

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Esketaminhydrochlorid (Spravato®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Enantiomere des Ketamins	9
Abbildung 2-2: Vereinfachte Darstellung des Wirkmechanismus.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca ²⁺	Calcium
CH ₃	Methylgruppe
CL	Chlorid
EU	Europäische Union
GABA	Gamma-Aminobutric Acid
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
inkl.	inklusive
mg	Milligramm
mTORC1	mammalian Target Of Rapamycin Complex 1
NH	Aminogruppe
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
O	Sauerstoff
PZN	Pharmazentralnummer
R (-)	linksdrehendes Enantiomer
RAAD	Rapid Acting Antidepressant
S (+)	rechtsdrehendes Enantiomer
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	so genannt
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
SSRI	Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor
St.	Stück
TrkB	Tyrosin-Kinase-Rezeptor B
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Esketaminhydrochlorid
Handelsname:	Spravato®
ATC-Code:	N06AX27
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16583127	EU/1/19/1410/005	28 mg	24 St.
EU: Europäische Union, mg: Milligramm, PZN: Pharmazentralnummer, St.: Stück			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vorbemerkung

Zur besseren Lesbarkeit wird statt der korrekten chemischen Bezeichnung Esketaminhydrochlorid in diesem Modul der Trivialname Esketamin verwendet.

Kurzübersicht

Intranasales Esketamin ist ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist und das erste Antidepressivum, welches im Gegensatz zu den gegenwärtigen monoaminergen Substanzen auf die glutamaterge Signalübertragung wirkt (siehe Abbildung 2-2). Durch die Modulation der neurotransmittervermittelten Rezeptoraktivität und eine nachgeschaltete Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden werden neuronale Wachstumsfaktoren freigesetzt, welche die Bildung von neuen Synapsen stimulieren (Synaptogenese) und somit die bei der Depression verminderte Plastizität des Gehirns positiv beeinflussen (1-3). Innerhalb von Stunden kommt es zur Erhöhung der Synapsen-Dichte, der neuronalen Konnektivität (4) und zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik. Während bei konventionellen Antidepressiva die Wirkung oft erst nach mehreren Wochen eintritt, zählt intranasales Esketamin mit seinem neuartigem Wirkansatz zu der neuen Generation der sog. ‚Rapid Acting Antidepressants‘ (RAAD), den schnellwirkenden Antidepressiva (4).

Physiologische Grundlagen und Pathophysiologie der Depression

Neurotransmitter

Jede Nervenzelle besitzt ca. 10.000 Synapsen welche die Nervenzellen untereinander oder mit anderen Zellen verbinden (5). Der Großteil der Synapsen im menschlichen Gehirn bildet sich im Laufe der ersten Lebensjahre aus, ihre Neubildungsfähigkeit bleibt jedoch für das ganze Leben erhalten. Jeder Lernvorgang ist mit der Neubildung oder einer funktionellen Veränderung von Synapsen verknüpft und in Abhängigkeit von den zu verarbeitenden Informationen baut sich das zentrale Nervensystem (ZNS) zeitlebens um. Dennoch ist die Fähigkeit, neue synaptische Kontakte zu bilden, von Region zu Region im ZNS verschieden und nicht zu jeder Lebensphase gleich. Manche Hirnregionen verlieren ihre Plastizität und damit ihre Lernfähigkeit nach bestimmten Entwicklungsperioden, sodass bestimmte Lernvorgänge nur noch langsamer oder gar nicht mehr stattfinden können (5). Darüber hinaus gibt es äußere Einflüsse, die Veränderungen in der Plastizität des Gehirns mitbestimmen können, so verbessert etwa Ausdauertraining im Alter die kognitive Leistung (6). Chronischer Stress hingegen führt zum Verlust von Synapsen und zur schlechteren Verknüpfung neuronaler Netze, was heute als ein wichtiges pathophysiologisches Korrelat der Depression gesehen wird (7).

Die Übertragung eines Signals von einer auf die andere Zelle an einer Synapse erfolgt in den meisten Fällen chemisch, durch Freisetzung eines Transmitterstoffs in den mikroskopisch kleinen synaptischen Spalt zwischen beiden Zellmembranen. Die wichtigsten dieser Neurotransmitter sind Acetylcholin, Monoamine wie Dopamin, Noradrenalin oder Serotonin sowie Aminosäuren wie Glutamat oder Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Darüber hinaus spielen diverse Neuropeptide aber auch Adenosin und Stickstoffmonoxid eine wichtige Rolle. Je nach Hirnregion und Aufgabe der Nervenzelle sind die verschiedenen Transmitter bedeutend für unterschiedliche Funktionen und Leistungen des Gehirns. So spielt das dopaminerge System, obwohl es vergleichsweise wenige dopaminerge Neuronen im Gehirn gibt, eine wichtige Rolle bei der Regulation verschiedener grundlegender Hirnfunktionen. Unter anderem ist es involviert bei der Kontrolle willkürlicher Bewegungen und motivationsbedingten Verhaltens, und es wird angenommen, dass es überdies an Lern- und Gedächtnisfunktionen beteiligt ist. Noradrenalin wird im ZNS von Neuronen verwendet, die an vielen komplexen, regulatorischen Funktionen beteiligt sind und in fast alle Hirnregionen projizieren. Daher wird angenommen, dass Noradrenalin an verschiedenen Leistungen des Gehirns, wie Wahrnehmung, Kognition und Gedächtnisbildung beteiligt ist. Auch das serotonerge System ist an diversen komplexen Leistungen des ZNS beteiligt, wie der Regulation des Schlaf-Wach Rhythmus, der Nahrungsaufnahme, der Körpertemperatur und bei der Steuerung der Stimmungslage. 80-90% aller im Gehirn vorkommenden Synapsen arbeiten mit Glutamat als Neurotransmitter. Glutamat hat im Gehirn verschiedene Zielrezeptortypen, unter anderem den NMDA- und den α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolepropionic Acid (AMPA)-Rezeptor. Man geht davon aus, dass Glutamat eine wesentliche Rolle bei kognitiven Funktionen (Lernen und Gedächtnisbildung), bei motorischen Funktionen (Bewegungsinitiierung) und bei der Synaptogenese spielt. Während glutamaterge Synapsen meist exzitatorisch, also erregend auf das nächste Neuron wirken, trifft auf GABAerge Synapsen das Gegenteil zu. GABA ist der wichtigste inhibitorische, also hemmende Neurotransmitter im Gehirn und stimulierte GABA-Rezeptoren führen in der Regel zu einer Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran und somit zu einer neuronalen Hemmung (8).

Ätiopathogenese und Pathologie der Depression

Die Depression ist eine psychische Erkrankung, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interesselosigkeit und Antriebsminderung über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet ist. Depressive Menschen haben häufig einen starken Leidensdruck und sind oft in ihrer gesamten Lebensführung beeinträchtigt (9). Die schwerwiegendste Folge der Depressionserkrankung ist der Suizid.

Verschiedene Faktoren sind an der Entstehung von Depressionen beteiligt. So gibt es endogene Faktoren im Sinne einer genetischen Prädisposition, endokrinologischen Störungen oder Entzündungsreaktionen, sowie Umweltfaktoren wie Tageslichtmangel im Winter, chronischen Stress und traumatische Lebensereignisse. Aus post-mortem Studien und bildgebenden Verfahren weiß man, dass die Depression sowohl strukturelle als auch funktionelle Störungen des ZNS verursacht (10). Betroffen sind hier unter anderem der präfrontale Kortex und Teile des limbischen Systems, also Areale, die insbesondere für die Kognition und Emotionsverarbeitung verantwortlich sind. Hier kommt es sowohl zum Verlust von synaptischen Verknüpfungen innerhalb der Hirnareale als auch zu einer Störung der neuronalen Verknüpfung der Bereiche untereinander, sodass man die Depression heute auch als Netzwerkstörung begreift (11).

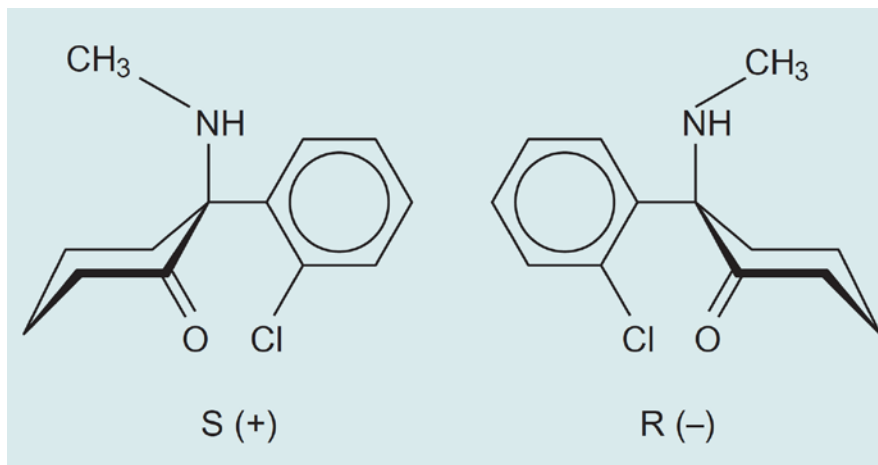
Neben makroskopischer Volumenreduktion einzelner Hirnareale, kommt es auch auf mikroskopischer Ebene zu nachweisbaren Veränderungen. So konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass die Exposition mit chronischem Stress zu einem Verzweigungsverlust und der Verkürzung von Dendriten sowie zum Rückgang von synaptischen Verzweigungen im medialen präfrontalen Kortex führt (7). Sah man für lange Zeit insbesondere das noradrenerge und serotonerge Transmittersystem als entscheidend verknüpft mit der Pathophysiologie der Depressionserkrankung an, so verändern neuere Forschungsergebnisse diese Sichtweise, und die Bedeutung des glutamatergen Transmittersystems rückt zunehmend in den Fokus. Glutamat spielt eine entscheidende Rolle für die Synaptogenese und die neuronale Plastizität, deren Störung ein entscheidendes pathophysiologisches Korrelat der Depression darstellt (2, 7, 12). Mit Blick auf den Erkenntnisgewinn hinsichtlich Neurobiologie und Psychopharmakologie kann man daher von einem Paradigmenwechsel sprechen, bei dem die Monoaminhypothese durch eine neue sog. Neuroplastizitätshypothese verdrängt wird (13).

Monoaminhypothese

In Folge der Entdeckung der ersten antidepressiv wirksamen Substanzen in den 1950er Jahren, wurde die sog. Monoaminhypothese als gängige neurobiologische Grundannahme etabliert, um die Pathologie der Depression zu beschreiben: Depressive Episoden entstehen durch (oder sind zumindest begleitet von) einem relativem Mangel an Monoaminen – insbesondere von Serotonin und Noradrenalin – im synaptischen Spalt (14). Entsprechend ging in den darauffolgenden Jahrzehnten die Entwicklung neuer Wirkstoffe in die gleiche mechanistische Richtung, mit dem Ziel, diesen Mangel auszugleichen. Es gibt jedoch Widersprüche in diesem Erklärungsmodell, welche sich unter anderem in der zeitlichen Diskrepanz zwischen dem unmittelbaren Effekt dieser Substanzen auf die synaptische Verfügbarkeit der Monoamine (innerhalb von Minuten bis Stunden) und der deutlich verzögerten therapeutischen Wirkung (oft erst nach mehreren Wochen) widerspiegeln (15). Eine weitere Limitation des klinischen Einsatz ergibt sich aus der in vielen Fällen unzureichenden Effektivität, so kann man auch heute bei ca. einem Drittel aller medikamentös behandelten depressiven Patienten mit den gängigen Antidepressiva keine adäquate Symptomverbesserung erreichen (16). Deswegen besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen Antidepressiva mit neuen Wirkmechanismen.

Wirkmechanismus Esketamin

Die ersten Hinweise, dass Antagonisten des NMDA-Rezeptors antidepressive Qualitäten besitzen, gehen zurück in die 1990er Jahre (13). Die erste Studie, die den antidepressiven Effekt von Ketamin belegen konnte, stammt aus dem Jahr 2000 (17). Das Ketamin-Molekül kann in zwei spiegelsymmetrischen Strukturvarianten, den sog. Enantiomeren, vorliegen (Abbildung 2-1). Chemisch gesehen ist Ketamin daher ein sog. Racemat, also ein Substanzgemisch, in dem diese beiden Varianten, bezeichnet als R- und S-Enantiomer im Verhältnis 1:1 vorliegen. Da solche Enantiomere sich in ihrer optischen Aktivität unterscheiden, und die Polarisationssebene des linear polarisierten Lichts unterschiedlich drehen, findet sich in der vollständigen Bezeichnung oft ein (+) für ‚rechtsdrehend‘ und ein (-) für ‚linksdrehend‘. S(+)-Ketamin – oder ausgeschrieben als ‚Esketamin‘ – ist das rechtsdrehende S-Enantiomer der racemischen Substanz Ketamin und ein nicht-kompetitiver, nicht-subtypselektiver Antagonist des NMDA-Rezeptors, welcher wiederum eine Zielstruktur des Neurotransmitters Glutamat darstellt. Esketamin besitzt eine drei- bis vierfach höhere Affinität zum NMDA-Rezeptor als das komplementäre R-Enantiomer. Aus diesem Grund sind geringere Substanzmengen nötig, um einen vergleichbaren Effekt wie mit dem racemischen Gemisch zu erreichen (18).



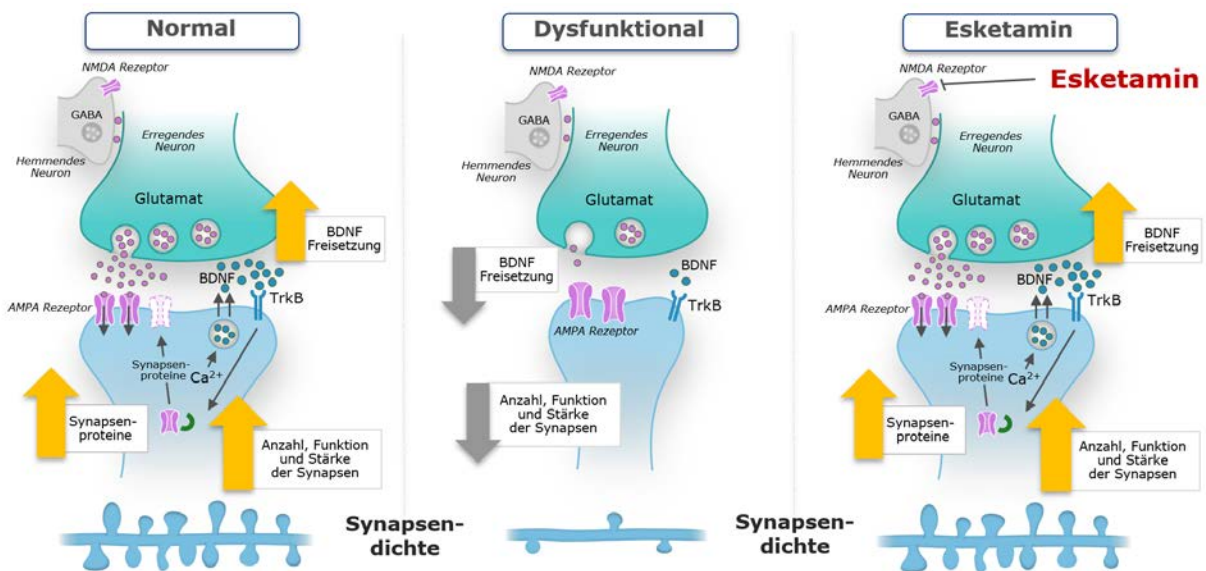
Quelle: (19)

Abbildung 2-1: Enantiomere des Ketamins

CH₃: Methylgruppe, CL: Chlorid, NH: Aminogruppe, O: Sauerstoff, R (-): linksdrehendes Enantiomer, S (+): rechtsdrehendes Enantiomer

Ein gängiger Erklärungsansatz für die antidepressiven Qualitäten des Esketamins ist, dass der Effekt durch eine Modulation der glutamatergen Signalübertragung vermittelt wird. Durch die Blockade von NMDA-Rezeptoren auf GABAergen Interneuronen, welche hemmend auf die Pyramidenzellen z.B. des präfrontalen Kortex wirken, kommt es zu einer ‚Hemmung der neuronalen Hemmung‘, das heißt die dämpfende Wirkung der Interneurone wird abgeschwächt, und die Erregungsweiterleitung an der Synapse der Pyramidenzelle fällt stärker aus. Dies bedeutet eine verstärkte Ausschüttung von Glutamat in der Synapse und konsekutiv eine verstärkte Erregung von postsynaptischen AMPA-Rezeptoren, was zu einer erhöhten Freisetzung des Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) und der Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden wie dem mammalian Target Of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) Pathway führt. An deren Ende steht die Neusynthese von für die Synapsenreifung wichtigen Proteinen.

Dies führt zu einer Verbesserung der Vernetzung der Nervenzellen untereinander und zur Wiederherstellung der Verknüpfung verschiedener Hirnareale im Sinne einer Verbesserung der neuronalen Plastizität, was der beschriebenen Pathologie der Depression entgegenwirkt (Abbildung 2-2) (7).



Quelle: in Anlehnung an (7)

Abbildung 2-2: Vereinfachte Darstellung des Wirkmechanismus

AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; Ca^{2+} : Calcium; GABA: Gamma-Aminobutric Acid; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; TrkB: Tyrosin-Kinase-Rezeptor B

In einem umfangreichen klinischen Forschungsprogramm hat Janssen den antidepressiven Effekt von Esketamin in Kurzzeit- und Langzeitstudien untersucht, und dafür ein spezielles Nasenspray zur Applikation geringer Volumina einer hochkonzentrierten Esketamin Lösung entwickelt. Die intranasale Applikationsform von Esketamin ermöglicht aufgrund der reich vaskularisierten Nasenschleimhaut einen schnellen Übertritt der Substanz in die Blutbahn und von da aus in das Zielorgan, das Gehirn. Ein First-Pass Effekt in der Leber findet somit nicht statt (20). Durch die feine Vernebelung dieser sehr kleinen Flüssigkeitsmengen kann die Oberfläche der Nasenschleimhaut optimal benetzt werden, ohne dass überschüssige Esketaminlösung den Rachen hinabläuft und somit durch Verschlucken für die Aufnahme ins Blut verloren geht. Dadurch kann eine optimale Substanzaufnahme mit reproduzierbaren Wirkdosen erreicht werden, während durch die günstige Kinetik plötzliche Nebenwirkungsspitzen vermieden werden.

Unter intranasaler Therapie mit Esketamin kommt es bereits innerhalb von Stunden bis Tagen zu teils deutlichen Symptomverbesserungen (21). Insbesondere bei der akuten Kurzzeitbehandlung von Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, deren depressive Symptome nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, ist diese schnelle Verbesserung von besonderem Wert und kann dazu beitragen, hochakute psychiatrische Notfallsituationen zügig zu stabilisieren. Bei Patienten mit therapieresistenter Depression liegt häufig bereits ein langer Leidensweg mit einigen erfolglosen Therapieversuchen vor. Eine schnelle Symptomverbesserung mit dem Ziel einer zeitnahen Remission sind daher auch für diese Patienten von unmittelbarer Relevanz.

Intranasales Esketamin ist somit das erste zugelassene Antidepressivum aus der neuen Generation der sog. RAAD, den Schnellwirkenden Antidepressiva und steht für den Paradigmenwechsel von der Monoaminhypothese hin zur Neuroplastizitätshypothese. Als NMDA-Rezeptorantagonist und Modulator der glutamatergen Signalübertragung, wirkt Esketamin über einen anderen Wirkmechanismus als die konventionellen Antidepressiva. Es kommt im Gehirn zur verstärkten Freisetzung der neurotrophischen Substanz BDNF, die eine wichtige Rolle bei der Synaptogenese und der neuronalen Plastizität spielt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	Nein	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.	Nein	Datum der Kommissionsentscheidung: 04.02.2021 Datum der Benachrichtigung: 05.02.2021	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Esketaminhydrochlorid (Spravato[®]) entnommen werden (22). inkl.: inklusive, SNRI: Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor, SSRI: Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den Anwendungsgebieten stammen aus der Fachinformation von Spravato[®] (Stand: 02.2021) (22).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	-
inkl.: inklusive	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken von Janssen-Cilag.

Die Informationen zur Beschreibung des Wirkmechanismus wurden der aktuell gültigen S3-Leitlinie (9), weiterführender Sekundärliteratur (1-8, 10-15, 17-21) sowie öffentlich zugänglichen Quellen (16) entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bauer M, Severus E, Moller HJ, Young AH, Disorders WtFoUD. *Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines*. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017;21(3):166-76.
2. Duman RS, Aghajanian GK. *Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets*. Science. 2012;338(6103):68-72.
3. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. *Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine*. Biol Psychiatry. 2017;81(10):886-97.
4. Abdallah CG, Adams TG, Kelmendi B, Esterlis I, Sanacora G, Krystal JH. *Ketamine's Mechanism of Action: A Path to Rapid-Acting Antidepressants*. Depress Anxiety. 2016;33(8):689-97.
5. Riederer PF, Eckert A, Thome J, Müller WE. *Neurobiologische Grundlagen - Neurotransmission und Signaltransduktion*. In: Riederer PF, Laux G, editors. Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie: Springer, Vienna; 2010. p. 31-62.
6. Walsh EI, Smith L, Northey J, Rattray B, Cherbuin N. *Towards an understanding of the physical activity-BDNF-cognition triumvirate: A review of associations and dosage*. Ageing Res Rev. 2020;60:101044.
7. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. *Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants*. Nat Med. 2016;22(3):238-49.
8. Drepper C, Gerlach M. *Grundlagen der Neuro-/Psychopharmakologie - 1. Grundlagen der Neuro-/Psychopharmakologie - Wichtige Neurotransmittersysteme*. In: Gerlach M, Mehler-Wex C, Walitza S, Warnke A, Wewetzer C, editors. Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter: Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. p. 27-63.
9. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie; Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie. Unipolare Depression. Langfassung*. 2. Auflage. Version 5. AWMF-Register-Nr.: nvl-0052015; [accessed 22. März 2019]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf, .

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Kang HJ, Voleti B, Hajszan T, Rajkowska G, Stockmeier CA, Licznanski P, et al. *Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder*. Nat Med. 2012;18(9):1413-7.
11. Helm K, Viol K, Weiger TM, Tass PA, Grefkes C, Del Monte D, et al. *Neuronal connectivity in major depressive disorder: a systematic review*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:2715-37.
12. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. *Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders*. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(5):426-37.
13. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. *Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders*. Neuropharmacology. 2012;62(1):63-77.
14. Schildkraut JJ. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence*. Am J Psychiatry. 1965;122(5):509-22.
15. Lacasse JR, Leo J. *Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature*. PLoS Med. 2005;2(12):e392.
16. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression* 2013; [accessed 14. April 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf.
17. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. Biol Psychiatry. 2000;47(4):351-4.
18. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G, et al. *Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study*. Biol Psychiatry. 2016;80(6):424-31.
19. Larsen R. *Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika*. In: Larsen R, editor. Anästhesie (11 Ausgabe). Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2018. p. 45-65.
20. Andrade C. *Intranasal drug delivery in neuropsychiatry: focus on intranasal ketamine for refractory depression*. J Clin Psychiatry. 2015;76(5):e628-31.
21. Janssen Research & Development LLC. *Final Clinical Study Report. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (ASPIRE I)*. 2019.
22. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021)*. 2021.