Ansprechen	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,054 [0,747; 1,487], 0,7654	RR: 1,165 [0,905; 1,501], 0,2364	Nicht belegt	Nicht belegt
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 0,912 [0,6241; 1,3316], 0,6322		Nicht belegt	

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

Endpunkt	Art der Analyse	Meta-Analyse Zuranolon+PiT (N = 176) vs. PiT (N = 177) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	
Relevante Ergebnisse von Kliniker*innen bewertet bezüglich Schweregrad (CGI-S) der PPD und Verbesserung des Zustands (CGI-I)					
CGI-S-Ansprechen [1]	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,348 [1,113; 1,633], 0,0023	RR: 1,271 [1,073; 1,505], 0,0054	Beträchtlich	Gering
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,688 [1,3209; 2,1562], < 0,0001		Beträchtlich	
CGI-I-Ansprechen [1]	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 1,393 [1,151; 1,686], 0,0007	RR: 1,181 [0,992; 1,406], 0,0615	Beträchtlich	Nicht belegt
	Zeit bis zum Ansprechen	HR: 1,660 [1,3042; 2,1135], < 0,0001		Beträchtlich	
Sicherheit [2]					
C-SSRS (Frage 1 – 10)	Anteil der Studienteilnehmerinnen mit Ansprechen	RR: 0,95 [0,388; 2,339], 0,9157	RR: 0,43 [0,135; 1,367], 0,1525	Nicht belegt	
UE		RR: 1,21 [1,009; 1,449], 0,0396		Ergänzend dargestellt	
SOC Erkrankungen des Nervensystems		RR: 1,66 [1,230; 2,248], 0,0010		Geringerer	
PT Somnolenz		RR: 2,84 [1,569; 5,142], 0,0006		Geringerer Transient zu Beginn der Behandlung (vorwiegend Tag 1-2)	
PT Sedierung		RR: 14,57 [1,946; 109,126], 0,0091		Geringerer Transient zu Beginn der Behandlung (vorwiegend Tag 1-2)	
Schwere UE		RR: 1,46 [0,419; 5,074], 0,5540		Nicht belegt	
SUE		RR: 2,91 [0,306; 27,748], 0,3521		Nicht belegt	
Therapieabbruch aufgrund von UE		RR: 2,43 [0,478; 12,351], 0,2848		Nicht belegt	

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

Endpunkt	Art der Analyse	Meta-Analyse Zuranolon+PiT (N = 176) vs. PiT (N = 177) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
[1] Das CGI-S-Ansprechen war definiert als Reduktion von $\geq 1,05$ Punkte (15 % der Skalenspannweite 0 – 7) von Baseline. Das CGI-I-Ansprechen war definiert als Antwort „stark verbessert“ und „sehr stark verbessert“ der 7 möglichen Antworten. Alle Analysen zu CGI-Endpunkten befinden sich in Anhang 4-G. [2] Die Sicherheitsanalysen wurden für die Sicherheits-Population durchgeführt: Zuranolon+PiT (N = 176) und PiT (N = 171). Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Mortalität

Die Mortalität wird in den Studien durch die Anzahl der während des Studienzeitraums aufgetretenen Todesfälle erfasst. Eine metaanalytische Zusammenfassung ergab sich nicht, da in beiden Studien keine Todesfälle auftraten.

Morbidität

Der primäre Endpunkt beider Studien war die Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)-17 am Tag 15 (Ende der Kurzzeitbehandlung). Die Ergebnisse für die HAMD-17 zeigen, dass die Kombination von Zuranolon mit PiT im Vergleich zu PiT allein statistisch signifikante Verbesserungen bei der Ansprechrage erzielte. Das Ansprechen war *a priori* definiert als Reduktion von $\geq 50\%$ gegenüber dem Gesamtwert zur Baseline. Zum Ende der 14-tägigen Kurzzeitbehandlung mit Zuranolon betrug das Relative Risiko (RR) 1,507 mit einem p-Wert von 0,0002 und einem 95 %-Konfidenzintervall (KI) von [1,219; 1,863], was auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen hinweist. Zusätzlich zeigen die Analysen zur Zeit bis zum HAMD-17-Ansprechen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Zuranolon und PiT. Patientinnen unter Zuranolon sprachen deutlich schneller an (Median 8 vs. 20 Tage), was einer signifikant erhöhten Rate des Ansprechens über die Zeit um 85,4 % entspricht (HR = 1,854 [1,4372; 2,3920], $p < 0,0001$). Dieser Effekt entspricht einem schnellen Ansprechen in **erheblichem** Ausmaß und blieb bis zum Ende der Beobachtung an Tag 45 bestehen.

Das Ansprechen auf der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) war auch *a priori* definiert als Reduktion von $\geq 50\%$ gegenüber dem Gesamtwert zu Baseline. Im Zuranolon+PiT-Arm sprachen statistisch signifikant mehr Patientinnen an als im Vergleichsarm. Zum Ende der Behandlung lag die Wahrscheinlichkeit, eine relevante Verbesserung, also ein Ansprechen auf der MADRS zu erreichen bei der Behandlung mit Zuranolon in Kombination mit PiT um 52,8 % höher als im Vergleichsarm (RR: 1,528 [1,233; 1,894], $p = 0,0001$). Dies gilt als **beträchtlicher** Zusatznutzen. Auch hier wurde ein Ansprechen statistisch signifikant – um 49,7 % (8,5 vs. 17 Tage im Median) – schneller im Zuranolon+PiT-Arm als im Vergleichsarm erreicht (HR: 1,497 [1,1630; 1,9258], $p = 0,0017$), was einem ebenfalls **beträchtlichen** Zusatznutzen entspricht. Diese schnell eintretende, deutlich überlegene Wirksamkeit von Zuranolon+PiT gegenüber der Vergleichstherapie wird durch den anhaltenden, statistisch signifikanten Effekt untermauert, der bis zum Abschluss der Beobachtungsphase an Tag 45 nachweisbar ist.

Auf den Instrumenten HAMD-17 und MADRS wurde nicht nur das Ansprechen, sondern auch die Remission analysiert. Übereinstimmend zeigten beide Instrumente zum Ende der Behandlung einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Zuranolon+PiT-Behandlung. Zum Ende der Behandlung lag die Wahrscheinlichkeit, eine Remission nach HAMD-17 bzw. MADRS zu erreichen bei der Behandlung mit Zuranolon in Kombination mit PiT um 77,3 % bzw. 69 % höher als im Vergleichsarm (RR: 1,773 [1,222; 2,574], $p = 0,0026$ bzw. RR: 1,690 [1,258; 2,271], $p = 0,0005$). Die Dauer bis zur Remission unterschied sich dabei auch statistisch signifikant und wurde im Zuranolon+PiT-Arm schneller erreicht (HAMD-17 um 75,3 %, 29 vs. 50 Tage; MADRS um 68,3 %, 16 vs. 56 Tage), als im Vergleichsarm (HR: 1,753 [1,2818; 2,3962], $p = 0,0004$ bzw. HR: 1,683 [1,2676; 2,2350], $p = 0,0003$). Mit einer statistisch

signifikanten Überlegenheit gegenüber dem Vergleichsarm bezüglich der Remission und dem schnellen Einsetzen dieser – beides mit dem Ausmaß **beträchtlich** – lindert Zuranolon die Symptome der PPD gemessen mittels HAMD-17 und MADRS und ermöglicht Patientinnen schnell eine Remission zu erreichen. Die statistisch signifikante Überlegenheit der Zuranolon+PiT-Behandlung blieb bis zum Ende der Beobachtung mit einem **beträchtlichen** bzw. **geringen** Ausmaß für die Remission im HAMD-17 bzw. MADRS erhalten.

Für das Ansprechen bei der Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) zeigte sich zu Behandlungsende (RR: 1,169 [1,018; 1,342], $p = 0,0272$) sowie zum Ende der Beobachtung (RR: 1,162 [1,017; 1,328], $p = 0,0269$) ein statistisch signifikanter Vorteil der Zuranolon+PiT-Behandlung gegenüber dem Vergleichsarm. Dies entspricht einem Zusatznutzen in **geringem** Ausmaß. Die Zeit bis zum EPDS-Ansprechen zeigte für beide Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Beim Patient Health Questionnaire (PHQ)-9-Ansprechen zeigte sich zu Behandlungsende ein statistisch signifikanter Vorteil der Zuranolon+PiT-Behandlung gegenüber dem Vergleichsarm (RR: 1,177 [1,025; 1,352], $p = 0,0209$). Die Nachhaltigkeit der Verbesserung und Überlegenheit gegenüber dem Vergleichsarm zeigte sich auch zum Ende der Beobachtung (RR: 1,148 [1,001; 1,315], $p = 0,0480$). Das Ansprechen wurde statistisch signifikant – um 30,6 % (5 vs. 7 Tage zum 25. Perzentil) – schneller im Zuranolon+PiT-Arm als im Vergleichsarm erreicht (HR: 1,306 [1,0426; 1,6348], $p = 0,0201$). Dies entspricht einem Zusatznutzen in **geringem** Ausmaß.

Zu den typischen Symptomen einer PPD gehören Angststörungen, insbesondere Panikattacken und übersteigerte Sorgen um das Wohl des Kindes bzw. für das Wohl des Kindes nicht ausreichend sorgen zu können, was über die Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) als weiterer Morbiditätsendpunkt abgebildet wird. Im Zuranolon+PiT-Arm sprachen statistisch signifikant mehr Patientinnen an als im Vergleichsarm. Zum Ende der Behandlung lag die Wahrscheinlichkeit, eine relevante Verbesserung bezüglich der Angstsymptomatik zu erreichen bei der Behandlung mit Zuranolon in Kombination mit PiT um 32,3 % höher als im Vergleichsarm (RR: 1,323 [1,129; 1,552], $p = 0,0006$). Dies entspricht einem **beträchtlichen** Zusatznutzen. Auch hier wurde ein Ansprechen statistisch signifikant – um 35,6 % (3 vs. 4 Tage zum 25. Perzentil) – schneller im Zuranolon+PiT-Arm als im Vergleichsarm erreicht (HR: 1,356 [1,0738; 1,7128], $p = 0,0105$). Diese schnell eintretende, deutlich überlegene Wirksamkeit von Zuranolon gegenüber der Vergleichstherapie wird bis zum Ende der Beobachtungsphase beibehalten (RR: 1,178 [1,014; 1,369], $p = 0,0333$) und entspricht einem **geringen** Zusatznutzen.

Relevante Ergebnisse von Kliniker*innen bewertet

Zum Gesamtbild in Bezug auf Schweregrad der PPD bzw. Veränderung des Zustands der Patientin kann die Einschätzung von Kliniker*innen mittels Clinical Global Impression-Skalen (CGI) einen wertvollen Beitrag leisten. Die zuvor dargestellten Endpunkte werden hierdurch nicht nur ergänzt, sondern in ihrer Robustheit unterstützt.

Der Gesundheitszustand gemessen mittels CGI-S (CGI-Severity) verbessert sich im Zuranolon+PiT-Arm statistisch signifikant bei mehr Patientinnen als im Vergleichsarm. Zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ende der Behandlung haben Patientinnen unter Zuranolon eine 34,8 % höhere Wahrscheinlichkeit eine klinisch relevante Verbesserung zu erreichen als unter der Vergleichstherapie (RR: 1,348 [1,113; 1,633], $p = 0,0023$). Diese Verbesserung wird auch statistisch signifikant schneller erreicht (HR: 1,688 [1,3209; 2,1562], $p < 0,0001$). Dies entspricht einem **beträchtlichen** Effekt.

Im CGI-I (CGI-Improvement) zeigte sich ebenfalls für statistisch signifikant mehr Patientinnen eine Verbesserung im Zuranolon+PiT-Arm als im Vergleichsarm. Zum Ende der Behandlung haben Patientinnen unter Zuranolon eine ca. 40 % höhere Wahrscheinlichkeit die Verbesserung zu erreichen als unter der Vergleichstherapie (RR: 1,393 [1,151; 1,686], $p = 0,0007$). Diese Verbesserung wird auch statistisch signifikant schneller erreicht (HR: 1,660 [1,3042; 2,1135], $< 0,0001$). Hieraus kann in Übereinstimmung mit den Ergebnissen des CGI-S ein **beträchtlicher** Effekt abgeleitet werden.

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist auch nachhaltig und wurde zum Ende der Beobachtung in beiden CGI-Endpunkten bestätigt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wird durch den Short Form (SF)-36 und den Barkin Index of Maternal Functioning (BIMF) erfasst. Beide Instrumente wurden nur in der Studie ROBIN erhoben, daher können hier nur die Ergebnisse auf Ebene einer RCT dargestellt werden.

Statistisch signifikant positive Effekte auf die Lebensqualität zeigten sich bei drei der acht Subskalen des SF-36. Es konnte am Ende der Beobachtung für „Körperliche Schmerzen“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zuranolon+PiT gegenüber der Vergleichstherapie beobachtet werden (RR: 1,461 [1,051; 2,032], $p = 0,0243$). Ähnlich positive Effekte waren auch auf den Subskalen „Soziale Funktionsfähigkeit“ (RR: 1,218 [1,011; 1,467], $p = 0,0378$) und „Psychisches Wohlbefinden“ (RR: 1,240 [1,028; 1,497], $p = 0,0249$) zu sehen. Für den Gesamtwert des BIMF wurden bereits zum Ende der Zuranolon-Behandlung statistisch signifikant mehr Patientinnen mit Ansprechen im Zuranolon+PiT-Arm beobachtet als im Vergleichsarm (RR: 1,616 [1,040; 2,513], $p = 0,0330$). Den statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Zuranolon stehen keine gegenteiligen Effekte auf irgendeiner Skala des SF-36 oder BIMF entgegen. Zusammenfassend kann für die Lebensqualität ein Zusatznutzen in **geringem** Ausmaß entnommen werden.

Sicherheit

Erfassung von Suizidalität mittels C-SSRS

In den Studien ROBIN und SKYLARK wurden suizidale Gedanken bei wenigen Patientinnen beobachtet. Aufgrund der insgesamt sehr geringen Ereigniszahlen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse

Im Zuranolon+PiT-Arm trat bei 63,6 % der Patientinnen mindestens ein UE auf, während im Vergleichsarm bei 52,6 % der Patientinnen mindestens ein UE beobachtet wurde. Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ wurden statistisch signifikant häufiger UE im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zuranolon+PiT-Arm festgestellt als im Vergleichsarm (RR: 1,66 [1,230; 2,248], $p = 0,0010$). Nebenwirkungen aus dieser SOC sind für Zuranolon bekannt und werden auch in der Fachinformation genannt. Die PTs „Somnolenz“ und „Sedierung“ traten im Zuranolon+PiT-Arm signifikant häufiger auf (RR: 2,84 [1,569; 5,142], $p = 0,0006$ bzw. RR: 14,57 [1,946; 109,126], $p = 0,0091$). Die Ereignisse waren mild bis moderat und gehören zu den bekannten, in der Fachinformation genannten, sehr häufigen Nebenwirkungen, die vorwiegend in den ersten 1-2 Tagen auftreten.

Hinsichtlich des Auftretens schwerer UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von SUE zwischen den Gruppen. Diese Ereignisse waren insgesamt selten.

Die Therapieabbrüche aufgrund von UE waren nicht signifikant unterschiedlich und insgesamt selten mit 2,8 % im Zuranolon+PiT-Arm und 1,2 % im Vergleichsarm.

Insgesamt zeigte Zuranolon in der Indikation PPD ein gut verträgliches Sicherheitsprofil. Die Mehrheit der UE war von leichter bis moderater Schwere. Häufig berichtete UE betrafen das zentrale Nervensystem, darunter Somnolenz und Sedierung, die transient zum Beginn der Behandlung beobachtet wurden.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	a) Patientinnen mit leichter PPD nach der Geburt	nein
A	b) Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer PPD nach der Geburt	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die PPD ist eine akute, ernsthafte Erkrankung, deren depressive Symptomatik nicht nur die betroffene Mutter und die Entwicklung des Säuglings erheblich beeinträchtigt, sondern auch die gesamte familiäre Dynamik, inklusive Partner*innen und Geschwisterkinder, mit kurz- und langfristigen Konsequenzen belastet.

Bei mittelschweren bis schweren Formen der PPD sind die Symptome wie anhaltende Traurigkeit, häufiges Weinen, deutliche Ängstlichkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsschwierigkeiten und möglicherweise Appetitveränderungen oft so ausgeprägt, dass sie die alltäglichen Funktionen der Mutter erheblich einschränken. Das Leben der Betroffenen mit mittelschwerer bis schwerer PPD kann akut durch Selbstmordgedanken oder gar Selbstmordversuche bedroht sein. Symptome der Mutter schränken die Fähigkeit, sich um sich selbst und den Säugling zu kümmern deutlich ein und erfordern eine engmaschige Beobachtung und eine angemessene Behandlung. Die Auswirkungen auf die Mutter-Kind-Interaktion können zudem langfristige Folgen für die Entwicklung des Säuglings haben, einschließlich emotionaler und kognitiver Beeinträchtigungen. Endpunkte, die die Symptome der Mutter bewerten, sind somit nicht nur für die Mutter selbst von Bedeutung, sondern auch für die langfristige Gesundheit des Säuglings. Darüber hinaus können die depressiven Symptome der Mutter negative Konsequenzen im gesamten familiären Umfeld nach sich ziehen, einschließlich eines erhöhten Depressionsrisikos für den Partner oder die Partnerin sowie emotionaler und sozialer Entwicklungsstörungen bei Geschwisterkindern. Daher ist es unerlässlich, alle Endpunkte in diesem Kontext als schwerwiegend zu betrachten, um die umfassenden Auswirkungen der Erkrankung auf die gesamte Familie zu erkennen und zu adressieren.

Alle Ergebnisse für Teilpopulation b) Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer PPD bestätigen: Zuranolon zeigt eine schnelle und anhaltende Wirksamkeit. Diese schnelle Wirkung ist besonders wertvoll, da eine PPD nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigt, sondern auch schwerwiegende Folgen für die Familie haben kann, einschließlich eines erhöhten Risikos für Suizid, einer gestörten Mutter-Kind-Bindung und kindlicher Mangelernährung im ersten Lebensjahr. Im Vergleich zu herkömmlichen Antidepressiva, die oft Wochen bis Monate benötigen, um eine Wirkung zu zeigen, bietet Zuranolon durch seinen raschen Wirkungseintritt eine dringend benötigte Entlastung in einer kritischen Phase. Dies beschleunigt nicht nur die Genesung, sondern mindert auch die langfristigen sozialen und gesundheitlichen Folgen einer PPD. Bereits nach der zweiten täglichen Dosis geht es den Patientinnen deutlich besser, was die HAM-D-17-, EPDS- und HAM-A-Ergebnisse an Tag 3 mit einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber dem Vergleichsarm zeigen (siehe Tabelle 1-7).

Die Ergebnisse zum Ende der Behandlung sowie auch zum Ende der Beobachtung aus der Meta-Analyse belegen signifikante Verbesserungen.

Schnelle Wirkung mit beträchtlichem Zusatznutzen für Patientinnen und Familien

Unter Zuranolon+PiT zeigen die Patientinnen eine besonders schnelle und statistisch signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik, insbesondere durch hohe Ansprech- und Remissionsraten bei HAMD-17 und MADRS. Diese schnelle Wirkung ist entscheidend für die Patientin selbst sowie auch für die Mutter-Kind-Beziehung, die unter den Folgen der Erkrankung massiv beeinträchtigt sein können. Insgesamt stellt die frühzeitige Verbesserung der Symptome einen zentralen Vorteil in **beträchtlichem** Ausmaß dar.

Morbidität: beträchtlicher Zusatznutzen

Signifikant mehr Patientinnen unter Zuranolon erreichten eine 50%-ige Verbesserung der Depressionssymptome (HAMD-17, MADRS), bewertet als „**beträchtlicher Zusatznutzen**“. Die TTE-Analyse für HAMD-17 zeigt einen schnellen Wirkeintritt von **erheblichem** Ausmaß. Die Überlegenheit gegenüber der Vergleichstherapie bleibt bis zum Ende der Beobachtung erhalten. Langfristige Daten und Real-World-Analysen stützen die Stabilität der Remission über den Studienzeitraum hinaus. Auch EPDS, PHQ-9 und HAM-A zeigen einen deutlichen Zusatznutzen, der bis zum Ende der Behandlung sichtbar bleibt.

Folglich ergibt sich für Zuranolon in der Endpunktkategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Einschätzung von Kliniker*innen: Schnelle Abnahme der Symptome und der Krankheitsschwere

Die CGI-Daten liefern eine klinische Einschätzung der Reduktion des Schweregrads der PPD. Die klinische Einschätzung, wie sie durch Skalen wie CGI-I und CGI-S erfolgt, ermöglicht es, eine objektive Verbesserung der Patientin im Kontext der klinischen Praxis zu bewerten. Diese Einschätzungen sind oft entscheidend für die Therapieanpassung und das Management der Erkrankung. Die Ergebnisse zeigen statistisch signifikante Überlegenheit von Zuranolon und ergänzen die patientenberichteten Endpunkte und die Ergebnisse der Meta-Analyse, insbesondere in Bezug auf die schnell einsetzende Symptomlinderung und die Reduktion des Schweregrads der Erkrankung.

Lebensqualität: geringer Zusatznutzen

Zusätzlich zur Morbidität zeigte sich der Zusatznutzen auch für die Lebensqualität. Patientinnen berichten statistisch signifikant häufiger Verbesserungen in den SF-36-Subskalen „körperlicher Schmerz“, „soziale Funktion“ und „mentale Gesundheit“. Dies wird als **geringer Zusatznutzen** eingestuft.

Sicherheit: transiente milde bis moderate Nebenwirkungen mit rascher Abnahme

Das Sicherheitsprofil von Zuranolon ist insgesamt gut. Schwere oder schwerwiegende UE sind insgesamt sehr selten. Die im Vergleich zum Kontrollarm häufiger auftretenden UE, wie Somnolenz und Sedierung waren mild bis moderat und traten vorwiegend lediglich in den ersten 1 – 2 Tagen auf und nahmen dann ab. Diese Ereignisse sind gut behandelbar, bzw. werden gut toleriert, was durch die niedrige Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von UE bestätigt wird.

Zusammenfassung

Insgesamt belegen die vorgelegten Daten in Form der Meta-Analyse als höchster Evidenzstufe Ia und der Einzelstudien, dass durch die Anwendung von Zuranolon nicht nur die Symptome der PPD signifikant gelindert werden, sondern auch ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Mütter und zur Förderung einer gesunden Bindung zwischen Mutter und Säugling geleistet wird. Die vorgelegten Daten unterstreichen die schnelle und über die gesamte Studie anhaltende Wirksamkeit einer Zuranolon+PiT-Behandlung bei der mittelschweren bis schweren PPD und resultieren in einem **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die postpartale Depression (PPD) oder auch peripartale Depression, beschreibt eine Depression mit Symptombeginn im Zeitraum um die Geburt einschließlich der Schwangerschaft. Dabei wird die Beschreibung postpartal häufig in der wissenschaftlichen Literatur oder dem medizinischen Sprachgebrauch verwendet, wobei der Begriff aber immer häufiger von „peripartal“ im Zusammenhang mit der Depression abgelöst wird. Die PPD gehört zur Gruppe der zyklusassoziierten depressiven Störungen und entwickelt sich bei 10 – 15 % der Frauen vermutlich aufgrund von drastischen Hormonumstellungen während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Die Diagnose der PPD kann anhand der Kriterien der ICD-10 (International Classification of Diseases) oder des DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) gestellt werden. Laut Fachgesellschaften wie dem ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) erstreckt sich das diagnostische Zeitfenster auf bis zu 12 Monate *post partum*. In der Diagnosestellung, Symptomschwere und Behandlung ist die PPD klar vom Baby Blues, den die große Mehrheit (50 – 85 %) der Gebärenden erleben, abzugrenzen. Der Baby Blues zeichnet sich durch milde Symptome aus, die sich nicht auf die täglichen Aktivitäten auswirken und klingt in der Regel innerhalb weniger Tage ab. Im Gegensatz dazu kann die PPD über Monate bestehen, ist durch schwerwiegende Symptome gekennzeichnet und führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung des täglichen Lebens.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die klinische Präsentation der PPD ist durch eine Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet, darunter depressive Stimmung, Anhedonie, Schlafstörungen, Energieverlust und Suizidgedanken. Zusätzlich treten spezifische Ängste und Schuldgefühle auf, keine gute Mutter zu sein, die in Zusammenhang mit den bereits genannten Symptomen die Mutter-Kind-Beziehung und schließlich die Entwicklung des Kindes erheblich beeinträchtigen können. Besonders schwerwiegende Fälle der PPD sind mit einem erhöhten Risiko für Suizid und Infantizid verbunden, was die Dringlichkeit einer frühzeitigen und effektiven Behandlung unterstreicht. Bleibt die Behandlung unzureichend können die Symptome, insbesondere bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer PPD, chronifizieren. Die Bestimmung des Schweregrads der PPD erfolgt durch klinische Interviews und psychometrische Tests, wobei die Intensität, Dauer der Symptome und deren Auswirkungen auf das Alltagsleben der Patientin berücksichtigt werden. Diese Einteilung in leichte, mittelschwere und schwere Formen der PPD beeinflusst maßgeblich die Wahl der therapeutischen Interventionen. Um negative Folgen für die vulnerable Mutter und ihren Säugling so gering wie möglich zu halten und eine Chronifizierung der Depression zu vermeiden, ist eine schnelle Linderung der Symptome durch gezielte Behandlung entscheidend.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die PPD ist eine ernsthafte, akute und zeitkritische psychische Erkrankung, die in eine Phase besonderer biologischer, psychischer und sozialer Vulnerabilität der Mutter fällt. Sie beeinträchtigt nicht nur die psychische Gesundheit der Betroffenen, sondern kann auch die Mutter-Kind-Interaktion sowie die frühkindliche Entwicklung nachhaltig negativ beeinflussen. Eine erfolgreiche Therapie sollte daher nicht nur die Symptome der Mutter rasch lindern und eine vollständige Remission adressieren, sondern auch eine stabile Zukunft für die Familie schaffen. Der Akuitätsgrad der PPD ist hoch, da sie zentrale Funktionsbereiche wie Schlaf, Angstregulation, Alltagsstrukturierung, Selbstfürsorge, partnerschaftliche Interaktion sowie die Fähigkeit beeinträchtigt, den unmittelbaren Anforderungen der frühen Mutterschaft gerecht zu werden.

Patientinnen mit leichter PPD profitieren häufig von unterstützenden Maßnahmen wie körperlicher Aktivität oder angepasster Ernährung. Aufgrund der hohen Krankheitslast und der funktionellen Beeinträchtigung ist bei mittelschweren bis schweren Formen in der Regel eine pharmakologische Intervention erforderlich. Bislang waren in Deutschland keine spezifischen Medikamente für die Behandlung der PPD zugelassen. SSRIs sind zwar etablierte Standardtherapeutika in der Depressionsbehandlung, bei der PPD jedoch insbesondere dann limitiert, wenn eine rasche klinische Besserung erforderlich ist. Der verzögerte Wirkeintritt über mehrere Wochen sowie ein möglicher Bedarf an Dosisanpassungen, Wirkstoffwechseln oder Kombinationstherapien gehen mit einem langfristig angelegten, engmaschigen Monitoring von Wirksamkeit und Nebenwirkungen einher. Diese Charakteristika begrenzen die Eignung von SSRIs für eine akute Intervention im postpartalen Kontext.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor diesem Hintergrund bestand vor der Zulassung von Zuranolon ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf für eine schnell wirksame, gezielt auf die Pathophysiologie der PPD ausgerichtete Therapie. Zuranolon, ein synthetisches neuroaktives Steroid, wirkt als positiver allosterischer Modulator auf GABA_A-Rezeptoren und stellt einen neuartigen Ansatz dar, der depressive Symptome schnell und gezielt lindert. Damit stellt Zuranolon einen mechanistisch zielgerichteten Therapieansatz dar, der sich grundlegend von klassischen Antidepressiva unterscheidet. Eine frühe Symptomlinderung kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, einer Chronifizierung entgegenwirken und die mütterliche Funktionsfähigkeit wiederherstellen. Insbesondere bei schwer betroffenen Patientinnen kann eine frühzeitige klinische Besserung zudem dazu beitragen, suizidale Gedanken und das Suizidrisiko zu reduzieren.

Zuranolon wurde spezifisch für die PPD entwickelt und wird in Form einer 14-tägigen oralen Behandlung einmalig verabreicht und anschließend abgesetzt. Diese Anwendung stellt eine Akuttherapie dar und ist nicht als Erhaltungstherapie konzipiert. Es ist nicht als Erhaltungstherapie konzipiert, und es liegen keine Daten zur langfristigen Anwendung vor. Mit Zuranolon steht erstmals ein Arzneimittel mit Zulassung für PPD in Deutschland zur Verfügung. Es bietet ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil und schließt eine wesentliche therapeutische Versorgungslücke, indem es eine spezifische, rasch wirksame, zielgerichtete sowie zeitlich begrenzte Behandlungsoption für Patientinnen mit PPD darstellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a) Erwachsene Patientinnen nach der Geburt mit einer PPD mit leichter depressiver Symptomatik*	27 418 – 33 081
A	Teilpopulation b) Erwachsene Patientinnen nach der Geburt mit einer PPD mit mittel-schwerer bis schwerer depressiver Symptomatik	32 187 – 56 327
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *Für Patientinnen mit leichter depressiver Symptomatik ist gemäß Leitlinien keine pharmakologische Intervention angezeigt, sodass diese Patientinnen nicht von der Zielpopulation von Zuranolon umfasst sind.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation a)	Erwachsene Patientinnen nach der Geburt mit einer PPD mit leichter depressiver Symptomatik*	Nicht belegt	27 418 – 33 081
A	Teilpopulation b)	Erwachsene Patientinnen nach der Geburt mit einer PPD mit mittel-schwerer bis schwerer depressiver Symptomatik	Beträchtlich	32 187 – 56 327
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *Für Patientinnen mit leichter depressiver Symptomatik ist gemäß Leitlinien keine pharmakologische Intervention angezeigt, sodass diese Patientinnen nicht von der Zielpopulation von Zuranolon umfasst sind.				

Wendet man die aus einer Versorgungsanalyse in Deutschland ermittelte Behandlungsprävalenz von 17,77 % auf die Gesamtheit der Mütter mit PPD in der GKV an, so erhält man 10 592 – 15 888 Patientinnen mit einer PPD in Deutschland, die für eine Behandlung mit Zuranolon in Frage kommen.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a)	16.892,38 €
A	Teilpopulation b)	16.892,38 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen mit PPD und leichter depressiver Symptomatik				
A	Teilpopulation a)	BSC	Patientinnen mit PPD mit leichter depressiver Symptomatik	patientenindividuell

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen mit PPD und mittelschwerer bis schwerer depressiver Symptomatik				
A	Teilpopulation b)	BSC	Patientinnen mit PPD mit mittelschwerer bis schwerer depressiver Symptomatik	patientenindividuell
A	Teilpopulation b)	SSRI	Patientinnen mit PPD mit mittelschwerer bis schwerer depressiver Symptomatik	58,47 € – 242,68 € (Fluvoxamin – Fluoxetin)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die in der Tabelle dargestellten Kosten stellen eine Spanne dar. Die detaillierten Kosten sind in Modul 3 ausgeführt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation entnommen.

ZurzuvaTM wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von PPD nach der Entbindung.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg Zuranolon (zwei 25 mg-Kapseln) und wird einmal täglich oral über 14 Tage als einmaliger Behandlungszyklus eingenommen. Es liegen keine Daten zu einer weiteren Behandlung bei einem Rückfall oder unzureichendem Ansprechen auf Zuranolon vor.

Die Dosis kann auf 40 mg (zwei 20 mg-Kapseln) reduziert werden, die 14 Tage lang einmal täglich oral eingenommen wird, wenn die Patientin 50 mg nicht verträgt. Falls erforderlich, kann die Dosis ohne Heruntertitrieren abgesetzt werden.

Zuranolon kann allein oder zusammen mit einer stabilen, begleitenden oralen Antidepressiva-Therapie angewendet werden.

Zuranolon muss abends eingenommen werden. Wenn eine Abenddosis vergessen wurde, muss die Patientin angewiesen werden, die nächste Dosis zur regulären Zeit am Abend des nächsten Tages einzunehmen. Die Patientin darf am selben Tag keine weiteren Kapseln einnehmen, um die vergessene Dosis nachzuholen. Die Patientin muss Zuranolon weiterhin einmal täglich einnehmen, bis der vollständige Behandlungszyklus (14 Tage) abgeschlossen ist.

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren beträgt die empfohlene Dosis während der 14-tägigen Behandlungsdauer 30 mg einmal täglich oral.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die empfohlene Dosis bei Patientinnen mit mäßiger (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 30 bis 59 ml/min) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, ohne Dialysepflicht) beträgt 30 mg einmal täglich oral während des 14-tägigen Behandlungszyklus.

Bei Patientinnen mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis 89 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die empfohlene Dosis bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) beträgt 30 mg einmal täglich oral während des 14-tägigen Behandlungszyklus. Bei Patientinnen mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZurzuvaTM bei postpubertären Mädchen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von ZurzuvaTM bei präpubertären Mädchen.

Art der Anwendung

ZurzuvaTM muss einmal täglich abends oral mit fetthaltigen Lebensmitteln als Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit eingenommen werden (z. B. fetthaltige Milchprodukte, Fleisch und öliger Fisch, Avocado, Hummus, Sojaprodukte, Nüsse, Erdnussbutter, Schokolade oder fetthaltige Ernährungsriegel oder -getränke).

ZurzuvaTM-Kapseln werden unzerkaut geschluckt.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Teilnahme an potenziell gefährlichen Aktivitäten

Zuranolon beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit aufgrund der dämpfenden Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS). Die Patientinnen müssen angewiesen werden, mindestens 12 Stunden nach Einnahme jeder Zuranolon-Dosis kein Fahrzeug zu führen oder andere potenziell gefährliche Tätigkeiten auszuüben. Die Patientinnen müssen darauf hingewiesen werden, dass sie möglicherweise nicht in der Lage sind, ihre eigene Fähigkeit zur Ausübung dieser Tätigkeiten zu beurteilen.

Dämpfende Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Zuranolon kann dämpfende Wirkungen auf das ZNS wie Somnolenz und Sedierung hervorrufen. Alkohol und andere ZNS-Depressiva können die dämpfende Wirkung auf das ZNS oder die Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit verstärken. Die Zuranolon-Dosis muss je nach Schwere der Nebenwirkung und der individuellen

Empfindlichkeit der Patientin gegenüber diesen Wirkungen reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Zuranolon mit CYP3A-Induktoren muss vermieden werden.

Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

Bei Zuranolon besteht ein Missbrauchspotenzial. In einer Studie zum Missbrauchspotenzial beim Menschen mit Gelegenheitskonsumenten von ZNS-Depressiva (N = 60) wies Zuranolon (30 mg, 60 mg und 90 mg) im Vergleich zu Alprazolam (1,5 mg und 3 mg) ein dosisabhängiges Missbrauchspotenzial auf, und zwar in Bezug auf die positiven subjektiven Messgrößen „drug liking“ (Attraktivität des Arzneimittels), „overall drug liking“ (Gesamtattraktivität des Arzneimittels), „take drug again“ (Bereitschaft, das Arzneimittel erneut einzunehmen), „high“ (Rausch) und „good drug effects“ (gute Wirkung des Arzneimittels).

Auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien hat Zuranolon ein geringes physisches Abhängigkeitspotenzial.

Vorsicht ist geboten bei Personen mit einer Vorgeschichte von Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Substanzen.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

ZNS-dämpfende Arzneimittel und Alkohol

Die gleichzeitige Verabreichung wiederholter Tagesdosen von 50 mg Zuranolon mit Alkohol oder Alprazolam führte zu einer verstärkten Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln (wie Opioiden, Benzodiazepinen, Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika, Gabapentinoiden und sedierenden Antidepressiva) unvermeidbar ist, muss eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Zuranolon

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Zuranolon hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert wird.

CYP3A-Induktoren

Die systemische Exposition (Fläche unter der Kurve bis unendlich [AUC_{inf}]) gegenüber Zuranolon ist in Gegenwart von Rifampicin (starker CYP3A-Induktor) um 85 % verringert. Die gleichzeitige Anwendung von Zuranolon mit einem CYP3A-Induktor verringert die Exposition gegenüber Zuranolon, was die Wirksamkeit von Zuranolon reduzieren kann. Die gleichzeitige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung von Zuranolon mit CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbitol, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Johanniskraut und Efavirenz) muss vermieden werden.

Starke CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Zuranolon mit einem starken CYP3A-Inhibitor erhöht die Exposition gegenüber Zuranolon. Die systemische Exposition (AUC_{inf}) gegenüber Zuranolon ist um 62 % erhöht, wenn es in Kombination mit Itraconazol verabreicht wird. Die Dosis von Zuranolon muss auf 30 mg reduziert werden, wenn es zusammen mit einem starken CYP3A-Inhibitor (z. B. Proteasehemmer, Azol-Antimykotika, einige Makrolide wie Clarithromycin oder Telithromycin) angewendet wird.

Grapefruihaltige Produkte sind CYP3A-Inhibitoren und müssen während der Einnahme von Zuranolon vermieden werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft***

Zuranolon ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Zuranolon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 7 Tage nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Patientinnen müssen auf die Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode hingewiesen werden.

Stillzeit

Daten aus einer klinischen Stillstudie deuten darauf hin, dass Zuranolon in geringen Mengen in der Muttermilch vorhanden ist. Die berechnete maximale relative Säuglingsdosis betrug < 1 %. Bei den meisten Probandinnen lagen die Konzentrationen von Zuranolon in der Muttermilch 6 Tage nach der letzten Dosis unter der Bestimmungsgrenze. Die Auswirkung von Zuranolon auf gestillte Neugeborene/Kinder ist nicht bekannt, und es liegen nur begrenzte Daten über die Auswirkung auf die Milchproduktion vor.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Zuranolon unterbrochen werden, es sei denn, der Nutzen des Stillens überwiegt nach Einschätzung des Arztes die möglichen Risiken für das Kind.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Zuranolon auf die Fertilität beim Menschen vor. Daten aus tierexperimentellen Studien mit männlichen und weiblichen Tieren zeigten bei klinisch relevanten Dosen keine Zuranolon-bezogenen Auswirkungen auf die Fertilität oder Reproduktionsfunktion.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zuranolon hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde berichtet, dass Zuranolon Somnolenz, Schwindelgefühl, Sedierung und Verwirrtheit verursacht. In zwei computergestützten Fahrsimulationsstudien wurden die Auswirkungen der Verabreichung von 30 mg und 50 mg Zuranolon vor dem Schlafengehen auf die Fahrleistung am nächsten Morgen, 9 Stunden nach der Verabreichung, untersucht. Die Verkehrstüchtigkeit gesunder Erwachsener war nach einmaliger und wiederholter nächtlicher Verabreichung dosisabhängig beeinträchtigt. Eine Expositions-Wirkungs-Modellierung der Daten zur Standardabweichung der Lateralen Position (SDLP) aus den beiden Fahrsimulationsstudien ergab, dass die mittlere placebokorrigierte SDLP 12 Stunden nach einer Einzeldosis und nach 7 abendlichen Dosen von Zuranolon unter den Schwellenwert fällt, der mit einer Blutalkoholkonzentration (BAK) von 0,05 ‰ assoziiert ist. Die Patientinnen müssen angewiesen werden, mindestens 12 Stunden nach Einnahme jeder Zuranolon-Dosis keine potenziell gefährlichen Tätigkeiten auszuüben, wie das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen. Die Patientinnen müssen darauf hingewiesen werden, dass sie möglicherweise nicht in der Lage sind, ihre eigene Fähigkeit zur Ausübung dieser Tätigkeiten zu beurteilen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Somnolenz (27,6 %), Schwindelgefühl (13,3 %) und Sedierung (11,2 %). Die schwerwiegende Nebenwirkung war Verwirrheitszustand (1,3 %). Der Anteil der mit Zuranolon behandelten Patientinnen, welche die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, betrug 2 %. Diese Nebenwirkungen waren Somnolenz (2 %) und Sedierung (1 %). Der Anteil der mit Zuranolon behandelten Patientinnen, bei denen aufgrund von Nebenwirkungen die Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden musste, betrug 14,3 %. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion oder einer Behandlungsunterbrechung führten, waren Somnolenz (8,2 %), Schwindelgefühl (6,1 %) und Sedierung (3,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-14 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien wurden definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten/Patientinnen mit PPD, die mit Zuranolon behandelt wurden

Systemorganklasse (SOC)	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Erinnerungsvermögen eingeschränkt	Häufig
	Verwirrheitszustand	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Sehr häufig
	Sedierung	Sehr häufig
	Tremor	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Somnolenz und Sedierung*

Bei 26,5 % der mit Zuranolon 50 mg behandelten Patientinnen trat Somnolenz und bei 11,2 % Sedierung auf. Alle Ereignisse wurden hinsichtlich der Schwere als leicht oder moderat eingestuft, wobei 69,7 % der Somnolenz- und 58,3 % der Sedierungsereignisse innerhalb der ersten 2 Tage der Behandlung auftraten.

Verwirrheitszustand

Ein Verwirrheitszustand wurde bei 1 Patientin berichtet, die Zuranolon 50 mg erhielt, und führte zu einer Dosisreduktion. Ein schwerer Verwirrheitszustand trat bei 1 Patientin auf, die 30 mg erhielt, und klang noch am selben Tag nach Unterbrechung der Behandlung ab, woraufhin die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen (siehe nachstehende Angaben).

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Überdosierung

Während der klinischen Studien vor der Markteinführung wurde ein Fall von absichtlicher Überdosierung mit Zuranolon gemeldet. Die Patientin nahm 330 mg (das 6,5-Fache der maximalen Dosierung, die für Menschen empfohlen wird) von Zuranolon ein und befand sich Berichten zufolge in einem veränderten Bewusstseinszustand. Das Ereignis klang am nächsten Tag nach der Behandlung mit intravenöser Flüssigkeit ab.

Eine Überdosierung mit Zuranolon kann zu übermäßigen ZNS-dämpfenden Wirkungen führen.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Zuranolon. Je nach klinischem Zustand des Patienten/der Patientin müssen geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.