



IQWiG-Berichte – Nr. 1124

**Esketamin  
(Major Depression,  
psychiatrischer Notfall) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-25  
Version: 1.0  
Stand: 28.05.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Esketamin (Major Depression, psychiatrischer Notfall) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

04.03.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-25

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Markus Ebke, Neurologische Rehabilitationsklinik, Median-Kliniken Flachsheide

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Deborah Ingenhag-Reister
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Dominik Schierbaum

**Schlagwörter:** Esketamin, Depressive Störung, Nutzenbewertung, NCT03039192, NCT03097133, NCT02133001

**Keywords:** Esketamine, Depressive Disorder, Benefit Assessment, NCT03039192, NCT03097133, NCT02133001

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>v</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>vi</b> |
| <b>1 Hintergrund</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>2 Nutzenbewertung</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>2.2 Fragestellung</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>2.4 Ergebnisse</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....   | <b>11</b> |
| <b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> ..... | <b>13</b> |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 13        |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....   | 13        |
| 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 14        |
| 3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....  | 18        |
| <b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....   | <b>18</b> |
| 3.2.1 Behandlungsdauer .....   | 19        |
| 3.2.2 Verbrauch .....  | 21        |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 22        |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....   | 23        |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten.....  | 23        |
| 3.2.6 Versorgungsanteile .....   | 24        |
| <b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....                     | <b>25</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>                   | <b>26</b> |
| <b>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>   | <b>27</b> |
| <b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>   | <b>29</b> |
| <b>5 Literatur .....</b>   | <b>53</b> |
| <b>Anhang A Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 .....</b>                             | <b>57</b> |
| <b>Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b> | <b>61</b> |

## Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....  | 2            |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie .....  | 3            |
| Tabelle 3: Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 5            |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie .....  | 6            |
| Tabelle 5: Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 12           |
| Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....   | 14           |
| Tabelle 7: Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 25           |
| Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 26           |
| Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....                  | 27           |
| Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie ..... | 57           |
| Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie.....                     | 59           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| BKK              | Betriebskrankenkasse  |
| eCRF             | Electronic Case Report Form (elektronischer Fallberichtsbogen)  |
| EKT              | elektrokonvulsive Therapie  |
| EMA              | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung   |
| HR               | Hazard Ratio  |
| ICD-10           | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| LWL              | Landschaftsverband Westfalen-Lippe  |
| MADRS            | Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale   |
| PEPP             | Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik  |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

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

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

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

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und 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.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   |
|--|---|
| erwachsene Patientinnen und 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  | Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Krisenintervention / Psychotherapie</li><li>▪ medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe</li><li>▪ Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation<sup>c</sup></li><li>▪ elektrokonvulsiver Therapie</li></ul> |
| a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br>b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in dieser Therapiesituation. Daher wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen entsprechend der genannten Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes adäquat behandelt werden.<br>c. Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen.<br>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss |   |

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten Studien zum Vergleich von Esketamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu zieht der pU für die Nutzenbewertung die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 heran. Bei den 3 Studien handelt es sich um RCTs zum Vergleich von Esketamin mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression und gegenwärtigen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht, wodurch aus ärztlicher Sicht die Notwendigkeit einer akuten psychiatrischen Hospitalisierung gegeben ist. Die vom pU vorgelegten Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin nicht geeignet, da in diesen Studien Esketamin nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes verglichen wird.

### ***Inadäquate Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes in den vom pU vorgelegten Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001***

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes benannt. Darunter zu berücksichtigen sind die Krisenintervention / Psychotherapie, die medikamentöse Akuttherapie (zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe), das Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation und die elektrokonvulsive Therapie (EKT). Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Therapieoptionen.

In den vom pU vorgelegten Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 haben die Patientinnen und Patienten neben der Studienmedikation (Esketamin bzw. Placebo) zusätzlich eine antidepressive Therapie (Monotherapie oder zuzüglich Augmentationstherapie) sowie gegebenenfalls eine Begleittherapie mit z. B. Benzodiazepinen erhalten. Somit wurden lediglich die medikamentösen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie umgesetzt. Die nicht medikamentösen Therapieoptionen wurden hingegen nicht angemessen umgesetzt.

So war der Einsatz von EKT in allen 3 Studien nicht erlaubt, obwohl es keine sichtbare medizinische Rationale gibt, warum für die Patientinnen und Patienten in den Studien EKT nicht als Therapieoption infrage gekommen wäre. Der pU gibt lediglich an, dass die Anwendung der EKT in den Studien nicht möglich war, auch wenn diese gemäß S3-Leitlinie eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet darstelle. Insgesamt ist davon auszugehen, dass für die Patientinnen und Patienten in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 die EKT eine relevante und notwendige Therapieoption gewesen wäre, der Ausschluss dieser Therapieoption ist daher im Hinblick auf eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sachgerecht.

Hinzu kommt, dass anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden kann inwieweit in den Studien psychotherapeutische Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention oder andere Maßnahmen zur Krisenintervention angemessen umgesetzt wurden.

Aufgrund der fehlenden Therapieoption einer EKT, sowie der unklaren Umsetzung von Krisenintervention / Psychotherapie erlauben die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 keinen Vergleich von Esketamin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher sind sie für die Ableitung des Zusatznutzens von Esketamin nicht geeignet.

Für die Bewertung von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie bei erwachsenen Patientinnen und 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, liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie.

Tabelle 3: Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| <b>Indikation</b>   | <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>  | <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
|---|--|--|
| erwachsene Patientinnen und 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   | Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krisenintervention / Psychotherapie</li> <li>▪ medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe</li> <li>▪ Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation<sup>c</sup></li> <li>▪ elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                              |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/> b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in dieser Therapiesituation. Daher wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen entsprechend der genannten Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes adäquat behandelt werden.<br/> c. Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |  |  |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und 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.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  |
|---|--|
| erwachsene Patientinnen und 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   | Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krisenintervention / Psychotherapie</li> <li>▪ medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe</li> <li>▪ Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation<sup>c</sup></li> <li>▪ elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul> |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/>                     b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in dieser Therapiesituation. Daher wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen entsprechend der genannten Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes adäquat behandelt werden.<br/>                     c. Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |  |

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Esketamin (Stand zum 06.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Esketamin (letzte Suche am 06.01.2021)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Esketamin (letzte Suche am 04.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Esketamin (letzte Suche am 22.01.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten Studien zum Vergleich von Esketamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu zieht der pU die RCTs SUI3001 [3-6], SUI3002 [7-10] und SUI2001 [11-13] für die Nutzenbewertung heran.

Die vom pU vorgelegten Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin nicht geeignet, da in diesen Studien Esketamin nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes verglichen wird. Im Folgenden werden die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 beschrieben und ihre fehlende Eignung für die Nutzenbewertung näher begründet.

### **Studien SUI3001 und SUI3002**

Bei den Studien SUI3001 und SUI3002 handelt es sich um Zwillingsstudien mit identischem Studiendesign, die überwiegend in unterschiedlichen Ländern durchgeführt wurden. Es sind randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien zum Vergleich von Esketamin mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression (Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale[MADRS]-Gesamtwert > 28) und gegenwärtigen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht, wodurch aus ärztlicher Sicht die Notwendigkeit einer akuten psychiatrischen Hospitalisierung gegeben ist. Ausgeschlossen waren unter anderem Patientinnen und Patienten mit psychotischen Symptomen. Die Patientinnen und Patienten mussten einer Hospitalisierung über 5 Tage (nach ärztlichem Ermessen ggf. auch kürzer oder länger) freiwillig zustimmen.

Neben der Studienmedikation haben die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen zusätzlich eine Therapie mit Antidepressiva nach Maßgabe der Ärztin bzw. des Arztes erhalten. Diese beinhaltete die Initiierung oder Optimierung einer Therapie mit Antidepressiva in Form von Monotherapie oder zuzüglich Augmentationstherapie, und wurde von der Ärztin bzw. dem Arzt vor Randomisierung festgelegt. Weitere Begleittherapien, wie z. B. Benzodiazepine waren erlaubt. Die Anwendung von nicht medikamentösen Therapieoptionen war hingegen entweder nicht erlaubt (EKT) oder nicht definiert (Krisenintervention / Psychotherapie).

Insgesamt wurden 456 Patientinnen und Patienten (SUI3001+SUI3002) im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und gewählter antidepressiver Medikation (Monotherapie oder zuzüglich

Augmentationstherapie). Die Behandlung mit Esketamin bzw. Placebo erfolgte 2-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 25 Tagen, gefolgt von einer 65-tägigen Beobachtungsdauer (bis Tag 90). Die Therapie mit Antidepressiva konnte während der Beobachtungsphase nach ärztlichem Ermessen fortgeführt werden. Primärer Endpunkt der beiden Studien war die Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS).

### **Studie SUI2001**

Bei der Studie SUI2001 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-II-Studie zum Vergleich von Esketamin mit Placebo, die vom Studiendesign her geringe Unterschiede zu den Studien SUI3001 und SUI3002 aufweist. So wurden hier zwar auch suizidale Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression eingeschlossen, aber bereits ab einem MADRS-Gesamtwert  $\geq 22$ , und die Beobachtungsphase umfasste 56 statt 65 Tage. Verglichen mit den anderen beiden Studien wurden deutlich weniger Patientinnen und Patienten randomisiert (N = 68).

Zu weiteren Charakteristika der 3 Studien siehe Tabelle 10 und Tabelle 11 in Anhang A.

### **Inadäquate Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001**

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes benannt. Darunter zu berücksichtigen sind die Krisenintervention / Psychotherapie, die medikamentöse Akuttherapie (zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe), das Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation und die elektrokonvulsive Therapie (EKT). Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Therapieoptionen. In den vom pU vorgelegten Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 wurden lediglich die medikamentösen Optionen, wie eine Therapie mit Antidepressiva und die Akutbehandlung mit z. B. Benzodiazepinen, umgesetzt. Die Anwendung von nicht medikamentösen Therapieoptionen war hingegen entweder nicht erlaubt (EKT) oder ist unklar (Krisenintervention / Psychotherapie), was keiner adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

#### ***Elektrokonvulsive Therapie***

In den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 war der Einsatz von EKT nicht erlaubt. Es gibt keine sichtbare medizinische Rationale, warum für die Patientinnen und Patienten in den Studien EKT nicht als Therapieoption infrage gekommen wäre.

Gemäß S3-Leitlinie zur Behandlung der unipolaren Depression ist die EKT als wirksame Behandlung schwerer depressiver Störungen anerkannt. So soll sie unter anderem bei schweren, vital bedrohlichen depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden [14]. Zur Behandlung mit EKT muss eine Kurznarkosefähigkeit gegeben sein, absolute Kontraindikationen gibt es keine. Als relative Kontraindikationen gelten z. B. manche Formen

von Hirntumoren, kurz zurückliegende Herz- oder Hirninfarkte, ein erhöhter intrakranieller Druck sowie Venenthrombosen mit erhöhtem Komplikationsrisiko [14,15].

Alle Patientinnen und Patienten in den 3 vom pU vorgelegten Studien hatten gemäß den Einschlusskriterien zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Suizidgedanken mit Handlungsabsicht und befanden sich somit in einem vital bedrohlichen Zustand. Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen entsprechend der oben genannten relativen Kontraindikationen für eine EKT waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Hierzu zählten klinisch signifikante kardiale (einschließlich kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt), vaskuläre oder neurologische Erkrankungen, erhöhter intrakranieller Druck sowie Vorgeschichte einer malignen Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening.

Auch der pU nennt im Dossier keine medizinische Rationale, warum die EKT für die Patientinnen und Patienten keine Therapieoption dargestellt hätte. Im Gegenteil gibt auch der pU an, dass die EKT gemäß S3-Leitlinie eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet darstelle, die Anwendung in den Studien aber nicht möglich gewesen wäre. Die Aufnahme von EKT als Therapieoption in klinischen Studien sei begrenzt, da eine Behandlung mit EKT unter Kurznarkose, Muskelrelaxation sowie Sauerstoffbeatmung erfolge. Die EKT müsse daher obligatorisch durch einen qualifizierten Facharzt unter Beteiligung eines Anästhesisten durchgeführt werden und setze eine vorausgehende umfassende Anamnese, diagnostische Abklärung (z. B. im Rahmen eines kardiologischen Konsils) sowie ein ausführliches Aufklärungsgespräch inklusive schriftlicher Einverständniserklärung der Patientin bzw. des Patienten oder ihrer bzw. seiner Angehörigen voraus. Die Argumentation des pU zur Nichtumsetzbarkeit von EKT in klinischen Studien ist nicht nachvollziehbar. Gerade im Studiensetting ist davon auszugehen, dass derartige Rahmenbedingungen standardisiert berücksichtigt werden können. Zudem unterscheidet sich die EKT gemäß S3-Leitlinie juristisch nicht von anderen medizinischen Maßnahmen [14].

Insgesamt ist somit davon auszugehen, dass für die Patientinnen und Patienten in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 die EKT eine relevante und notwendige Therapieoption gewesen wäre, der Ausschluss dieser Therapieoption ist im Hinblick auf eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sachgerecht. Auch der G-BA hat sich im Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend geäußert, dass ein grundsätzliches Ausschließen von Patientinnen und Patienten von einer medizinisch notwendigen Therapieoption, wie z. B. der EKT, ohne medizinische Rationale nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspräche [16].

Darüber hinaus sind die vom pU im Dossier dargestellten Effekte von Esketamin für die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 nicht so groß, als dass davon ausgegangen werden könnte, dass eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien keinen relevanten Einfluss darauf hätte. So hatten beispielsweise in den Studien SUI3001 und SUI3002 innerhalb von 90 Tagen im Interventionsarm 76,0 % der Patientinnen und Patienten eine Remission der depressiven Symptomatik (MADRS-Gesamtwert  $\leq 12$ ) bei einer medianen

Dauer von ca. 15 Tagen bis zum Erreichen der Remission verglichen mit 69,6 % im Vergleichsarm bei einer medianen Dauer von ca. 22 Tagen bis zur Remission (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,08; 1,67], gepoolte Analyse der Studien SUI3001 und SUI3002). Gemäß S3-Leitlinie zur unipolaren Depression können bei der Anwendung von EKT in 60 bis 80 % der Fälle Remissionen erzielt werden mit einer maximalen Response nach 2 bis 4 Wochen [14]. Die Verfügbarkeit von EKT in den Studien hätte somit im Vergleichsarm potenziell bei einem ähnlichen Anteil an Patientinnen und Patienten zu einer Remission der depressiven Symptomatik innerhalb eines kurzen Zeitraums führen können.

### ***Krisenintervention / Psychotherapie***

Eine begleitende Anwendung von nicht medikamentösen Therapieoptionen wie einer Krisenintervention / Psychotherapie war in den Studienprotokollen (SUI3001, SUI3002 und SUI2001) nicht definiert. Der Behandlungsplan sah lediglich vor, dass alle Patientinnen und Patienten einer initialen 5-tägigen Hospitalisierung, nach ärztlichem Ermessen gegebenenfalls auch kürzer oder länger, freiwillig zustimmen mussten. Die Kontaktaufnahme mit den Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studienvisiten erfolgte 2-mal wöchentlich bis Tag 25 (Ende der Behandlungsphase mit Esketamin bzw. Placebo) und danach in immer größeren zeitlichen Abständen bis Tag 90 (SUI3001, SUI3002) bzw. Tag 81 (SUI2001).

Die S2k-Leitlinie zur Notfallpsychiatrie sieht bei der initialen Behandlung von suizidalen Patientinnen und Patienten ein Gesprächsangebot im Sinne einer Krisenintervention vor [17]. Nach der Akutintervention durch das notfallmedizinische Personal sollte ein psychiatrisches Konsil durchgeführt und die Therapie der Grunderkrankung so bald wie möglich begonnen werden. Zur Behandlung der unipolaren Depression steht die S3-Leitlinie zur Verfügung [14]. Gemäß derer soll das Krisenmanagement bei Suizidalität die Herstellung einer tragfähigen Beziehung, die Klärung des aktuellen Anlasses und der Notwendigkeit akuter psycho- und pharmakotherapeutischer Maßnahmen umfassen [14]. Die S3-Leitlinie empfiehlt suizidgefährdeten Patientinnen und Patienten mit einer depressiven Episode eine akute Psychotherapie im Sinne einer Krisenintervention anzubieten, die zunächst auf die Suizidalität fokussiert.

Zu Studienbeginn hatten alle Patientinnen und Patienten in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 gegenwärtige Suizidgedanken mit Handlungsabsicht, > 50 % der Patientinnen und Patienten hatten eine schwere Depression entsprechend einem MADRS-Gesamtwert  $\geq 35$ . Ausschließlich für die Studie SUI3002 liegen Angaben zum Erhalt von Psychotherapie im Studienverlauf vor. Demzufolge haben lediglich 4,8 % der 230 Patientinnen und Patienten eine Psychotherapie innerhalb der 25-tägigen Behandlungsphase mit Esketamin bzw. Placebo erhalten [7]. Inwiefern die Patientinnen und Patienten psychotherapeutische oder andere Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention im Rahmen der initialen Hospitalisierung oder gegebenenfalls im Rahmen der Studienvisiten erhalten haben ist unklar.

Der pU geht in seinem Dossier nicht darauf ein, inwiefern die Therapieoption einer Krisenintervention / Psychotherapie in den Studien umgesetzt wurde, obwohl laut seinen

Angaben alle Therapien, die von der Studienmedikation abweichen (darunter auch Psychotherapie), im elektronischen Fallberichtsbogen (eCRF) dokumentiert werden mussten. Diese Informationen hätten dem pU somit zur Verfügung stehen müssen.

Insgesamt lässt sich somit nicht beurteilen, inwieweit in den Studien psychotherapeutische Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention oder andere Maßnahmen zur Krisenintervention angemessen umgesetzt wurden.

### ***Zusammenfassung***

Aufgrund der fehlenden Therapieoption einer EKT, sowie der unklaren Umsetzung von Krisenintervention / Psychotherapie erlauben die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 keinen Vergleich von Esketamin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher sind sie für die Ableitung des Zusatznutzens von Esketamin nicht geeignet.

## **2.4 Ergebnisse**

Für die Bewertung von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie bei erwachsenen Patientinnen und 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, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie bei erwachsenen Patientinnen und 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, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|
| erwachsene Patientinnen und 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   | Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krisenintervention / Psychotherapie</li> <li>▪ medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe</li> <li>▪ Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation<sup>c</sup></li> <li>▪ elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in dieser Therapiesituation. Daher wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen entsprechend der genannten Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes adäquat behandelt werden.</p> <p>c. Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |  |   |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Bewertung zum Zusatznutzen die Studien SUI3001 und SUI3002 heranzieht und die Studie SUI2001 unterstützend darstellt. Basierend auf den Ergebnissen der gepoolten Analyse der beiden Studien SUI3001 und SUI3002 leitet der pU für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Major Depression stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [18]: Esketamin, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei Erwachsenen 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. Der pU beschreibt, dass dies Patientinnen und Patienten umfasst, die in ihrer aktuellen depressiven Episode eine akute Suizidalität entwickelt haben und deren Zustand demnach einem psychiatrischen Notfall entspricht.

Zusätzlich führt der pU aus, dass die Zielpopulation ausschließlich im Krankenhaus stationär behandelte Patientinnen und Patienten umfasst. Dies begründet er zum einen damit, dass es im vorliegenden Fall um absolute Notfallindikationen (Ausprägungsstufen 2 [konkrete, aktive Suizidgedanken ohne bisherige Planungen] und 3 [imperative, aufdrängende Suizidgedanken oder konkrete Planungen oder Vorbereitungen für einen Suizidversuch] gemäß der S2k-Leitlinie zur Notfallpsychiatrie [17]) geht, die einer stationären Aufnahme bedürfen. Zum anderen könne Esketamin nur im stationären Sektor eingesetzt werden, weil es nur als Klinikpackung zur Verfügung stehe und damit aktuell nicht in öffentlichen Apotheken, sondern über den Vertriebsweg der Krankenhausapotheken erhältlich sei (siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.3.6).

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt, dass bei einem psychiatrischen Notfall eine unmittelbare Selbstgefährdung vorliegt, die eine dringende Intervention erforderlich macht. Die von dem Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten weisen laut pU eine besonders große Belastung im Hinblick auf ihre depressive Symptomatik auf. Schnell wirksame Medikamente zur Behandlung der depressiven Grunderkrankung, die für die Notfallsituation ursächlich ist, seien bisher nicht verfügbar. Mit den derzeit verfügbaren oralen Antidepressiva dauere es mehrere Wochen bzw. Monate, um eine messbare antidepressive Wirkung zu erzielen bzw. eine vollständige Remission der Symptome zu erreichen. Zusammenfassend beschreibt der pU mit Verweis auf die S2k-Leitlinie zur Notfallpsychiatrie [17] den bestehenden Bedarf nach einem schnell wirksamen und sicheren Antidepressivum, das den von einem psychiatrischen Notfall betroffenen Patientinnen und Patienten bei stationärer Aufnahme gegeben werden kann.

### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und nachfolgend beschrieben werden.

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

| Schritt  | Vorgehen des pU   | Ergebnis (Patientenzahl) |
|--|---|--------------------------|
| 1  | Erwachsene in der GKV mit einer mittelgradigen bis schweren Depression, die im Jahr 2021 stationär behandelt werden | 237 185                  |
| 2  | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen      | 49 082–69 205            |
|  | Untergrenze (ca. 20,69 % von der Anzahl aus Schritt 1)  |                          |
|  | Obergrenze (Multiplikation der Untergrenze mit einem Faktor von ca. 1,41 <sup>a</sup> )                             |                          |
| a. Der Faktor dient zur Berücksichtigung, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten mehrere Behandlungen pro Jahr erhält. |   |                          |
| GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer   |   |                          |

#### Schritt 1: Erwachsene in der GKV mit einer mittelgradigen bis schweren Depression, die im Jahr 2021 stationär behandelt werden

Zunächst berechnet der pU die Anzahl der Erwachsenen mit mittelgradiger bis schwerer Depression, die innerhalb 1 Jahres stationär behandelt werden. Dazu zieht der pU eine Untersuchung von Werner et al. aus dem Jahr 2021 heran [19]. Diese basiert laut pU auf einer Stichprobe gesetzlich Versicherter der Betriebskrankenkassen (BKKs) der Jahre 2014 bis 2018. In der Untersuchung umfasst jede Jahreskohorte nach Angabe des pU eine Anzahl von ca. 5 Mio. Versicherten aller Alterskohorten und von ca. 4,2 Mio. Erwachsenen.

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

Nach Angabe des pU steigt in der BKK-Stichprobe der Anteil Erwachsener mit mittelgradiger bis schwerer Depression, die stationär im Krankenhaus behandelt werden, von 0,271 % im Jahr 2014 auf 0,298 % im Jahr 2018. Hochgerechnet auf die Anzahl gesetzlich Versicherter in Deutschland (70,29 Mio. in 2014 und 72,78 Mio. in 2018) entspricht dies einer Anzahl von 190 564 Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2014 und von 217 204 im Jahr 2018. Aus dieser Entwicklung leitet der pU einen jährlichen mittleren Anstieg von 6660 Patientinnen und Patienten ab. Er schreibt die Anzahl aus dem Jahr

2018 auf Grundlage dieses Anstiegs bis ins aktuelle Jahr fort. Daraus resultiert eine Anzahl von 237 185 Patientinnen und Patienten im Jahr 2021.

## **Schritt 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen**

### ***Berechnung der Untergrenze***

Im nächsten Schritt geht der pU davon aus, dass ca. 20,69 % der stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Depression aus Schritt 1 depressive Symptome aufweisen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen.

Für diesen Anteil stützt sich der pU auf eine retrospektive Patientenaktenanalyse der Landschaftsverband-Westfalen-Lippe(LWL)-Klinik Dortmund aus dem Jahr 2021 [20]. Der pU beschreibt, dass die Grundlage der Analyse die im Krankenhausinformationssystem hinterlegten Daten aller im Zeitraum von 2017 bis 2019 vollstationär behandelten Personen bilden. Im genannten Zeitraum seien 23 224 stationäre Aufnahmen von ca. 12 000 Personen dokumentiert worden. Darunter seien 4707 Aufnahmen von 3329 gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Depression gewesen. Der pU erläutert, dass als Analysepopulation eine Stichprobe von 540 Patientinnen und Patienten gezogen wurde, indem die jeweils ersten 15 Aufnahmen eines jeden Monats für die 3 genannten Jahre ausgewählt wurden. Zufällig sei dabei keine Wiederaufnahme eingeschlossen worden.

Nach Angabe des pU wurde in der Analysepopulation untersucht, bei wie vielen Patientinnen und Patienten in der Aufnahmesituation Suizidgedanken mit Handlungsabsicht vorlagen. Hierfür musste, den Ausführungen des pU zufolge, 1 der folgenden Kriterien erfüllt werden:

- keine Distanzierung von Suizidgedanken mit Handlungsabsicht in der Aufnahmesituation durch die Patientin bzw. den Patienten oder
- bestehende Suizidalität als Aufnahmegrund, auch wenn die Patientin bzw. der Patient sich im Aufnahmegespräch davon distanziert oder
- Suizidversuch innerhalb der letzten 3 Tage (eventuell zuvor somatische Untersuchung notwendig), auch wenn die Patientin bzw. der Patient sich in der Aufnahmesituation davon distanziert

Der pU beschreibt, dass es in der gesamten Analysepopulation 158 Aufnahmen (ca. 29,26 % von 540 Aufnahmen) gegeben hat, bei denen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht vorlagen.

Unter Berücksichtigung des Verhältnisses der Anzahl der Aufnahmen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, das sich basierend auf allen potenziell zur Analyse verfügbaren gesetzlich Versicherten mit mittelgradiger bis schwerer Depression aus der LWL-Klinik ergibt ( $4707 \div 3329 \approx 1,41$ ), berechnet der pU einen Anteil von ca. 20,69 % für Patientinnen und Patienten, die Suizidgedanken mit Handlungsabsicht aufweisen ( $29,26 \% \div 1,41 \approx 20,69 \%$ ).

Der pU überträgt den Anteilswert von 20,69 % auf die Patientenzahl aus Schritt 1. Es resultiert eine Anzahl von 49 082 stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Depression, deren depressive Symptome einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Diese sieht der pU als Untergrenze der Anzahl in der GKV-Zielpopulation an.

### ***Berechnung der Obergrenze***

Laut pU ist aufgrund der Zulassung von Esketamin als akute Kurzzeitbehandlung [18] auch eine obere Grenze der Patientenzahl zu berechnen, da es sehr wahrscheinlich sei, dass Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation mehrmals innerhalb 1 Jahres stationär aufgenommen und behandelt werden. Um dies zu berücksichtigen, multipliziert der pU die Untergrenze von 49 082 Patientinnen und Patienten mit dem Faktor, der zuvor basierend auf dem Verhältnis von Aufnahmen zu Patientinnen und Patienten aus der Untersuchung der LWL-Klinik Dortmund [20] ermittelt wurde (ca. 1,41). Auf diese Weise ermittelt der pU als Obergrenze eine Fallzahl von 69 205 mit Bezug auf stationär behandelte Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Depression, deren depressive Symptome einem psychiatrischen Notfall entsprechen.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Limitationen vor, sodass die Anzahl der Patientinnen und Patienten insgesamt mit Unsicherheit behaftet ist. Die wesentlichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden beschrieben.

#### ***Zu Schritt 1:***

Als Ausgangsbasis für seine Berechnung berücksichtigt der pU ausschließlich stationär behandelte Patientinnen und Patienten. Dies ist im vorliegenden Fall nachvollziehbar. Zwar beinhaltet die Fachinformation keine ausdrückliche Einschränkung auf den stationären Sektor, aber ihr ist zu entnehmen, dass bei den Patientinnen und Patienten in den auf die akute Kurzzeitbehandlung bezogenen Zulassungsstudien Aspire I und Aspire II nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes eine akutpsychiatrische Hospitalisierung aufgrund der unmittelbaren Suizidgefahr klinisch indiziert war (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) [18]. Auch gemäß der S3-Leitlinie zur unipolaren Depression und der S2k-Leitlinie zur Notfallpsychiatrie ist bei akuter Suizidalität eine stationäre Behandlung zunächst angezeigt [14,17].

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

Der pU gibt auf Grundlage der Untersuchung von Werner et al. eine Anzahl von 217 204 Erwachsenen mit mittelgradiger bis schwerer Depression an, die im Jahr 2018 stationär behandelt werden [19]. Diese Anzahl liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie die Anzahl der vollstationären Fälle pro Jahr basierend auf den aktuellsten Angaben der

Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes [21,22] – wenn man beim Abgleich dieselben ICD-10-Codierungen ansetzt und den geschätzten Anteil der gesetzlich Versicherten mitberücksichtigt. Die Krankenhausstatistik spricht allerdings nicht für so einen deutlichen jährlichen Anstieg der Fallzahl mittelgradiger bis schwerer Depressionen wie der pU basierend auf Werner et al. [19] annimmt.

### ***Zu Schritt 2:***

Bezug nehmend auf die vom pU vorgelegte Untersuchung aus der LWL-Klinik Dortmund [20] sind die folgenden Aspekte zu erwähnen:

Es führt zu Unsicherheit, dass die Aussagekraft der Erkenntnisse aus 1 psychiatrischen Klinik für die Gesamtheit aller in Krankenhäusern stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Depression limitiert ist. Wie der pU selbst richtig beschreibt, ist davon auszugehen, dass sich die in verschiedenen Einrichtungen behandelten Patientinnen und Patienten abhängig von der jeweiligen Spezialisierung im Krankenhaus unterscheiden. Der pU führt verschiedene Argumente an, warum aus seiner Sicht die Ergebnisse der Untersuchung dennoch auf die Anzahl aus Schritt 1 übertragbar sind. Er beschreibt insbesondere, dass der Anteil mittelgradig depressiv Erkrankter an der potenziell verfügbaren Gesamtpopulation der Untersuchung (99 von 4707 Aufnahmen [ca. 2,1 %]) und der entsprechende Anteil an den identifizierten Patientinnen und Patienten mit Suizidalität und Handlungsabsicht (3 von 158 Patientinnen und Patienten der Analysepopulation [ca. 1,9 %]) ähnlich hoch seien. Daraus lässt sich jedoch nicht auf die Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf die Gesamtheit der stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Depression schließen. Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Spezialisierungen kann sich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Suizidalität mit Handlungsabsicht zwischen verschiedenen Kliniken dennoch unterscheiden.

Zusätzlich ist die Repräsentativität der innerhalb der Untersuchung gezogenen Analysepopulation fraglich, da im Rahmen der Erhebungsmethodik ausschließlich Aufnahmen am Monatsanfang Berücksichtigung finden. Es findet nur ein Anteil von ca. 11,5 % der potenziell auswertbaren Aufnahmen Berücksichtigung (540 von 4707) und es fallen keine Wiederaufnahmen in die Analysepopulation, obwohl sie in der Untersuchung häufig vorzukommen scheinen (insgesamt 4707 Aufnahmen bei 3329 Patientinnen und Patienten).

Im Hinblick auf die Anteilsberechnung der Patientinnen und Patienten mit Suizidgedanken mit Handlungsabsicht ist nicht nachvollziehbar, dass der pU den aus der reduzierten Analysepopulation gewonnenen Anteilswert von 29,26 % auf Grundlage des Faktors von 1,41 (Verhältnis aller potenziell auswertbaren Aufnahmen zur entsprechenden Patientenzahl) umrechnet. Die reduzierte Analysepopulation umfasst laut pU keine Wiederaufnahmen, sodass unklar ist, wie sich der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Suizidgedanken mit Handlungsabsicht betroffen sind, von dem entsprechenden Anteil der Aufnahmen unterscheidet.

Der pU beschreibt, dass die Beurteilung des Vorliegens einer Suizidalität mit Handlungsabsicht für die Aufnahmesituation stattfand. Es kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass einige Patientinnen und Patienten erst im Behandlungsverlauf nach der Aufnahme eine akute Suizidalität entwickeln.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU berechnet eine Entwicklung der Patientenzahl bis ins Jahr 2026. Dafür nimmt er einen jährlichen Anstieg der Anzahl stationär behandelter Erwachsener in der GKV mit einer mittelgradigen bis schweren Depression um 6660 Patientinnen und Patienten an (siehe auch Schritt 1 bei der Berechnung der Patientenzahl). Davon abgesehen berechnet er die Anzahl der Patientinnen und Patienten analog zur vorher beschriebenen Vorgehensweise. Somit geht der pU davon aus, dass die von ihm ermittelte Anzahl bzw. Fallzahl in der GKV-Zielpopulation kontinuierlich bis zum Jahr 2026 auf einen Wert von 55 973 bis 78 922 ansteigt. Wie zuvor beschrieben, spricht die Krankenhausstatistik nicht für so einen deutlichen jährlichen Anstieg der Fallzahl mittelgradiger bis schwerer Depressionen [21,22].

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von
  - Krisenintervention / Psychotherapie,
  - medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe,
  - Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation und
  - EKT.

Es wird davon ausgegangen, dass die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie die Standardtherapie in der vorliegenden Therapiesituation definiert (die Anwendung von Esketamin soll als Zusatztherapie zur Standardtherapie erfolgen).

Laut der Fachinformation wird Esketamin im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie angewendet [18]. Um die Kosten möglicher

Kombinationspartner von Esketamin abzubilden, stellt der pU exemplarisch Kosten für Escitalopram, für Escitalopram + Mirtazapin sowie für Escitalopram + Quetiapin (Augmentationstherapie) dar. Die Auswahl begründet er damit, dass diese in den Studien SUI3001 und SUI3002 die am häufigsten eingesetzte Monotherapie, Antidepressiva-kombination bzw. Antidepressiva + Augmentationstherapie gewesen seien. Bei Betrachtung anderer Kombinationspartner ist von abweichenden Kosten auszugehen.

Bei seiner Kostenberechnung beschränkt sich der pU sowohl bei Esketamin und seinen Kombinationspartnern als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf eine Anwendung im stationären Sektor. Dies ist insofern nachvollziehbar, als dass bei akuter Suizidalität eine stationäre Behandlung gemäß der beiden Leitlinien zur Notfallpsychiatrie bzw. zur unipolaren Depression zunächst angezeigt ist [14,17].

Der pU stellt die Kosten von Esketamin und seiner Kombinationspartner auf Grundlage von Klinikeinkaufspreisen dar. Für die Kosten der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU ausschließlich Angaben in Form einer pauschalen stationären Vergütung (Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik [PEPP]). Eine differenzierte Kostenberechnung für einzelne Wirkstoffe auf Grundlage von Fachinformationen legt der pU nicht vor. In diesem Zusammenhang ist zum einen darauf hinzuweisen, dass im Fall einer stationären Anwendung von Esketamin ebenfalls eine pauschale Vergütung des stationären Aufenthalts stattfinden würde. Zum anderen ist für Esketamin, wie zuvor beschrieben wurde, von einer Anwendung als Zusatztherapie zur Standardtherapie bzw. zweckmäßigen Vergleichstherapie auszugehen. Dementsprechend wären die für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechneten Kosten folgerichtig auch für Esketamin zu veranschlagen.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Esketamin entsprechen der Fachinformation [18]. Die akute Kurzzeitbehandlung mit Esketamin findet 2-mal wöchentlich für 4 Wochen statt. Dies entspricht 8 Behandlungstagen.

Für die exemplarischen Kombinationspartner von Esketamin geht der pU jeweils von einer 1-mal täglichen Anwendung aus. Dies ist auf Grundlage der Fachinformationen nachvollziehbar [23-25]. Der pU veranschlagt jeweils 28 Behandlungstage für Escitalopram, Mirtazapin und Quetiapin und verweist dafür auf die 4-wöchentliche Behandlungsdauer von Esketamin. Laut der Fachinformation von Esketamin sollte die Therapie mit oralen Antidepressiva nach der 4-wöchentlichen Behandlung nach ärztlichem Ermessen fortgesetzt werden [18]. Dies berücksichtigt der pU nicht in seiner Berechnung.

- Laut der Fachinformation ist bei Escitalopram eine Behandlung über mindestens 6 Monate nach Rückbildung der Symptome notwendig, um den Therapieerfolg zu sichern [24].

- Laut der Fachinformation sollten bei Mirtazapin Patientinnen und Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind [25].
- In der Fachinformation von Quetiapin findet sich keine ausdrückliche Angabe zur Behandlungsdauer [23]. Sie beinhaltet aber den Hinweis, dass sich bei Quetiapin in Kurzzeitstudien (6 Wochen) zur Zusatztherapie eine antidepressive Wirkung zeigte (siehe Abschnitt 4.2 in Verbindung mit 5.1 der Fachinformation [23]).

Für die verschiedenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermittelt der pU zunächst eine durchschnittliche Klinikverweildauer. Dazu ermittelt er mithilfe des PEPP-Browsers 2021 [26] die aus seiner Sicht für Patientinnen und Patienten mit den ICD-10-Diagnosen F32.1 bis F32.3 und F33.1 bis F33.3 relevanten PEPP-Pauschalen. Auf Grundlage seiner Auswahl (P003A, P003B, P003C, PA04A, PA04B, PA04C, PP04A, PP04B) berechnet er unter Einbezug des PEPP-Browsers eine durchschnittliche Klinikverweildauer von 45,9 Behandlungstagen. Dies entspricht dem arithmetischen Mittelwert aus den mittleren Verweildauern der einzelnen PEPP-Pauschalen. Es ist anzumerken, dass die vom pU ermittelte durchschnittliche Verweildauer für die hier zu betrachtende Population mit Unsicherheit behaftet ist, weil in die Ermittlung der mittleren Verweildauer der einzelnen Pauschalen gemäß PEPP-Browser auch andere Krankheitsbilder bzw. Indikationen eingehen.

Für die EKT beschreibt der pU, dass er eine Anzahl von 12,5 Sitzungen im Rahmen eines 1-maligen stationären Aufenthalts über 45,9 Tage annimmt. Diese Angabe entspricht dem Mittelwert basierend auf einer Serie von 5 bis 20 Einzelbehandlungen im Abstand von einigen Tagen, die gemäß einer Publikation von Grözinger aus dem Jahr 2016 [27] in der Regel für einen therapeutischen Effekt benötigt werden. Der pU berücksichtigt zusätzlich eine Erhaltungstherapie, da diese das Rückfallrisiko nach einer EKT erheblich reduziere [27]. Für diese geht er anhand einer Kostenstrukturanalyse der EKT und der zuvor genannten Publikation davon aus, dass sie in sukzessive größer werdenden Abständen von 2 bis 6 Wochen [28] und über einen Zeitraum von 6 Monaten [27] stattfindet. Auf dieser Basis veranschlagt er 6 EKT-Sitzungen im Rahmen der Erhaltungstherapie und nimmt zusätzlich an, dass für jede dieser Sitzungen eine stationäre Aufnahme von 2 Tagen [28] erforderlich ist (d. h., es resultieren 12 weitere stationäre Behandlungstage im Zuge der Erhaltungstherapie). Die Annahmen zur Behandlungsdauer der EKT sind anhand der vom pU zitierten Referenzen [27,28] grundsätzlich nachvollziehbar. Anstelle des Mittelwerts von 12,5 Sitzungen im Rahmen des primären stationären Aufenthalts könnte man jedoch eine Spanne von 5 bis 20 Sitzungen ansetzen, um die Unsicherheit angemessen abzubilden. Auf Grundlage der S3-Leitlinie zur unipolaren Depression könnte man auch eine geringfügig höhere Anzahl von Behandlungssitzungen in der Erhaltungstherapie annehmen, weil der Leitlinie zufolge die Behandlungsintervalle von 1-mal wöchentlich auf 1-mal monatlich wechseln [14].

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch pro Behandlungstag von Esketamin (84 mg) entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung für Erwachsene < 65 Jahre [18]. In Abhängigkeit der Verträglichkeit kann eine Dosisreduktion auf 56 mg vorgenommen werden [18]. Für Erwachsene  $\geq 65$  Jahre ist der Fachinformation für das vorliegende Anwendungsgebiet keine empfohlene Dosierung zu entnehmen. Laut Fachinformation wurde Esketamin nicht bei älteren Patientinnen und Patienten als akute Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer Major Depression untersucht [18].

Für Escitalopram berücksichtigt der pU die gemäß der Fachinformation übliche Tagesdosis von 10 mg [24]. Es ist darauf hinzuweisen, dass je nach individuellem Ansprechen die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden kann. Bei älteren Patientinnen und Patienten (> 65 Jahre) beträgt die tägliche Dosis zu Behandlungsbeginn 5 mg, je nach individuellem Ansprechen kann sie aber auf 10 mg erhöht werden [24].

Der pU setzt für Mirtazapin einen Verbrauch von 30 mg pro Tag an. Laut der Fachinformation beträgt die wirksame Tagesdosis im Regelfall zwischen 15 mg und 45 mg; die Anfangsdosis beträgt 15 mg oder 30 mg [25].

Für Quetiapin berechnet der pU die Kosten auf Grundlage einer täglichen Anwendung von 150 mg. Laut der Fachinformation beträgt die Tagesdosis zu Behandlungsbeginn 50 mg am 1. und 2. Tag und 150 mg am 3. und 4. Tag; in Kurzzeitstudien zur Zusatztherapie zeigte sich eine antidepressive Wirkung bei 150 mg und 300 mg pro Tag [23]. Die Fachinformation weist auch darauf hin, dass die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt sicherstellen sollte, dass zur Therapie die niedrigste wirksame Dosis, beginnend mit 50 mg pro Tag, angewendet wird [23]. Zusätzlich fällt auf Grundlage der Fachinformation die Dosistitration bei älteren Patientinnen und Patienten anders aus (50 mg pro Tag am 1. bis 3. Tag; danach Erhöhung auf 100 mg pro Tag am 4. Tag und auf 150 mg pro Tag am 8. Tag; falls eine Dosissteigerung auf 300 mg erforderlich ist, sollte diese nicht vor dem 22. Tag erfolgen) [23].

Für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (außer der EKT) geht der pU davon aus, dass 1-malig eine PEPP-Pauschale für den 45,9-tägigen stationären Aufenthalt anfällt.

Für die EKT trifft der pU die Annahme, dass im Rahmen der Erstbehandlung neben der PEPP-Pauschale für den 45,9-tägigen stationären Aufenthalt Zusatzpauschalen für die 12,5 Sitzungen der EKT kostenwirksam werden ( $1 \times$  Grundleistung inkl. 1. Sitzung und  $11,5 \times$  Therapiesitzung). Für die anschließende Erhaltungstherapie der EKT setzt der pU weitere Kosten auf Grundlage einer PEPP-Pauschale für den stationären Aufenthalt (12 zusätzliche Tage) sowie Kosten für die Therapiesitzungen (6 Sitzungen) mittels Zusatzpauschale an.

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

- Für Escitalopram (Wirkstärke 10 mg, Packungsgröße 100 Stück) gibt er Packungskosten von 8,65 € an. Diese scheinen sich auf Escitalopram Mylan Filmtabletten zu beziehen. In der Lauer-Taxe finden sich auch Präparate mit abweichenden Klinikeinkaufspreisen.
- Für Mirtazapin (Wirkstärke 30 mg, Packungsgröße 100 Stück) gibt er Packungskosten von 25,93 € an. Diese scheinen sich auf Mirtazelon 30 mg Filmtabletten zu beziehen. In der Lauer-Taxe finden sich auch Präparate mit abweichenden Klinikeinkaufspreisen.
- Für Quetiapin (Wirkstärke 150 mg, Packungsgröße 100 Stück) gibt er Packungskosten von 31,82 € an. Diese scheinen sich auf Quetiapin-neuraxpharm Retardtabletten zu beziehen. Für andere Präparate dieser Wirkstärke und Packungsgröße finden sich in der Lauer-Taxe keine Angaben zum Klinikeinkaufspreis.

Für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU zunächst Angaben zu Kosten für die stationäre Behandlung, die er auf Grundlage von PEPP-Pauschalen berechnet hat. Nach Aussage des pU wurden zur Kostenberechnung mittels durchschnittlicher Verweildauer über die PEPP-Pauschalen hinweg bei Patientinnen und Patienten mit den ICD-10-Diagnosen F32.1 bis F32.3 und F33.1 bis F33.3 die durchschnittlichen Gesamtkosten per PEPP-Pauschalen zugrunde gelegt. Er berechnet für die von ihm angenommene stationäre Behandlung über eine durchschnittliche Verweildauer von 45,9 Tagen Kosten in Höhe von 14 947,94 €. Für die EKT nimmt der pU an, dass dieses Entgelt nur der Vergütung für die stationäre Behandlung der Ersttherapie entspricht. Für die Erhaltungstherapie fallen laut pU weitere Kosten in Höhe von 4652,24 € an (Annahme eines 2-tägigen stationären Aufenthalts je EKT-Sitzung im Rahmen der Erhaltungstherapie; dies entspricht bei 6 Sitzungen 12 Tagen). Die beiden Werte für die pauschale Vergütung lassen sich auf Grundlage der Angaben des pU rechnerisch nicht nachvollziehen.

Mit Bezug auf die EKT beschreibt der pU außerdem, dass ein Zusatzentgelt existiert, das sich aus einer Grundleistung (inklusive der 1. Sitzung) in Höhe von 394,58 € (ZP73.01) und einer Vergütung in Höhe von 298,23 € (ZP73.02) je weiterer Sitzung zusammensetzt. Diese Angaben entsprechen dem PEPP-Entgeltkatalog 2021 [29].

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Gemäß der Fachinformation von Esketamin müssen die Patientinnen und Patienten von medizinischem Fachpersonal überwacht werden, bis sie nach klinischer Einschätzung stabil genug sind, um entlassen zu werden [18]. Es sollte der Blutdruck etwa 40 Minuten nach der Anwendung sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden [18]. Bei ausschließlicher Anwendung von Esketamin im stationären Bereich ist davon auszugehen, dass die Vergütung der Nachbeobachtung und Überwachung der Patientinnen und Patienten in der pauschalen Vergütung der stationären Versorgung enthalten wäre.

Für die Kombinationspartner von Esketamin geht der pU von einer rein stationären Behandlung während der 4-wöchigen Anwendung von Esketamin aus. In diesem Zeitraum ist anzunehmen, dass die Vergütung etwaiger zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen in einer pauschalen Vergütung der stationären Versorgung enthalten wäre.

Für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der pU von einer rein stationären Behandlung aus. Es kann davon ausgegangen werden, dass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von der pauschalen Vergütung umfasst sind.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Esketamin Jahrestherapiekosten in Höhe von 8280,00 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten. Unter Annahme der vom pU angegebenen Packungskosten ohne Mehrwertsteuer ist diese Angabe für die Arzneimittelkosten der akuten Kurzzeitbehandlung plausibel. Bei Berücksichtigung der Mehrwertsteuer ergeben sich höhere Kosten. Der pU setzt für Esketamin keine Kosten für die pauschale Vergütung des stationären Aufenthalts an, obwohl er von einer stationären Behandlung ausgeht. Für Esketamin ist von einer Anwendung als Zusatztherapie zur Standardtherapie bzw. zweckmäßigen Vergleichstherapie auszugehen (siehe Abschnitt 3.2). Dementsprechend wären die für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesetzten Kosten folgerichtig auch für Esketamin zu veranschlagen.

Im Hinblick auf die Kombinationspartner von Esketamin ermittelt der pU für Escitalopram Jahrestherapiekosten in Höhe von 2,42 €, für Mirtazapin in Höhe von 7,26 € und für Quetiapin in Höhe von 8,91 €. Diese Angaben umfassen ebenfalls ausschließlich Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer. Es ist von etwas höheren Kosten auszugehen sofern man, unter Berücksichtigung der empfohlenen Behandlungsdauern laut der Fachinformationen [23-25], von einem Zeitraum über die akute Kurzzeitbehandlung hinaus ausgeht. Die Kosten der vom pU exemplarisch gewählten Kombinationspartner fallen jedoch vor dem Hintergrund der deutlich höheren Kosten von Esketamin eher geringfügig aus.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 25 213,78 € pro Patientin bzw. Patient an. Diese Angabe setzt sich zusammen aus

- 14 947,94 € auf Grundlage von PEPP-Pauschalen für eine stationäre Behandlung über durchschnittlich 45,9 Tage,
- 4652,24 € auf Grundlage von PEPP-Pauschalen für die zusätzliche stationäre Behandlung über 12 Tage im Rahmen der Erhaltungstherapie der EKT und
- 5613,61 € auf Grundlage der Zusatzpauschale für die EKT, wovon 3824,23 € auf die EKT im Rahmen des 45,9-tägigen stationären Aufenthalts ( $[1 \times 394,58 \text{ €}] + [11,5 \times 298,23 \text{ €}]$ ) und 1789,38 € auf die EKT-Sitzungen der Erhaltungstherapie ( $6 \times 298,23 \text{ €}$ ) entfallen.

Die beiden erstgenannten, auf PEPP-Pauschalen basierenden Werte sind auf Grundlage der Angaben des pU rechnerisch nicht nachvollziehbar. Der auf der EKT-Zusatzpauschale basierende Wert ist für die vom pU angenommene Anzahl der Behandlungssitzungen plausibel. Der pU geht mit der Bildung der Summe für die zweckmäßige Vergleichstherapie davon aus, dass diese immer eine EKT (inklusive Erhaltungstherapie) umfasst, obwohl die Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung verschiedener Behandlungsoptionen stattfindet. Gemäß der S3-Leitlinie zur unipolaren Depression kommt die EKT bei schweren depressiven Episoden primär in bestimmten Situationen zum Einsatz – u. a. bei Vorliegen eines besonders dringlichen Zustandsbilds (z. B. vital bedrohlich oder schwer suizidal) [14]. Eine EKT-Erhaltungstherapie sollte nach erfolgreicher Behandlungsserie bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die unter einer adäquaten sonstigen Rezidivprophylaxe in der Anamnese einen Rückfall hatten bzw. eine Unverträglichkeit gegenüber einer Rezidivprophylaxe aufweisen bzw. eine entsprechende Präferenz haben [14].

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass Esketamin ausschließlich im vollstationären Bereich zum Einsatz kommt. Er weist darauf hin, dass die Kontraindikationen aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation [18] zu berücksichtigen sind. Darüber hinaus verweist er auf die Häufigkeit von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001.

In der Gesamtschau geht der pU davon aus, dass die von ihm beschriebenen limitierenden Einflussfaktoren eine geringe Relevanz bei der Bewertung der Versorgungsanteile haben und verweist auf die dargestellten Unsicherheiten bei der Ermittlung der Zielpopulation.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Esketamin, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patientinnen und 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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|
| erwachsene Patientinnen und 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   | Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krisenintervention / Psychotherapie</li> <li>▪ medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe</li> <li>▪ Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation<sup>c</sup></li> <li>▪ elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/>                     b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in dieser Therapiesituation. Daher wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen entsprechend der genannten Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes adäquat behandelt werden.<br/>                     c. Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> |  |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)   | Bezeichnung der Patientengruppe  | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar  |
|--|--|--|--|
| Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie   | Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, die eine akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome bedürfen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen | 49 082–69 205 <sup>b</sup>                         | Die Angaben sind rechnerisch nachvollziehbar, aber es liegen methodische Limitationen vor, sodass die Anzahl insgesamt mit Unsicherheit behaftet ist.<br><br>Dies ergibt sich insbesondere daraus, dass die Aussagekraft des Anteils der Patientinnen und Patienten mit akuter Suizidalität aus 1 psychiatrischen Klinik eingeschränkt ist. Wie der pU selbst beschreibt, ist davon auszugehen, dass sich die in verschiedenen Einrichtungen behandelten Patientinnen und Patienten abhängig von der jeweiligen Spezialisierung der Einrichtung unterscheiden. |
| <p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Bei der Obergrenze handelt es sich laut pU um eine Fallzahl, bei deren Ermittlung Berücksichtigung fand, dass Patientinnen und Patienten auch mehrmals pro Jahr behandelt werden können.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |  |  |  |

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar  |
|--|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| Esketamin  | Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, die eine akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome bedürfen, die nach ärztlichem | 8280 <sup>b</sup>                    | 0   | 0  | 8280                                    | Die Angabe zu den Kosten für Esketamin ist unter Annahme der vom pU angegebenen Packungskosten ohne Mehrwertsteuer für die akute Kurzzeitbehandlung plausibel. Bei Berücksichtigung der Mehrwertsteuer ergeben sich höhere Kosten.<br>Der pU setzt für Esketamin keine Kosten für die pauschale Vergütung des stationären Aufenthalts an, obwohl er von einer stationären Behandlung ausgeht. Für Esketamin ist von einer Anwendung als Zusatztherapie zur Standardtherapie bzw. zweckmäßigen Vergleichstherapie auszugehen. Dementsprechend wären die für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesetzten Kosten folgerichtig auch für Esketamin zu veranschlagen. |
| + orale antidepressive Therapie <sup>c</sup>   | Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen  | 2,42–11,33 <sup>d</sup>              | 0   | 0  | 2,42–11,33                              | Im Hinblick auf die vom pU ausgewählten exemplarischen Kombinationspartner von Esketamin ist von höheren Kosten auszugehen sofern man, unter Berücksichtigung der empfohlenen Behandlungsdauern laut der Fachinformationen [23-25], von einem Zeitraum über die akute Kurzzeitbehandlung hinaus ausgeht. Die Kosten der Kombinationspartner fallen jedoch vor dem Hintergrund der deutlich höheren Kosten von Esketamin eher geringfügig aus.  |

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar   |
|---|---|--------------------------------------|---|--|--|---|
| <p>Eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von</p> <p>Krisenintervention / Psychotherapie,</p> <p>medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe,</p> <p>Einleiten einer adäquaten anti-depressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation und</p> <p>EKT</p>   | <p>Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, die eine akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome bedürfen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen</p> | 25 213,78                            | 0   | 0  | 25 213,78                              | <p>Die Angabe setzt sich zusammen aus 14 947,94 € und 4652,24 € auf Grundlage von PEPP-Pauschalen (stationäre Behandlung über 45,9 Tage bzw. über 12 Tage – Letzteres im Rahmen der Erhaltungstherapie der EKT) und 5613,61 € auf Grundlage der Zusatzpauschale für die EKT.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die beiden erstgenannten Werte lassen sich auf Grundlage der Angaben in Modul 3 B rechnerisch nicht nachvollziehen.</li> <li>▪ Der auf der EKT-Zusatzpauschale basierende Wert ist für die vom pU angenommene Anzahl der Behandlungssitzungen (12,5 Sitzungen zu Beginn, 6 Sitzungen in der Erhaltungstherapie) plausibel.</li> <li>▪ Der pU geht mit der Bildung der Summe davon aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie immer eine EKT umfasst, obwohl die Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung verschiedener Behandlungsoptionen stattfindet.</li> </ul> |
| <p>a. Angaben des pU<br/> b. Angabe ohne Mehrwertsteuer<br/> c. Der pU stellt exemplarisch Kosten für Escitalopram, Escitalopram + Mirtazapin und Escitalopram + Quetiapin dar.<br/> d. Angaben ohne Mehrwertsteuer. Die Untergrenze bezieht sich auf Escitalopram, die Obergrenze auf Escitalopram + Quetiapin.</p> <p>EKT: elektrokonvulsive Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |   |                                      |   |  |  |   |

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

##### **1.8.1 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

###### **1.8.1.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Anforderungen an die Infrastruktur**

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

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

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

#### **Dosierung**

1) *Therapieresistente Major Depression:*

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

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

| <b>Induktionsphase</b>  | <b>Erhaltungsphase</b>   |
|---|--|
| <b>Woche 1-4:</b><br>Initialdosis Tag 1: 56 mg<br>Anschließende Dosen: 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich                         | <b>Woche 5-8:</b><br>56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich<br><br><b>Ab Woche 9:</b><br>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  $\geq 65$  Jahre mit therapieresistenter Major Depression

| Induktionsphase  | Erhaltungsphase  |
|--|--|
| <b>Woche 1-4:</b><br>Initialdosis Tag 1: 28 mg<br>Anschließende Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen | <b>Woche 5-8:</b><br>28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen<br><br><b>Ab Woche 9:</b><br>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.

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.*

#### ▫ *Nierenfunktionsstörungen*

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

#### ▫ *Ethnische Zugehörigkeit*

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

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

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

▫ *Kinder und Jugendliche*

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

**Art der Anwendung**

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

*Niesen nach der Anwendung*

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

*Anwendung im gleichen Nasenloch bei 2 aufeinanderfolgenden Sprühstößen*

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

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

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen, erforderliche Überwachungsmaßnahmen und besondere Warnhinweise für die Anwendung**

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

**Beurteilung vor Behandlungsbeginn**

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

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

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

**Nachbeobachtung nach der Anwendung**

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

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

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Besondere Warnhinweise für die Anwendung**

#### ***Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung***

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

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

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

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

#### ***Neuropsychiatrische und motorische Beeinträchtigungen***

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

#### ***Atemdepression***

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

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

### ***Auswirkung auf den Blutdruck***

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

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

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

### ***Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen***

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

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

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

### **Arzneimittelmissbrauch, -abhängigkeit und -entzug**

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

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

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

### **Andere gefährdete Patientengruppen**

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

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

### ***Ältere Patienten (65 Jahre und älter)***

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

### ***Schwere Leberfunktionsstörung***

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

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

### ***Symptome des Harntrakts***

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

### **Gegenanzeigen**

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

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

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

#### ***Schwangerschaft***

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

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

#### ***Stillzeit***

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

#### ***Fertilität***

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

### **Nebenwirkungen**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

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

***Tabellarische Liste der Nebenwirkungen***

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

Tabelle 1-17: Nebenwirkungen mit Esketamin

| Systemorganklasse  | Nebenwirkung  |  |  |
|--|---|--|--|
|  | Häufigkeit  |  |  |
|  | Sehr häufig   | Häufig   | Gelegentlich   |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | Dissoziation  | Angst, Euphorie, Verwirrheitszustand, Derealisation, Reizbarkeit, Halluzinationen einschließlich optischer Halluzinationen, Agitiertheit, Illusionen, Panikattacke, veränderte Zeitwahrnehmung | psycho-motorische Verlangsamung, emotionaler Stress, Dysphorie |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz, Dysgeusie, Hypästhesie | Parästhesie, Sedierung, Tremor, geistige Beeinträchtigung, Lethargie, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörung   | Nystagmus, psychomotorische Hyperaktivität                     |
| Augenerkrankungen  |   | verschwommenes Sehen   |  |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                     | Vertigo   | Tinnitus, Hyperakusis  |  |
| 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, Hamdrang  |  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |   | anormales Gefühl, Trunkenheitsgefühl, Asthenie, Weinen, Gefühl der Körpertemperaturänderung  | Gangstörung  |
| Untersuchungen   | erhöhter Blutdruck  |  |  |

## ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

### *Dissoziation*

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

### *Sedierung/Somnolenz*

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

### *Blutdruckveränderungen*

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

### *Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen*

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

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

### *Symptome des Harntrakts*

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

### *Überdosierung*

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

### ***Symptome***

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

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

### ***Maßnahmen***

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

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

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

### **1.8.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **▫ Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

*Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:*

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

▫ **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

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

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

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

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

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

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

*Das folgende Schulungsmaterial soll Patienten zur Verfügung gestellt werden:*

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

*Der Patientenleitfaden soll ebenfalls das Bewusstsein erhöhen für:*

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

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

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

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

#### 1.8.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 1-18: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen

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

| Risiko  | Routine risikominimierende Maßnahmen   | Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen   |
|---|--|--|
| Vorübergehende dissoziativen Zustände und Wahrnehmungsstörungen | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</li> <li>• Empfehlungen zur Dosisanpassung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt</li> <li>• 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</li> <li>• Empfehlungen zur Nachbeobachtung nach der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt</li> <li>• 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</li> <li>• Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Patientenleitfaden</li> <li>• Checkliste für medizinisches Fachpersonal Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen</li> </ul> |

| Risiko                | Routine risikominimierende Maßnahmen   | Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen   |
|-----------------------|--|--|
| Bewusstseinsstörungen | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</li> <li>• Empfehlungen zur Dosisanpassung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt</li> <li>• 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</li> <li>• Empfehlungen zur Nachbeobachtung nach der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt</li> <li>• 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</li> <li>• Empfehlung, dass die Anwendung von Spravato® und die anschließende Nachbeobachtung in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden muss (Fachinformation Abschnitt 4.2)</li> <li>• Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Patientenleitfaden</li> <li>• Checkliste für medizinisches Fachpersonal Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen</li> </ul> |

| Risiko             | Routine risikominimierende Maßnahmen  | Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen  |
|--------------------|---|---|
| Erhöhter Blutdruck | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, and 4.8</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</li> <li>• 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</li> <li>• Empfehlungen für die Behandlung von Patienten, deren Blutdruck vor der Anwendung erhöht ist, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Patientenleitfaden</li> <li>• Checkliste für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen</li> </ul> |

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

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

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

### **1.8.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

*Es bestehen keine weiteren Anforderungen als die zuvor genannten.*

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

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

#### ***1.8.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4***

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

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

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Fu DJ, Ionescu DF, Li X et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). J Clin Psychiatry 2020; 81(3). <https://dx.doi.org/10.4088/JCP.19m13191> 10.4088/JCP.19m13191.
4. Janssen Research & Development. 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) [unveröffentlicht]. 2019.
5. Janssen Research & Development. 54135419SUI3001: A 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 Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (Aspire I) [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03039192>.
6. Janssen-Cilag International. 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 [online]. [Zugriff: 07.04.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003990-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003990-17).
7. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). Int J Neuropsychopharmacol 2021; 24(1): 22-31. <https://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068> 10.1093/ijnp/pyaa068.

8. Janssen Research & Development. 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 II) [unveröffentlicht]. 2019.
9. Janssen Research & Development. 54135419SUI3002: A 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 Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (Aspire II) [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097133>.
10. Janssen-Cilag International. 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 [online]. [Zugriff: 07.04.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003992-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003992-23).
11. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2018; 175(7): 620-630. <https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060720>.
12. Janssen Research & Development. Clinical Study Report. A Double-blind, Randomized, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Subjects Assessed to be at Imminent Risk for Suicide. Protocol ESKETINSUI2001 - Phase 2a - JNJ-54135419 (esketamine) [unveröffentlicht]. 2017.
13. Janssen Research & Development. A Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Participants Who Are Assessed to be at Imminent Risk for Suicide [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133001>.
14. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie. Unipolare Depression. Langfassung [online]. 2015 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-0051\\_S3\\_Unipolare\\_Depression\\_2017-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf).
15. Grözinger M, Först C, Conca A et al. Elektrokonvulsionstherapie (EKT) in 24 Fragen; ein DGPPN-Ratgeber für Patienten und Angehörige [online]. [Zugriff: 17.03.2021]. URL: [https://www.dgppn.de/\\_Resources/Persistent/ee634bcd0d5f404d6eb5817a7a69902f8254060a/2017-01-05\\_EKT\\_Broschuere.pdf](https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/ee634bcd0d5f404d6eb5817a7a69902f8254060a/2017-01-05_EKT_Broschuere.pdf).

16. Bundesausschuss Gemeinsamer. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-195 [unveröffentlicht]. 2019.
17. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“. AWMF-Registernummer: 038-023 [online]. 2019 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-0231\\_S2k\\_Notfallpsychiatrie\\_2019-05\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-0231_S2k_Notfallpsychiatrie_2019-05_1.pdf).
18. Janssen-Cilag International. Fachinformation Spravato 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021). 2021.
19. Werner B, Schmitting S. Hospitalisation in Major Depressive Disorder Patients - A retrospective observational study using the BKK German Sickness Fund Database. 2021.
20. Ueberberg B, Assion HJ. Untersuchung zur Prävalenz einer therapieresistenten Depression bei mittelgradig bis schwer depressiven GKV-Patienten im vollstationären Behandlungssetting in einer retrospektiven 3-Jahresanalyse (2017 bis 2019). 2021.
21. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10-4-Steller [online]. 2021 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.
22. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten; 2018 [online]. 2020 [Zugriff: 01.04.2021]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/diagnose-krankenhauspatienten.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/diagnose-krankenhauspatienten.pdf?__blob=publicationFile).
23. Astrazeneca. Seroquel Prolong Retardtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 09.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Lundbeck. CipraleX 10 mg/20 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
25. Organon. REMERGIL SolTab 15 mg/30 mg/45 mg Schmeltabletten [online]. 2021 [Zugriff: 09.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. PEPP-Browser 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 29.01.2021]. URL: [https://www.g-drug.de/Datenbrowser\\_und\\_Begleitforschung/PEPP-Browser/PEPP-Browser\\_2021/PEPP-Browser\\_2021](https://www.g-drug.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/PEPP-Browser/PEPP-Browser_2021/PEPP-Browser_2021).
27. Grözinger M. Elektrokonvulsionstherapie. In: Psych up2date. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York; 2016. S. 99-109.
28. Lehnhardt FG, Dohle I, Sartorius A et al. Kostenstrukturanalyse der Elektrokonvulsionstherapie innerhalb eines leistungsorientierten Krankenhausbudgets. Psychiatr 2018; 86(11): 680-689. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-118337>.

29. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. PEPP-Entgeltkatalog 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 18.02.2021]. URL: [https://www.g-drg.de/Datenbrowser\\_und\\_Begleitforschung/PEPP-Browser/PEPP-Browser\\_2021/PEPP-Browser\\_2021](https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/PEPP-Browser/PEPP-Browser_2021/PEPP-Browser_2021).

**Anhang A Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001**

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie  | Studien-<br>design               | Population  | Interventionen (Zahl der<br>randomisierten<br>Patientinnen und Patienten)                    | Studiendauer  | Ort und Zeitraum der<br>Durchführung   | Primärer Endpunkt;<br>sekundäre<br>Endpunkte <sup>a</sup>  |
|---------|----------------------------------|---|--|---|--|--|
| SUI3001 | RCT,<br>doppelblind,<br>parallel | Erwachsene (18–64 Jahre) mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression <sup>b</sup> (MADRS-Gesamtwert > 28) und gegenwärtigen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht <sup>c</sup> , wodurch aus ärztlicher Sicht die Notwendigkeit einer akuten psychiatrischen Hospitalisierung <sup>d</sup> gegeben ist | Esketamin + antidepressive Therapie (N = 114)<br>Placebo + antidepressive Therapie (N = 112) | Screening:<br>≤ 48 Stunden vor der<br>1. Dosis der<br>Studienmedikation<br><br>Behandlung: 25 Tage <sup>e</sup><br><br>Beobachtung: 65 Tage | 49 Zentren in:<br>Bulgarien,<br>Deutschland, Estland,<br>Malaysia, Südafrika,<br>Republik Korea,<br>Spanien, Taiwan,<br>Ungarn, USA<br><br>06/2017–12/2018                           | primär: Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) 24 Stunden nach 1. Dosisgabe<br>sekundär: Morbidität, UEs |
| SUI3002 | RCT,<br>doppelblind,<br>parallel | Erwachsene (18–64 Jahre) mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression <sup>b</sup> (MADRS-Gesamtwert > 28) und gegenwärtigen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht <sup>c</sup> , wodurch aus ärztlicher Sicht die Notwendigkeit einer akuten psychiatrischen Hospitalisierung <sup>d</sup> gegeben ist | Esketamin + antidepressive Therapie (N = 115)<br>Placebo + antidepressive Therapie (N = 115) | Screening:<br>≤ 48 Stunden vor der<br>1. Dosis der<br>Studienmedikation<br><br>Behandlung: 25 Tage <sup>e</sup><br><br>Beobachtung: 65 Tage | 47 Zentren in:<br>Argentinien, Belgien,<br>Brasilien, Frankreich,<br>Kanada, Litauen,<br>Österreich, Polen,<br>Spanien, Tschechische<br>Republik, Türkei, USA<br><br>06/2017–04/2019 | primär: Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) 24 Stunden nach 1. Dosisgabe<br>sekundär: Morbidität, UEs |
| SUI2001 | RCT,<br>doppelblind,<br>parallel | Erwachsene (18–64 Jahre) mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression <sup>b</sup> (MADRS-Gesamtwert ≥ 22) und gegenwärtigen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht <sup>c</sup> , wodurch aus ärztlicher Sicht die Notwendigkeit einer akuten psychiatrischen Hospitalisierung <sup>d</sup> gegeben ist | Esketamin + antidepressive Therapie (N = 36)<br>Placebo + antidepressive Therapie (N = 32)   | Screening:<br>≤ 48 Stunden vor der<br>1. Dosis der<br>Studienmedikation<br><br>Behandlung: 25 Tage <sup>e</sup><br><br>Beobachtung: 56 Tage | 11 Zentren in den USA<br><br>06/2014–02/2016   | primär: Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) 4 Stunden nach 1. Dosisgabe<br>sekundär: Morbidität, UEs  |

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie   | Studien-<br>design | Population | Interventionen (Zahl der<br>randomisierten<br>Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der<br>Durchführung | Primärer Endpunkt;<br>sekundäre<br>Endpunkte <sup>a</sup> |
|--|--------------------|------------|---|--------------|--------------------------------------|---|
| <p>a. Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Gemäß den Kriterien des DSM-4 (SUI2001) bzw. DSM-5 (SUI3001, SUI3002), basierend auf einer klinischen Bewertung und durch das MINI bestätigt. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Major Depression mit psychotischen Symptomen, aktueller klinischer Diagnose einer psychotischen Störung, bipolaren (oder verwandten) Störung, Zwangsstörung, antisozialen oder Borderline-Persönlichkeitsstörung (SUI2001 zusätzlich: histrionische Persönlichkeitsstörung), sowie mit mittelgradiger oder schwerer Substanz- oder Alkoholmissbrauchsstörung (ausgenommen Nikotin und Koffein) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening</p> <p>c. bestätigt durch die Antwort „Ja“ auf folgende Fragen des MINI: SUI2001 (MINI-Version zu DSM-4): B5 (an Selbstmord gedacht [sich umzubringen]?) und B9 (beabsichtigt, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?); SUI3001 und 3002 (MINI-Version zu DSM-5): B3 ([auch nur einen Augenblick] daran gedacht, sich selbst zu schädigen, weh zu tun oder sich selbst zu verletzen: mindestens mit einer gewissen Absicht oder einem gewissen Bewusstsein, dass Sie daran sterben könnten; oder an Selbstmord gedacht [d. h. daran, sich umzubringen]?) und auf Frage B10 (beabsichtigt, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?). Die Antwort auf B5 bzw. B3 bezieht sich auf die Gegenwart, die Antwort auf B9 bzw. B10 auf die vergangenen 24 Stunden.</p> <p>d. Die Patientinnen und Patienten mussten einer Hospitalisierung über 5 Tage (nach ärztlichem Ermessen ggf. auch kürzer oder länger) freiwillig zustimmen.</p> <p>e. Gilt nur für Esketamin bzw. Placebo. Die antidepressive Therapie konnte während der Beobachtungsdauer nach ärztlichem Ermessen fortgeführt werden.</p> <p>DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |                    |            |   |              |                                      |   |

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie   | Intervention   | Vergleich  |
|--|--|--|
| SUI3001,<br>SUI3002  | Esketamin 84 mg intranasal, 2-mal pro Woche<br>+ antidepressive Therapie | Placebo intranasal, 2-mal pro Woche<br>+ antidepressive Therapie |
| <p><u>Therapieanpassungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Esketamin / Placebo: einmalige Dosisreduktion auf 56 mg nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes bei Unverträglichkeit erlaubt.</li> </ul>  |  |  |
| <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MAOI innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung</li> </ul>  |  |  |
| <p><b>Notwendige antidepressive Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Initiierung oder Optimierung einer Therapie mit Antidepressiva<sup>a</sup> (Monotherapie oder zuzüglich Augmentationstherapie; ausgenommen MAOI) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien)</li> </ul>   |  |  |
| <p><b>Erlaubte Begleittherapie<sup>b</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Benzodiazepine (<math>\leq 6</math> mg Lorazepamäquivalent/Tag)</li> <li>▪ Antipsychotika (außer Clozapin): kontinuierlich für Depressionsbehandlung (ausgenommen psychotische Symptome); episodisch nur bei Schlafstörung</li> <li>▪ Hypnotika (Non-Benzodiazepine)</li> <li>▪ Lithium bei kontinuierlicher Einnahme</li> <li>▪ Opioide</li> <li>▪ Psychostimulantien bei kontinuierlicher Einnahme</li> </ul> |  |  |
| <p><b>Nicht erlaubte Begleittherapie<sup>b</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EKT</li> <li>▪ MAOI</li> <li>▪ Johanniskraut</li> </ul>   |  |  |

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + antidepressive Therapie vs. Placebo + antidepressive Therapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie  | Intervention  | Vergleich   |
|---|---|---|
| SUI2001   | Esketamin 84 mg intranasal, 2-mal pro Woche + antidepressive Therapie | Placebo intranasal, 2-mal pro Woche + antidepressive Therapie |
| <p><u>Therapieanpassungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Esketamin / Placebo: einmalige Dosisreduktion auf 56 mg nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes bei Unverträglichkeit erlaubt.</li> </ul>   |   |   |
| <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MAOI innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung</li> </ul>   |   |   |
| <p><b>Notwendige antidepressive Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Initiierung oder Optimierung einer Therapie mit Antidepressiva<sup>a</sup> (Monotherapie oder zuzüglich Augmentationstherapie; ausgenommen MAOI) basierend auf klinischer Einschätzung und Behandlungsleitlinien</li> </ul>   |   |   |
| <p><b>Erlaubte Begleittherapie<sup>b</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Benzodiazepine</li> <li>▪ Antipsychotika (außer Clozapin): kontinuierlich für Depressionsbehandlung (ausgenommen psychotische Symptome); episodisch nur bei Schlafstörung</li> <li>▪ Hypnotika (Non-Benzodiazepine)</li> <li>▪ Lithium bei kontinuierlicher Einnahme</li> <li>▪ Opioide</li> </ul>   |   |   |
| <p><b>Nicht erlaubte Begleittherapie<sup>b</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EKT</li> <li>▪ MAOI</li> <li>▪ Johanniskraut</li> <li>▪ starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren</li> <li>▪ Psychostimulantien</li> </ul>   |   |   |
| <p>a. trizyklische Antidepressiva sollten aufgrund des Risikos einer letalen Überdosierung mit Vorsicht angewandt werden; Dosisanpassungen innerhalb der ersten 2 Wochen erlaubt, dann konstante Dosierung bis Tag 25; danach Weiterbehandlung nach ärztlichem Ermessen</p> <p>b. Weitere Therapien möglich. Gemäß Studienprotokoll sollen die genannten Angaben zu den erlaubten / nicht erlaubten Therapien als Orientierungshilfe dienen.</p> <p>CYP3A: Cytochrom P450 3A; EKT: Elektrokonvulsionstherapie; MAOI: Monoaminoxidase-Inhibitoren;<br/>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> |   |   |

## **Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

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

| <b>Name</b>  | <b>Frage 1</b> | <b>Frage 2</b> | <b>Frage 3</b> | <b>Frage 4</b> | <b>Frage 5</b> | <b>Frage 6</b> | <b>Frage 7</b> |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Ebke, Markus | ja             | ja             | ja             | nein           | nein           | nein           | nein           |

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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