

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Esketaminhydrochlorid (Spravato®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
1.8.1 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
1.8.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	53
1.8.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	53
1.8.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	56
1.8.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
1.8.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	61

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	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Nutzens	15
Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens	20
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	37
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-14: Empfohlene Dosierung von Spravato [®] für Erwachsene < 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression.....	41
Tabelle 1-15: Empfohlene Dosierung von Spravato [®] für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression.....	41
Tabelle 1-16: Empfohlene Dosierung von Spravato [®] für Erwachsene mit japanischer Abstammung	43
Tabelle 1-17: Nebenwirkungen mit Esketamin.....	50
Tabelle 1-18: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen	56

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BHS	Beck Hopelessness Scale
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity
CGI-SR-I	Clinical Global Impression of Suicide Risk Imminent
CGI-SR-LT	Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term
CGI-SS-R	Clinical Global Impression of Severity of Suicidality - Revised
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DBD	diastolischer Blutdruck
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions
ESK	Esketaminhydrochlorid
EU	Europäische Union
FoST	Frequency of Suicidal Thinking
GAD 7	Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Classification of Disease, 10. Revision
KI	Konfidenzintervall
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
mg	Milligramm
MwSt	Mehrwertsteuer
NYHA	New York Heart Association
PCB	Placebo
PHQ-9	Patient Health Questionnaire – 9 item
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
RMP	Risikomanagement-Plan
SBD	systolischer Blutdruck
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
SSRI	Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor
TMA	Therapie nach Maßgabe des Arztes
TRD	Therapieresistente Major Depression
UE	Unerwünschte Ereignisse
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
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 ggf. 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- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier 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:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

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 bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Esketaminhydrochlorid
Handelsname:	Spravato 28 mg Nasenspray, Lösung
ATC-Code:	N06AX27 Nervensystem – Psychoanaleptika – Antidepressiva – Andere Antidepressiva - Esketamin
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	28672
Pharmazentralnummer (PZN)	16583127
ICD-10-GM-Code	<ul style="list-style-type: none"> ▪ F32.1 Mittelgradige depressive Episode ▪ F32.2 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome ▪ F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen ▪ F33.1 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode ▪ F33.2 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome ▪ F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
Alpha-ID	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I111041 Depressive Störung als mittelgradige Episode ▪ I2839 Mittelgradige depressive Episode ▪ I84397 Mittelgradige reaktive Depression als Einzelepisode ▪ I2842 Agitierte Depression ▪ I84398 Agitierte Depression als Einzelepisode

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none">▪ I110411 Ängstlich agitierte Depression▪ I111065 Depressive Störung als schwere Episode ohne psychotische Symptome▪ I84891 Einzelne Episode einer majoren Depression ohne psychotische Symptome▪ I96837 Einzelne Episode einer menopausalen agitierten Depression▪ I84893 Einzelne Episode einer schweren reaktiven Depression ohne psychotische Symptome▪ I84892 Einzelne Episode einer vitalen Depression ohne psychotische Symptome▪ I99750 Einzelne schwere depressive Episode▪ I2841 Melancholia agitata▪ I2840 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome▪ I2843 Schwere reaktive Depression▪ I2847 Depressive Psychose▪ I84894 Einzelne Episode einer majoren Depression mit psychotischen Symptomen▪ I2846 Paranoide Depression▪ I84399 Psychogene depressive Psychose als Einzelepisode▪ I2845 Psychotische Depression als Einzelepisode▪ I97225 Psychotische depressive Reaktion▪ I96838 Psychotische menopausale Depression als Einzelepisode▪ I89635 Psychotische reaktive Depression▪ I2848 Reaktive depressive Psychose▪ I84342 Reaktive depressive Psychose als Einzelepisode▪ I2844 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen▪ I2862 Rezidivierende depressive Störung als mittelgradige Episode▪ I85284 Rezidivierende mittelgradige Episoden einer depressiven Reaktion▪ I85285 Rezidivierende mittelgradige Episoden einer psychogenen Depression▪ I85286 Rezidivierende mittelgradige Episoden einer reaktiven Depression▪ I24753 Depression bei manisch-depressiver
--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>Psychose</p> <ul style="list-style-type: none">▪ I24749 Depression bei manisch-depressiver Reaktion▪ I85287 Depressive Form einer manisch-depressiven Psychose ohne psychotische Symptome▪ I111470 Endogene Depression▪ I24750 Endogene Depression ohne psychotische Symptome▪ I24752 Endogene reaktive Depression ohne psychotische Symptome▪ I24751 Endoreaktive Depression ohne psychotische Symptome▪ I91672 Rezidivierende endogene Depression ohne psychotische Symptome▪ I85288 Rezidivierende majore Depression ohne psychotische Symptome▪ I84373 Rezidivierende vitale Depression ohne psychotische Symptome▪ I85289 Depressive Form einer manisch-depressiven Psychose mit psychotischen Symptomen▪ I84371 Endogene Depression mit psychotischen Symptomen▪ I96987 Rezidivierende depressive Psychose▪ I2863 Rezidivierende depressive Störung als schwere Episode mit psychotischen Symptomen▪ I91652 Rezidivierende Episoden einer psychotischen Depression▪ I85290 Rezidivierende schwere Episoden einer majoren Depression mit psychotischen Symptomen▪ I85291 Rezidivierende schwere Episoden einer psychogenen depressiven Psychose▪ I85292 Rezidivierende schwere Episoden einer psychotischen Depression▪ I85293 Rezidivierende schwere Episoden einer reaktiven depressiven Psychose
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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 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 (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Spravato, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Populationen.	Datum der Kommissionsentscheidung: 18. Dezember 2019 Datum der Benachrichtigung: 20. Dezember 2019	A
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. Siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Populationen.	Datum der Kommissionsentscheidung: 04.02.2021 Datum der Benachrichtigung: 05.02.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. SNRI: Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor, SSRI: Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor		

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 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. 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. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen 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	Therapieresistente Major Depression	Augmentation mit Lithium oder Augmentation mit Quetiapin retard oder Kombination mit einem zweiten AD oder Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.
B	Depressive Symptome, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes (TMA) unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Krisenintervention/Psychotherapie • medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischen Symptomen, Unruhe • Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation • elektrokonvulsiver Therapie.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Vorbemerkung

Zur besseren Lesbarkeit wird statt der korrekten chemischen Bezeichnung Esketaminhydrochlorid im gesamten Modul 1 der Trivialname Esketamin verwendet.

Anwendungsgebiet A

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur zVT und zeigt Daten für den Vergleich gegen den Wechsel der antidepressiven Monotherapie. In den für die Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien über die Induktionsphase können Studienteilnehmer von verschiedenen Behandlungsregimen (antidepressive Mono- oder Kombinationstherapien sowie Augmentationstherapien) auf eine antidepressive Monotherapie wechseln. Der Wechsel erfolgt dabei auf eine neue Substanz entweder der gleichen oder einer anderen Substanzklasse.

In einem indirekten Vergleich auf der Grundlage von Langzeitdaten wird ein Vergleich zwischen der Therapie mit Esketamin sowie einer Auswahl aus den vom G-BA genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorgenommen.

Anwendungsgebiet B

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und zeigt Daten für den Vergleich von intranasalem Esketamin im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (TMA + ESK) gegenüber Placebo im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (TMA + PCB).

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)

Anwendungsgebiet A

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen von Esketamin im Anwendungsgebiet A ergeben sich aus den randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten, multizentrischen Studien TRD3002 und TRD3005 sowie aus der Studie TRD3004 und der prospektiven TRD-Kohorte. Die Studie TRD3004 ist eine open-label, einarmige, multizentrische Studie und zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI. Die TRD-Kohorte ist eine multizentrische, nicht-interventionelle, prospektive Kohortenstudie, die u. a. die Wirksamkeit einer neu-initiierten Therapie gemäß derzeitigem Therapiestandard bei Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression untersucht.

Tabelle 1-7: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Nutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten		
ESK+SSRI/SNRI vs. PCB+SSRI/SNRI (Tag 28)		ESK+SSRI/SNRI vs. SOC (Woche 26)
TRD3002	TRD3005	TRD3004 vs. TRD-Kohorte
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Morbidität		
Remission – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission		
46,6% vs. 29,7% RR=1,55[1,11; 2,17], p = 0,0103	15,3% vs. 6,1% RR=2,07[0,68; 6,34], p = 0,2023	33,7% vs. 13,7% RR= 2,452 [1,920; 3,048]
Remission – Zeit bis zur Remission		
28 Tage vs. 30,13 Tage HR = 1,87 [1,24; 2,80] p = 0,0027	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
Ansprechen – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen		
61,2% vs. 48,6% RR = 1,25 [0,99; 1,57], p = 0,0565	Nicht signifikant.	41,5% vs. 16,4% RR = 2,528; [2,063,3,020]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten		
ESK+SSRI/SNRI vs. PCB+SSRI/SNRI (Tag 28)		ESK+SSRI/SNRI vs. SOC (Woche 26)
TRD3002	TRD3005	TRD3004 vs. TRD-Kohorte
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Ansprechen – Zeit bis zum Ansprechen		
21,92 Tage vs. 28,92 Tage HR = 1,66 [1,17; 2,36]; p = 0,0050	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
Ansprechen – Zeit bis zum anhaltenden Ansprechen		
NA vs. NA HR = 1,80 [1,16; 2,80]; p = 0,0083	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS		
LS-MW = -3,97 [-7,31; -0,64], p = 0,0199 Hedges' g = -0,32 [-0,59; -0,04]	LS-MW = -3,98 [-7,70; -0,25]; p = 0,0367 Hedges' g = 0,34 [-0,69; -0,02]	CFB Differenz: -4,26 [-5,67; -2,85] Hedges' g: -0,39 [-0,53; -0,26]
Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9 – Veränderung des PHQ-9 Gesamtscore		
LS-MW = -2,43 [-4,18; -0,69]; p = 0,0065 Hedges' g = -0,35 [-0,62; -0,07]	LS-MW = -2,78 [-5,08; -0,48]; p = 0,0183	Nicht zutreffend.
Patientenberichtete depressive Symptomatik gemäß PHQ-9– Verbesserung/Verschlechterung des PHQ-9 Gesamtscore		
<i>Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 4 Punkte</i> 14,91 vs. 14,91 Tage HR= 1,42 [1,05; 1,92] p = 0,0244 <i>Verbesserung des PHQ-9 um ≥ 6 Punkte</i> 14,91 vs. 16,13 Tage HR = 1,47 [1,07; 2,00] p = 0,0165	Nicht signifikant	Nicht zutreffend.
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Veränderung der EQ-5D-VAS		
LS-MW= 10,85 [5,21; 16,49]; p = 0,0002 Hedges' g: 0,48 [0,20; 0,76]	Nicht signifikant.	CFB Differenz: 6,45 [3,91; 8,98] Hedges' g: 0,33 [0,20; 0,46]
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Verbesserung/Verschlechterung der EQ-5D-VAS		
<i>Verschlechterung der EQ 5D VAS ≥ 10 Punkte</i> NA vs. NA HR= 0,46 [0,22; 0,94] p = 0,0328	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten		
ESK+SSRI/SNRI vs. PCB+SSRI/SNRI (Tag 28)		ESK+SSRI/SNRI vs. SOC (Woche 26)
TRD3002	TRD3005	TRD3004 vs. TRD-Kohorte
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Veränderung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore– Veränderung des SDS-Gesamtscores		
LS-MW= -3,96 [-6,28; -1,64]; p = 0,0009 Hedges' g= -0,47 [-0,77; -0,16]	LS-MW= -4,58 [-8,21; -0,94]; p = 0,0143 Hedges' g= -0,60 [-1,11; -0,08]	CFB Differenz: -4,31 [-5,24; -3,37] Hedges' g: -0,60 [-0,74; -0,47]
Veränderung der funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS Gesamtscore– Verbesserung/Verschlechterung des SDS-Gesamtscores		
Nicht signifikant.	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
Veränderung der Angstsymptomatik gemäß GAD 7 – Veränderung des GAD-7-Gesamtscores		
Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
Veränderung der Angstsymptomatik gemäß GAD 7 – Verbesserung/Verschlechterung des GAD-7-Gesamtscores		
Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
Veränderung des Schweregrades der depressiven Erkrankung gemäß CGI-S – Veränderung des CGI-S Gesamtscores		
ANCOVA Differenz= -0,450 [-0,771; -0,129], p = 0,0063 Hedges' g= -0,347 [-0,628; -0,066]	ANCOVA Differenz= -0,576 [-0,995; -0,158]; p = 0,0074 Hedges' g= -0,348 [-0,703; 0,007]	CFB Differenz: -0,50 [-0,68; -0,32] Hedges' g: -0,36 [-0,50; -0,24]
Sicherheit		
Jegliche Unerwünschte Ereignisse (ergänzend)		
85,2% vs. 60,6% RR= 1,41 [1,20; 1,66], p<0,0001	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse		
Nicht signifikant.	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch der intranasalen Studienmedikation führen		
Nicht signifikant.	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch der oralen Studienmedikation führen		
Nicht signifikant.	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten		
ESK+SSRI/SNRI vs. PCB+SSRI/SNRI (Tag 28)		ESK+SSRI/SNRI vs. SOC (Woche 26)
TRD3002	TRD3005	TRD3004 vs. TRD-Kohorte
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
<i>Vermutetes Missbrauchspotential</i> <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> 50,4% vs. 12,8% RR= 3,88 [2,35; 6,42]; p < 0,0001	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
<i>Erhöhter Blutdruck</i> <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> 10,4% vs. 0,9% RR= 11,74 [1,49; 92,27]; p=0,0193	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
<i>vorübergehender Schwindel und Vertigo</i> <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> 11,3% vs 0,9% RR= 6,21 [3,22; 11,95], p <0,0001	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
Spezifische Unerwünschte Ereignisse		
<i>PT Parästhesie</i> <i>Jegliche UE</i> 11,3% vs 0,9% RR= 12,39 [1,65; 93,20]; p = 0,0145	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
<i>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i> <i>Jegliche UE</i> 29,6% vs. 5,5% RR= 5,36 [2,29; 12,55]; p = 0,0001	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.
<i>SOC Augenerkrankungen</i> <i>Jegliche UE</i> 15,7% vs. 2,8% RR=5,75 [1,74; 18,98], p = 0,0041 <i>PT Sehen verschwommen</i> <i>Jegliche UE</i> 12,2% vs. 2,8% RR=4,46 [1,32; 15,10]; p = 0,0163	Nicht signifikant.	Nicht zutreffend.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten		
ESK+SSRI/SNRI vs. PCB+SSRI/SNRI (Tag 28)		ESK+SSRI/SNRI vs. SOC (Woche 26)
TRD3002	TRD3005	TRD3004 vs. TRD-Kohorte
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert
Abkürzungen: CGI-S: Clinical Global Impression of Severity, ESK: Esketamin, EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions, GAD 7: Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, PCB: Placebo, PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 item, PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>), SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TRD: Therapieresistente Major Depression, UE: Unerwünschte Ereignisse, vs.: versus		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet B

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Esketamin erfolgen auf Basis der Zulassungsstudien SUI3001 und SUI3002, welche als Zwillingsstudien aufgesetzt sind und gepoolt ausgewertet werden. Die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (TMA) gegenüber Placebo im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans (TMA) erfolgt auf der Basis der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Zusätzliche Evidenz wird in Form einer Metaanalyse der Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 präsentiert. Durch die Ergebnisse der Metaanalyse wird die Konsistenz und Robustheit der Daten der gepoolten Analyse, für die Behandlung mit Esketamin im Rahmen eines umfassenden klinischen Behandlungsplans, gezeigt.

Tabelle 1-8: Übersicht der Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001)
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1*, Tag 2)	Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25) ^a	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen			
Morbidity Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen			
Remission – Anteil der Studienteilnehmer mit Remission			
<u>Tag 1+4h</u> : 10,5% vs. 5,7% RR=2,02 [1,00; 4,06]; p=0,0497 <u>Tag 2</u> : 20,1% vs. 9,7% RR= 2,43 [1,45; 4,07]; p=0,0007	<u>Tag 4</u> : 23,6% vs. 14,5% RR=1,60 [1,07; 2,39]; p=0,0216	41,5% vs. 30,4% RR=1,36 [1,05; 1,77]; p=0,0202	RR=1,33 [1,04; 1,70]; p=0,0227
Remission – Zeit bis zur Remission			
Nicht zutreffend. ^b	Nicht zutreffend. ^b	14,9 vs. 21,9 Tage HR=1,34 [1,08; 1,67]; p=0,0072	HR=1,35 [1,10; 1,66]; p=0,0035

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001)
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1*, Tag 2)	Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25) ^a	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
Ansprechen – Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen			
<u>Tag 1+4h:</u> 25,8% vs. 14,5% RR=1,90 [1,27; 2,84]; p=0,0019 <u>Tag 2:</u> 34,1% vs. 25,1% RR= 1,40 [1,05; 1,85]; p=0,0205	Keine signifikanten Ergebnisse	59,0% vs. 46,3% RR=1,29 [1,07; 1,55]; p=0,0067	RR=1,26 [0,0995; 1,605]; p=0,0543
Ansprechen – Zeit bis zum Ansprechen			
Nicht zutreffend. ^b	Nicht zutreffend. ^b	4,8 vs. 7,9 Tage HR=1,24 [1,02; 1,52]; p=0,0319	HR=1,25 [1,04; 1,51]; p=0,0186
Veränderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS			
<u>Tag 1+4h:</u> LSMW: -12,55 vs.-9,17 LS-MW Differenz: -3,38 [-5,05; -1,71]; p<0,0001 SMD: -0,36 [-0,55; -0,18] <u>Tag 2:</u> LSMW: -15,80 vs.-12,21 LS-MW Differenz: -3,59 [-5,51; -1,67]; p=0,0003 SMD: -0,34 [-0,53; -0,15]	<u>Tag 4:</u> LSMW: -17,93 vs.-14,76 LS-MW Differenz: -3,17 [-5,20; -1,15]; p=0,0022 SMD: -0,29 [-0,48; -0,10] <u>Tag 8:</u> LSMW: -19,46 vs. -16,96 LS-MW Differenz: -2,50 [-4,59; -0,41]; p=0,0191 SMD: -0,23 [-0,42; -0,03] <u>Tag 11:</u> LSMW: -21,09 vs. -18,71 LS-MW Differenz: -2,38 [-4,47; -0,30]; p=0,0251 SMD: -0,22 [-0,42; -0,02]	LSMW: -26,68 vs.-21,61 LS-MW Differenz: -3,07 [-5,41; -0,73]; p=0,0102 SMD: -0,27 [-0,47; -0,06]	LS-MW Differenz: -3,76 [-5,96; -1,55]; p=0,0008 SMD: -0,32 [-0,52; -0,13]
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS – Veränderung der Hoffnungslosigkeit			
Nicht zutreffend. ^c	Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001)
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1*, Tag 2)	Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25) ^a	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
Hoffnungslosigkeit gemäß BHS – Verbesserung/Verschlechterung der Hoffnungslosigkeit, MCID ≥ 4			
Nicht zutreffend. ^b	Nicht zutreffend. ^b	Verbesserung 7,9 Tage vs. 14 Tage HR= 1,29 [1,03; 1,63]; p=0,0259	Verbesserung HR= 1,24 [1,00;1,54]; p=0,0466
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Veränderung der Schwere der Suizidalität			
Tag 1+4h: ANCOVA MW: -1,32 vs. -0,91 Differenz: -0,41 [-0,63; -0,18]; p=0,0004	Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Anteil der Patienten, die ein Ende der Suizidalität haben			
32,8% vs. 19,8% RR= 1,48 [1,10; 1,98]; p=0,0088	Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Schwere der Suizidalität gemäß CGI-SS-R – Zeit bis zum Ende der Suizidalität haben			
Nicht zutreffend. ^a	Nicht zutreffend. ^a	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Unmittelbares Suizidrisiko gemäß CGI-SR-I – Veränderung des unmittelbaren Suizidrisikos			
Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Langfristiges Suizidrisiko gemäß CGI-SR-LT – Veränderung des langfristigen Suizidrisikos			
Tag 2: ANCOVA MW: -0,88 vs. -0,69 Differenz: -0,19 [-0,37; 0,00]; p=0,0447	Tag 4: ANCOVA MW: -1,23 vs. -1,02 Differenz: -0,21 [-0,40; -0,01]; p=0,0372	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß FoST – Veränderung der Häufigkeit von Suizidgedanken			
Tag 1+4h: ANCOVA MW: -1,38 vs -0,96 Differenz: -0,42 [-0,64; -0,19]; p=0,0003	Tag 4: ANCOVA MW: -1,81 vs. -1,51 Differenz: -0,30 [-0,54; -0,06]; p=0,0140	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Patientenberichteten Häufigkeit von Suizidgedanken gemäß SIBAT Modul 5 Frage 3 - Veränderung			
Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001)
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1*, Tag 2)	Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25) ^a	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
Patientenberichtetes Suizidrisiko in naher Zukunft gemäß SIBAT Modul 5 Frage 4 – Veränderung			
Tag 1+4h: ANCOVA MW: -0,57 vs -0,39 Differenz: -0,19 [-0,34; -0,04]; p=0,0153	Tag 11: ANCOVA MW: -1,40 vs. -1,21 Differenz: -0,20 [-0,37; -0,03]; p=0,0231	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Veränderung der EQ-5D-VAS			
Tag 2: LSMW: 13,19 vs. 7,69 LS-MW Differenz: 5,50 [2,21; 8,79]; p=0,0011 SMD: 0,30 [0,11; 0,49]	Tag 11: LSMW: 19,45 vs. 15,55 LS-MW Differenz: 3,89 [-0,04; 7,83]; p=0,0522 SMD: 0,19 [-0,01; 0,38]	LSMW: 23,45 vs. 18,60 LS-MW Differenz: 4,85 [0,59; 9,11]; p=0,0256 SMD: 0,22 [0,02; 0,42]	Nicht zutreffend. ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 7, MCID ≥ 10, MCID ≥ 15			
Nicht zutreffend. ^b	Nicht zutreffend. ^b	Verbesserung; MCID ≥ 15 59,0% vs. 48,5% HR= 1,44 [1,12; 1,85]; p=0,0049	Nicht zutreffend. ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Zusatznutzen nicht belegt			
QLDS – Veränderungen der krankheitsbezogenen Lebensqualität			
Tag 2: LSMW: -6,79 vs. -4,90 LS-MW Differenz: -1,89 [-3,51; -0,27]; p=0,0221 SMD: -0,21 [-0,40; -0,02]	Keine signifikanten Ergebnisse	LSMW: -14,50 vs. -11,39 LS-MW Differenz: -3,12 [-5,21; -1,02] p=0,0036 SMD: -0,29 [-0,49; -0,09]	Nicht zutreffend. ^d
QLDS – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 8			
Nicht zutreffend. ^b	Nicht zutreffend. ^b	Keine signifikanten Ergebnisse	Nicht zutreffend. ^b
Sicherheit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Kein geringerer Nutzen			
Jegliche Unerwünschte Ereignisse (ergänzend)			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001)
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1*, Tag 2)	Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25) ^a	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
Nicht zutreffend. ^e	Nicht zutreffend. ^e	89,9% vs. 75,6% RR= 1,19 [1,09; 1,30]; p<0,0001	RR=1,18 [1,09; 1,28]; p<0,0001
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse			
Nicht zutreffend. ^e	Nicht zutreffend. ^e	4,0% vs. 5,3% RR= 0,74 [0,32; 1,73]; p=0,4912	RR=0,90 [0,40; 2,03]; p=0,8017
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen			
Nicht zutreffend. ^e	Nicht zutreffend. ^e	6,2% vs. 5,3% RR= 1,73 [0,74; 4,05]; p=0,2035	RR=1,92 [0,86; 4,31]; p=0,1131
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Nicht zutreffend. ^e	Nicht zutreffend. ^e	<i>vermutetes Missbrauchspotential</i> <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> 64,3% vs. 25,8% RR= 2,50 [1,96; 3,18]; p<0,0001	Nicht zutreffend. ^d
Nicht zutreffend. ^e	Nicht zutreffend. ^e	<i>Erhöhter Blutdruck</i> <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> 15,05% vs. 6,2% RR= 2,41 [1,33; 4,36]; p=0,0038	Nicht zutreffend. ^d
Nicht zutreffend. ^e	Nicht zutreffend. ^e	<i>vorübergehender Schwindel und Vertigo</i> <i>Jegliche unerwünschte Ereignisse</i> 50,2% vs. 15,6% RR= 3,23 [2,32; 4,49]; p<0,0001	RR=3,20 [2,34; 4,37]; p<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten (TMA+ESK vs. TMA+PCB) ^a			
Gepoolte Analyse (SUI3001&SUI3002)			Metaanalyse (SUI3001, SUI3002, SUI2001)
Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 1*, Tag 2)	Beginn der Kurzzeitbehandlung (Tag 4, Tag 8, Tag 11)	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25) ^a	Ende Kurzzeitbehandlung (Tag 25)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	zu erwartende dosisbezogene UE Jegliche unerwünschte Ereignisse 73,1% vs. 38,2% RR= 1,91 [1,59; 2,30]; p<0,0001	Nicht zutreffend. ^d
Spezifische Unerwünschte Ereignisse			
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	PT Sedation Jegliche unerwünschte Ereignisse 10,1% vs. 2,2% RR=4,56 [1,76; 11,78]; p=0,0017	RR= 3,89 [1,74; 8,72]; p=0,001
Nicht zutreffend. ^c	Nicht zutreffend. ^c	PT Depersonalisations-/Derealisationsstörung Jegliche unerwünschte Ereignisse 6,2% vs. 0% RR=28,75 [1,73; 478,98]; p=0,0193	RR= 14,40 [1,91; 108,57]; p=0,0097
<p>* Die MADRS und die CGI-Instrumente werden zu Tag 1+4h (4 Stunden nach Dosisgabe) erhoben, alle anderen Endpunkte, die an Tag 1 erhoben werden, werden vor der Dosisgabe erhoben.</p> <p>a: Es werden die Ergebnisse der doppelblinden Beobachtungsphase (bis zu Tag 25) dargestellt. Für Endpunkte, die mittels MADRS bewertet werden, wird immer der Wert zu Tag 25 (nicht Tag 25+4h) angegeben.</p> <p>b: Für Zeit bis zum Ereignis ist eine Analyse für den Beginn der Therapiephase nicht zutreffend, da diese in der Zeit bis zum Ereignis bis zum Ende der Therapiephase inkludiert ist.</p> <p>c: Endpunkt wird zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben.</p> <p>d: Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da diese Endpunkte in der Studie SUI2001 nicht erhoben werden.</p> <p>e: Sicherheitsendpunkte werden nicht für die frühe Therapiephase ausgewertet. Die Auswertung erfolgt für die gesamte Behandlungsphase (DB, bis zu Tag 25), den Gesamtstudienzeitraum (DB+FU, bis zu Tag 90 bzw. 81), sowie die Follow-Up Phase (FU, Tag 26 bis zu Tag 90 bzw. 81).</p> <p>Abkürzungen: BHS: Beck Hopelessness Scale, CGI-SR-I: Clinical Global Impression of Suicide Risk Imminent, CGI-SR-LT: Clinical Global Impression of Suicide Risk Long Term, CGI-SS-R: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality - Revised, ESK: Esketamin, EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions, , MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, n.z.: nicht zutreffend PCB: Placebo, PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>), QLDS: Quality of Life in Depression Scale; TMA: Therapie nach Maßgabe des Arztes, UE: Unerwünschte Ereignisse, vs.: versus</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Therapieresistente Major Depression	Nein
B	Depressive Symptome, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression	Ja Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Anwendungsgebiet A

Mit den beiden randomisierten, kontrollierten Studien TRD3002 und TRD3005 liegen direkt vergleichende Studien vor, die zeigen, dass bei Erwachsenen mit TRD in der Induktionsphase mehr Patienten schneller *ansprechen*, eine *Remission* erreichen und die *depressive Symptomatik* signifikant reduziert wird (gemäß MADRS-Gesamtscore). Der historische Vergleich liefert erste Evidenz, dass nach 6 Monaten unter Esketamin mehr Patienten eine Remission und ein Ansprechen erreichen, als unter dem untersuchten Therapiestandard.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Studien TRD3002 und TRD3005 zeigen, dass mehr Patienten eine signifikante Verbesserung der *depressiven Symptomatik gemäß MADRS*, der *patientenberichteten depressive Symptomatik gemäß PHQ-9*, des *allgemeinen Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS*, der *funktionalen Beeinträchtigung gemäß SDS-Gesamtscore* und des *Schweregrades der depressiven Erkrankung gemäß CGI-S* nach 28 Tagen erleben. Der historische Vergleich zeigt, dass vergleichbar große Effekte in diesen Endpunkten mit Esketamin, verglichen mit dem Therapiestandard, auch nach 6 Monaten erzielt werden können und die Ergebnisse der Induktionsphase somit robust sind.

Für keine andere antidepressive Therapie liegt eine vergleichbare Evidenz bei Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva unterschiedlicher Substanzklassen nicht angesprochen haben, vor.

Abschließende Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich auf Basis des historischen Vergleichs der Studie TRD3004 und der TRD-Kohorte aufgrund der methodischen Limitationen und der fehlenden Sicherheitsdaten nicht treffen. Die Ergebnisse der Studien TRD3002 und TRD3005, als auch des historischen Vergleichs der Studien TRD3004 und der TRD-Kohorte erlauben einen Vergleich, der den medizinischen Nutzen und Mehrwert von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI für Patienten mit einer therapieresistenten Depression im Vergleich zum derzeitigen Versorgungsstandard darstellt.

Aufgrund der Limitationen der derzeit vorhandenen vergleichenden Evidenz und auf der Grundlage der Beratungsgespräche mit dem G-BA (Niederschriften zu 2017-B-172-G, 2018-B-089-G, 2018-B-196-G) wurde die randomisierte, doppelblinde, aktivkontrollierte, multizentrische Studie TRD3013 (A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder (ESCAPE-TRD)) konzipiert. Die Studie, die eine 6-monatige Behandlungsphase umfasst, rekrutiert seit dem Jahr 2020 und wird voraussichtlich Ende 2022 abgeschlossen sein. Ein Einschluss von 622 Patienten ist geplant. Mit der Quetiapin-Augmentation wird der Vergleich gegenüber einem maßgeblichen Vertreter der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Anwendungsgebiet B

Das neuartige Wirkprinzip von Esketamin, welches insbesondere auf die schnelle Wirksamkeit bereits zu Beginn der 4-Wochen-Kurzzeittherapie abzielt, kommt über die Betrachtung des gesamten 4-Wochen-Zeitraums der Kurzzeittherapie zur Geltung. Die Therapie mit Esketamin verbessert die akute depressive Symptomatik, welche bei der hier betrachteten Patientengruppe einem psychiatrischen Notfall entspricht, schnell und für den Patienten spürbar.

In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich für Esketamin schon zu Beginn der Kurzzeitbehandlung eine, im Vergleich zu der Therapie nach Maßgabe des Arztes, bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens für den gesamten Symptomkomplex der Depression. Bereits zu den frühen Zeitpunkten Tag 1 (bzw. Tag 1+4h) und Tag 2 zeigen sich signifikante Vorteile im *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission, Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen und Veränderung der depressiven Symptomatik* und zu Tag 2 in der *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS*. Diese Vorteile spiegeln eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung wider.

Auch zum Zeitpunkt Tag 4 zeigen sich signifikante Vorteile im *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission*. Zu Tag 4, Tag 8 und Tag 11 zeigen sich signifikante Vorteile in der *Veränderung der depressiven Symptomatik* und in der *Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS*. Diese Vorteile spiegeln eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung wider. Des Weiteren ist im Rahmen der Analyse der *Zeit bis zur Verbesserung der Hoffnungslosigkeit um ≥ 4 Punkte des BHS-Gesamtscores* zu erkennen, dass Patienten unter Esketamin bereits nach im Median 8 Tagen (vs. 14 Tage) eine klinisch relevante Verbesserung der Hoffnungslosigkeit erleben. Dieses Ergebnis zählt in das Therapieziel der frühen Lösung von Einzelsymptomen wie Angst und Unruhe und die Reduktion des erlebten Handlungsdrucks ein. Das in den Leitlinien formulierte Therapieziel der Verbesserung der depressiven Symptome kann dementsprechend mit Esketamin bereits zu Beginn der Kurzzeittherapie erzielt werden.

Auch für den Zeitpunkt Tag 25 ergibt sich in der Nutzenkategorie Morbidität zugunsten von Esketamin ein im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (umfassendes Behandlungskonzept) bisher nicht erreichter therapierelevanter Nutzen für den gesamten Symptomkomplex der Depression.

Der Zusatznutzen wird abgeleitet aufgrund der signifikanten Ergebnisse zugunsten von Esketamin in den Endpunkten *Anteil der Studienteilnehmer mit Remission, Zeit bis zur Remission, Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Veränderung der depressiven Symptomatik, Verbesserung der Hoffnungslosigkeit um ≥ 4 Punkte des BHS-Gesamtscores, Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS und Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte*.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die dargelegten Vorteile in der Morbidität spiegeln eine deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung bei Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischem Notfall entsprechen, wider.

Insgesamt wird intranasales Esketamin als ein gut verträgliches schnell wirksames Antidepressivum eingestuft. Die Nebenwirkungen sind erwartbar und gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die intranasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten mit Rückbildung am Tag der Anwendung) und nicht an den Tagen dazwischen auf.

Aufgrund der deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in den Nutzenkategorien **Morbidität** von Beginn der Kurzzeittherapie bis zum Ende der Kurzzeittherapie ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In den Nutzenkategorien der **Mortalität** und **Lebensqualität** ist der **Zusatznutzen nicht belegt**. Dennoch lassen sich in der Veränderung gegenüber Baseline statistisch signifikante Veränderungen der Lebensqualität zugunsten von Esketamin beobachten, welche im Einklang mit den Ergebnissen zur Morbidität stehen.

In der Nutzenkategorie **Sicherheit** ergeben sich nachteilige Effekte in der Kategorie der *jeglichen UE*, die jedoch nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen. In der Nutzenkategorie Sicherheit ist ein **Zusatznutzen oder Schaden nicht belegt**.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die eine schnelle Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, benötigen, ein **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)

Anwendungsgebiet A

Das Anwendungsgebiet A betrachtet Erwachsene, die an einer mittelgradigen bis schweren Depression leiden und in ihrer aktuellen depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva unterschiedlicher Substanzklassen nicht angesprochen haben. Das Therapieziel einer schnellen Remission in der aktuellen depressiven Episode wird in internationalen Leitlinien als übergeordnetes Therapieziel definiert, da gerade die frühzeitige Remission mit einem anhaltenden Therapieerfolg assoziiert ist. Entsprechend der umfassenden prospektiven Beobachtungsstudie STAR*D sinkt die Remissionsrate bei einem dritten oder vierten Therapieversuch auf unter 15%. Bei diesen Patienten besteht die zunehmende Gefahr, dass weitere Behandlungsversuche ihrer aktuellen depressiven Episode keinen Erfolg zeigen oder bei eintretender Besserung eine verbleibende Restsymptomatik bestehen bleibt. Sowohl die Dauer einer depressiven Episode als auch eine anhaltende Restsymptomatik, sind ihrerseits deutlich korreliert mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit erneut auftretender depressiver Episoden. Bei Patienten mit therapieresistenter Depression kommt es daher zu depressiven Episoden von erheblich längerer zeitlicher Dauer, sowie einer deutlich erhöhten Inzidenz von Komorbidität, in Bezug auf somatische Erkrankungen, wie auch affektive und vegetative Störungen.

Anwendungsgebiet B

Der psychiatrische Notfall ist in der S2k-Leitlinie definiert als „eine medizinische Situation, in der das akute Auftreten oder die Exazerbation einer bestehenden psychiatrischen Störung zu einer unmittelbaren Gefährdung von Leben und Gesundheit des Betroffenen und/ oder seiner Umgebung führt und sofortiger Diagnostik und/ oder Therapie bedarf“.

Das Anwendungsgebiet B in diesem Dossier betrachtet die akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression. Das Anwendungsgebiet stellt ein akutes Auftreten oder eine Exazerbation der depressiven Symptome bei einer Major Depression dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In dieser Indikation wird eine aus gesamtgesellschaftlicher Sicht bedeutsame Untergruppe von Patienten mit depressiven Symptomen betrachtet, die der leitliniengerechten Definition eines psychiatrischen Notfalls entsprechen. Ausgehend von einer eher passiven Suizidalität können sich bei diesen Patienten mit zunehmendem Handlungsdruck konkrete Suizidpläne bis hin zum Suizidversuch entwickeln. Dementsprechend werden diese Patienten in der einschlägigen Leitlinie der Notfallpsychiatrie – nach ärztlichem Ermessen - einer Form des psychiatrischen Notfalls zugeordnet, der dringend einer sofortigen und intensivierten Behandlung bedarf

Diese Patienten erleben eine erheblich schwerer ausgeprägte Symptomatik als Patienten mit einer reinen mittelgradigen oder schweren depressiven Episode. Sie ist charakterisiert durch suizidale Gedanken in Verbindung mit akutem Handlungsdruck, Gefühlen von Wertlosigkeit und Schuld, Hilfs- und Hoffnungslosigkeit sowie gleichzeitig auftretender tiefer depressiver Symptomatik, verbunden mit Konzentrationsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit, schwerer Müdigkeit, Anhedonie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust.

In der Krisensituation akuter Suizidalität ist das innere Erleben dieser Patienten erheblich verändert und gekennzeichnet durch gedankliche Einengung auf eine objektive und/ oder subjektiv erlebte, nicht zu bewältigende Not, die ihren Ursprung in sehr vielfältigen Gründen in der Lebenssituation der Patienten haben kann. Aus den Gefühlen tiefer Hilf- und Hoffnungslosigkeit und den daraus entstehenden emotionalen Verwerfungen entsteht eine gedankliche Einengung der Patienten auf das Ziel, diesem ausweglosen und unlösbaren Konflikt nur durch Selbsttötung entkommen zu können.

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)

Anwendungsgebiet A

Der therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet A ergibt sich aus dem folgenden Anforderungsprofil an eine neue spezifische Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit TRD:

- **Schneller Wirkeintritt:** Die Wirklatenz etablierter oraler Antidepressiva wird in der Leitlinie mit einer Zeitdauer von etwa vier Wochen, bei älteren Patienten mit vier bis sechs Wochen angegeben. Ein demgegenüber deutlich schnellerer Wirkeintritt, verbunden mit einer spürbaren Reduktion depressiver Symptomatik ist daher für alle betroffenen Patienten von herausragender Bedeutung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Hohe Ansprechrate: Etwa ein Drittel der Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode sprechen auf das verordnete orale Antidepressivum nicht an. Gerade für Patienten mit TRD, deren aktuelle mittelgradige bis schwere depressive Episode bereits mit mindestens zwei unterschiedlichen Therapien mit oralen Antidepressiva nicht behandelt werden konnte, ist ein möglichst sicheres Ansprechen auf jede weitere Therapieoption von besonderer Bedeutung. Denn mit jedem gescheiterten Therapieversuch sinkt die Bereitschaft der Patienten, sich für ein weiteres Therapieregime motivieren zu können. In gleichem Maße steigt so die Gefahr für eine Chronifizierung der aktuellen depressiven Episode oder des zeitnahen Auftretens von Rezidiven.
- Schnelle Remission: Obwohl heute etwa zwei Drittel aller Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf das verordnete Antidepressivum ansprechen, erreicht jedoch nur die Hälfte dieser Patienten eine Remission ihrer depressiven Episode. Damit wird der gewünschte Behandlungserfolg nur bei etwa einem Drittel dieser Patienten erreicht; in einem Behandlungszeitraum zwischen zwei bis zu sechs Wochen. Dieses Verhältnis verschlechtert sich im Hinblick auf die betrachtete Zielpopulation. Denn mehr als 80% derjenigen Patienten mit TRD, die auch nach dem dritten Behandlungsversuch ihrer aktuellen depressiven Episode nicht auf die Therapie angesprochen haben, erreichen keine Remission.
- Rückfallfreiheit nach Remission: Weiterführend ist die anhaltende Dauer des erreichten Behandlungserfolgs wesentlicher Maßstab für die Bewertung einer nachhaltigen Wirkung jeder Therapieoption zur Behandlung depressiver Episoden. Denn dieses Kriterium dient der Vermeidung eines frühen Rückfalls oder eines späteren Rezidivs. Für Patienten, die unter einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode leiden, benennt die Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) das Risiko für einen Rückfall nach erfolgreicher Remission mit 30% bis 40% im ersten Jahr und 40% bis 50% im zweiten Jahr. Für Patienten mit einer TRD erhöht sich das Risiko erneut an einer depressiven Episode zu erkranken über ihre weitere Lebenszeit nach zweimaliger Erkrankung auf 70% sowie 90% nach der dritten depressiven Episode.
- Nebenwirkungsprofil: Für die Zielpopulation der Patienten mit TRD, die gemäß der ICD-10 Klassifikation überdurchschnittlich häufig auch an einem somatischen Syndrom und/ oder dem Auftreten psychotischer Symptome leiden, ist der therapeutische Bedarf für eine alternative Therapieoption mit einem anderen Wirkmechanismus und die Lebensqualität weniger belastendem Nebenwirkungsprofil gegeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Compliance von Patienten: Die Compliance von Patienten mit psychiatrischen Störungen wird in der Literatur insgesamt als relativ niedrig eingeordnet. So kommt eine internationale Meta-Analyse mit einem Betrachtungszeitraum von zehn Jahren zu der Compliance von Patienten, bezüglich der Einnahme ihrer verordneten oralen Antidepressiva zum Zeitpunkt sechs Monate nach Beginn der antidepressiven Therapie, zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass etwa 50% der Patienten ihre medikamentöse Therapie mit oralen Antidepressiva vorzeitig abbrechen. Vor dem Hintergrund dieser Größenordnung nicht adhärenenten Verhaltens von Patienten in depressiven Episoden erhält jeder Beitrag, den eine neue Therapieform zur Behandlung insbesondere schwerwiegender Erkrankungsverläufe depressiver Episoden zur Verbesserung der Patienten Compliance leisten kann, hohe Relevanz. Diese Aussage wird als auf Patienten mit TRD übertragbar angesehen, da die Compliance mit der Dauer und Schwere depressiver Episoden negativ korreliert ist.

In Übereinstimmung mit den vorgenannten Ausführungen definiert auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für die Zielpopulation der Patienten mit TRD den eindeutigen medizinischen Bedarf an neuen Arzneimitteln mit schnellerem Wirkeintritt, höheren Ansprech- und Remissionsraten sowie einem verbesserten Sicherheitsprofil gegenüber den heute verfügbaren Antidepressiva.

Anwendungsgebiet B

Die Therapie und Therapieziele für Patienten mit einer depressiven Episode einer Major Depression mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, können der S2k-Leitlinie entnommen werden. Die S2k-Leitlinie berücksichtigt eine Vielzahl unterschiedlicher Syndrome, die jeweils als Exazerbation einer zu Grunde liegenden affektiven Störung entstehen und bei denen von dem betroffenen Patienten eine unmittelbar drohende Selbst- oder Fremdgefährdung ausgehen. So liegt bei der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation eine Exazerbation, i.S. einer erheblichen Verschlechterung, der Symptomatik ihrer depressiven Grunderkrankung vor. Die Leitlinie beschreibt das Therapieziel, den psychiatrischen Notfall durch stabilisierende Maßnahmen und eine gezielte Verbesserung depressiver Symptomatik schnellstmöglich unter Kontrolle zu bringen.

In der Notfallpsychiatrie steht daher für die betrachtete Patientenpopulation eine akute Kurzzeitbehandlung, mit dem Ziel einer extremen Verbesserung der exazerbierten depressiven Symptomatik im Vordergrund des ärztlichen Handelns.

Im Rahmen der Kurzzeitbehandlung wird gemäß eines umfassenden Behandlungsplans - mit Herbeiführung der Therapiefähigkeit des Patienten - die Behandlung der depressiven Grunderkrankung eingeleitet. Kausal und schnell wirksame Medikamente zur Behandlung der der Notfallsituation ursächlich zuzuordnenden depressiven Grunderkrankung sind bislang nicht verfügbar. Gemäß S2k-Leitlinie sollten Antipsychotika, Benzodiazepine, Antidepressiva und Phasenprophylaktika bei allen Ausprägungen psychiatrischer Notfälle generell nur dann eingesetzt werden, wenn die erwünschte Wirkung auf die Zielsymptome mit einem Zeithorizont von wenigen Tagen zu erwarten ist und daher ein möglichst rasches Einsetzen der Wirkung erwartet werden kann. Für Antidepressiva ist dies aufgrund der Wirklatenz bisher verfügbarer Antidepressiva für die Patienten, die sich in einer hoch gefährdenden Notlage befinden, bisher praktisch kaum umsetzbar.

Die Behandlung mit Esketamin setzt genau an diesem schwer erreichbaren Therapieziel an, da Esketamin in der Phase der Akuität des psychiatrischen Notfalls wirkt. Die 4 Wochen Kurzzeittherapie mit intranasalem Esketamin zur Behandlung der depressiven Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, kann durch die schnelle und hohe Wirksamkeit von Esketamin pharmakotherapeutisch eine wichtige medizinische Lücke schließen.

Auch in der medizinischen Bewertung im Zulassungsverfahren wird herausgestellt, dass bisher verfügbare Substanzen weder eine ursächliche antisuizidale noch antidepressive Wirkung haben. Daher ist ein starker Wunsch nach einer schnell und kausal wirksamen Substanz in der Indikation des psychiatrischen Notfalls in der medizinischen Gesellschaft vorhanden. Diese bestehende Versorgungslücke in der Therapie der betrachteten Patientenpopulation kann mit Esketamin geschlossen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (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)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung ^b	
A	Therapieresistente Major Depression	0 Patienten
B	Depressive Symptome, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression	69.205 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Im vorliegenden Dossier werden als Zielpopulation die im Krankenhaus stationär behandelten Patienten dargestellt.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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 ^b	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapieresistente Major Depression	Erwachsene Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression	Kein Zusatznutzen	0 Patienten
B	Depressive Symptome, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression	Erwachsene Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	69.205 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Im vorliegenden Dossier werden als Zielpopulation die im Krankenhaus stationär behandelten Patienten dargestellt.				

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	Therapieresistente Major Depression	<p>Rein fiktive Darstellung der Kosten^b</p> <p><u>Esketamin in Kombination mit einem SSRI</u> (beispielhaft: Escitalopram) < 65 Jahre: 9.318,97 (ohne MwSt) ≥ 65 Jahre: 7.248,97 (ohne MwSt)</p> <p><u>Esketamin in Kombination mit einem SNRI</u> (beispielhaft: Duloxetin) < 65 Jahre: 9.341,78 (ohne MwSt) ≥ 65 Jahre: 7.271,78 (ohne MwSt)</p>
B	Depressive Symptome, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression	<p><u>Esketamin und antidepressive Monotherapie</u> (beispielhaft = Escitalopram) 8.282,42€(ohne MwSt)</p> <p><u>Esketamin und Antidepressiva-Kombination</u> (beispielhaft = Escitalopram und Mirtazapin) 8.289,68€(ohne MwSt)</p> <p><u>Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie</u> (beispielhaft = Escitalopram und Quetiapin) 8.291,33€(ohne MwSt)</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Behandlung von Patienten mit TRD durch Esketamin entsprechend der Fachinformation von Esketamin ist nicht abbildbar. Daher ist die Darstellung der Kosten eine rein fiktive Darstellung und nicht konform mit der laut Fachinformation angegebenen Behandlungsdauer.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. 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			
A	Therapieresistente Major Depression	Augmentation mit Lithium oder Augmentation mit Quetiapin retard oder Kombination mit einem zweiten AD oder Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.	Erwachsene Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	14.947,94€
B	Depressive Symptome, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression	Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes (TMA) unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Krisenintervention/ Psychotherapie • medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischen Symptomen, Unruhe • Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation • elektrokonvulsiver Therapie 	Erwachsene Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode in der akuten Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichen Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen	25.213,78€
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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)

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

1.8.1 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

1.8.1.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

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

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

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

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen benötigen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen. Bei diesen Patienten muss Spravato[®] in einem Umfeld angewendet werden, in dem medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebensmaßnahmen geschult ist, verfügbar ist.

Anforderungen an die Infrastruktur

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

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

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

Dosierung

1) Therapieresistente Major Depression:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Empfehlungen zu Mahlzeiten und Getränken vor der Anwendung

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

Corticosteroid-haltige oder abschwellende Nasensprays

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

Versäumte Behandlungssitzung(en)

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

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

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

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

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

Leberfunktionsstörungen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im DossierNierenfunktionsstörungen

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Niesen nach der Anwendung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Anwendung im gleichen Nasenloch bei 2 aufeinanderfolgenden Sprühstößen***

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen, erforderliche Überwachungsmaßnahmen und besondere Warnhinweise für die Anwendung

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

Beurteilung vor Behandlungsbeginn

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

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

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

Nachbeobachtung nach der Anwendung

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

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Besondere Warnhinweise für die Anwendung

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

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

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

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

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

Neuropsychiatrische und motorische Beeinträchtigungen

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

Atemdepression

Eine Atemdepression kann bei einer schnellen intravenösen Injektion hoher Dosen von Esketamin oder Ketamin als Anästhetikum auftreten. Es wurden keine Fälle von Atemdepression in klinischen Studien mit Esketamin Nasenspray (Spravato®) beobachtet; es wurden seltene Fälle von tiefer Sedierung berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Spravato® mit zentral dämpfenden Substanzen kann das Risiko für eine Sedierung erhöhen. Der Patient muss engmaschig auf Sedierung und Atemdepression hin überwacht werden.

Auswirkung auf den Blutdruck

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

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

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

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen

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

- Signifikante respiratorische Insuffizienz, einschließlich COPD;
- Schlafapnoe mit krankhaftem Übergewicht (Body Mass Index > 35);
- Patienten mit nicht kontrollierten Brady- oder Tachyarrhythmien, die zu hämodynamischer Instabilität führen;
- Anamnestisch bekannter Myokardinfarkt. Diese Patienten sollten vor der Anwendung klinisch stabil und frei von kardialen Symptomen sein;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Häodynamisch signifikanter Herzklappenfehler oder Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV; Klassifikation gemäß *New York Heart Association*).

Arzneimittelmissbrauch, -abhängigkeit und -entzug

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

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

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

Andere gefährdete Patientengruppen

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

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

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Schwere Leberfunktionsstörung***

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

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

Symptome des Harntrakts

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

Gegenanzeigen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spravato® mit Psychostimulanzien (z.B. Amphetamine, Methylphenidat, Modafinil, Armodafinil) oder anderen Arzneimitteln, die einen Blutdruckanstieg verursachen können (z.B. Xanthinderivate, Ergometrin, Thyroidhormone, Vasopressin oder MAO-Hemmer wie Tranylcypromin, Selegilin, Phenelzin), muss der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Nebenwirkungen mit Esketamin

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Dissoziation

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

Sedierung/Somnolenz

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

Blutdruckveränderungen

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

Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen

Im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung oder dem Missbrauch von Ketamin wurde über kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen berichtet. Diese Wirkungen steigerten sich im Laufe der Zeit nicht und waren nach dem Absetzen von Ketamin reversibel. In klinischen Studien wurde die Wirkung von Esketamin Nasenspray auf die kognitive Funktion über den Verlauf der Behandlung untersucht, und es zeigte sich eine unverändert stabile Leistung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Symptome des Harntrakts***

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

Überdosierung

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

Symptome

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

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

Maßnahmen

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

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

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

1.8.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

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

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

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

- **Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal** hat das Ziel, die Risiken von vorübergehenden dissoziativen Zuständen und Wahrnehmungsstörungen, Arzneimittelmisbrauch, Bewusstseinsstörungen und erhöhtem Blutdruck anzusprechen und soll geeignete Hinweise für die Sicherheit des Patienten enthalten und hervorheben, dass:
 - Alle Patienten nach der Anwendung von Spravato® angemessen überwacht werden müssen, bis sie nach klinischer Einschätzung stabil genug für die Entlassung sind;
 - Bei Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen Spravato® in einem medizinischem Umfeld angewendet werden muss, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen geschult ist, verfügbar sind;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Aufgrund des möglichen Risikos von kardiovaskulären Nebenwirkungen, der Blutdruck des Patienten vor und nach der Anwendung von Spravato® sorgfältig überwacht werden muss.
- Die Checkliste für die Entlassung des Patienten für medizinisches Fachpersonal (angehängt an den Leitfaden für medizinisches Fachpersonal): das Ziel dieses Schulungsmaterials ist es, medizinisches Fachpersonal bei der Beurteilung zu helfen, wann ein Patient nach der Anwendung von Spravato® als stabil gilt und sicher aus der Einrichtung entlassen werden kann.

Das folgende Schulungsmaterial soll Patienten zur Verfügung gestellt werden:

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

Der Patientenleitfaden soll ebenfalls das Bewusstsein erhöhen für:

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.8.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 1-18: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

1.8.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen als die zuvor genannten.

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

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

1.8.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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