

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Esketaminhydrochlorid (Spravato®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Antidepressivum
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity
EQ-5D VAS	European Quality of Life - 5 Dimensions Visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MCS	Mental Component Score
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SDS	Sheehan Disability Scale
SF-36	36-Item Short Form Survey
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TRD	Therapieresistente Major Depression
UE	Unerwünschtes Ereignis
XR	Extended Release (retard)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Vorbemerkung

Das gesamte Modul 4A bezieht sich auf intranasales Esketaminhydrochlorid (Spravato®). Zur besseren Lesbarkeit wird statt der korrekten chemischen Bezeichnung der Trivialname Esketamin verwendet.

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

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Esketaminhydrochlorid
Handelsname:	Spravato 28 mg Nasenspray, Lösung
ATC-Code:	N06AX27 Nervensystem – Psychoanaleptika – Antidepressiva – Andere Antidepressiva - Esketamin
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	28672
Pharmazentralnummer (PZN)	14412315 14412321 18222729 16583127
ICD-10-GM-Code	<ul style="list-style-type: none"> ▪ F32.1 Mittelgradige depressive Episode ▪ F32.2 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome ▪ F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen ▪ F33.1 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode ▪ F33.2 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome ▪ F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
Alpha-ID	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I111041 Depressive Störung als mittelgradige Episode ▪ I2839 Mittelgradige depressive Episode ▪ I84397 Mittelgradige reaktive Depression als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>Einzelepisode</p> <ul style="list-style-type: none">▪ I2842 Agitierte Depression▪ I84398 Agitierte Depression als Einzelepisode▪ I110411 Ängstlich agitierte Depression▪ I111065 Depressive Störung als schwere Episode ohne psychotische Symptome▪ I84891 Einzelne Episode einer majoren Depression ohne psychotische Symptome▪ I96837 Einzelne Episode einer menopausalen agitierten Depression▪ I84893 Einzelne Episode einer schweren reaktiven Depression ohne psychotische Symptome▪ I84892 Einzelne Episode einer vitalen Depression ohne psychotische Symptome▪ I99750 Einzelne schwere depressive Episode▪ I2841 Melancholia agitata▪ I2840 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome▪ I2843 Schwere reaktive Depression▪ I2847 Depressive Psychose▪ I84894 Einzelne Episode einer majoren Depression mit psychotischen Symptomen▪ I2846 Paranoide Depression▪ I84399 Psychogene depressive Psychose als Einzelepisode▪ I2845 Psychotische Depression als Einzelepisode▪ I97225 Psychotische depressive Reaktion▪ I96838 Psychotische menopausale Depression als Einzelepisode▪ I89635 Psychotische reaktive Depression▪ I2848 Reaktive depressive Psychose▪ I84342 Reaktive depressive Psychose als Einzelepisode▪ I2844 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen▪ I2862 Rezidivierende depressive Störung als mittelgradige Episode▪ I85284 Rezidivierende mittelgradige Episoden einer depressiven Reaktion▪ I85285 Rezidivierende mittelgradige Episoden einer psychogenen Depression
--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none">▪ I85286 Rezidivierende mittelgradige Episoden einer reaktiven Depression▪ I24753 Depression bei manisch-depressiver Psychose▪ I24749 Depression bei manisch-depressiver Reaktion▪ I85287 Depressive Form einer manisch-depressiven Psychose ohne psychotische Symptome▪ I111470 Endogene Depression▪ I24750 Endogene Depression ohne psychotische Symptome▪ I24752 Endogene reaktive Depression ohne psychotische Symptome▪ I24751 Endoreaktive Depression ohne psychotische Symptome▪ I91672 Rezidivierende endogene Depression ohne psychotische Symptome▪ I85288 Rezidivierende majore Depression ohne psychotische Symptome▪ I84373 Rezidivierende vitale Depression ohne psychotische Symptome▪ I85289 Depressive Form einer manisch-depressiven Psychose mit psychotischen Symptomen▪ I84371 Endogene Depression mit psychotischen Symptomen▪ I96987 Rezidivierende depressive Psychose▪ I2863 Rezidivierende depressive Störung als schwere Episode mit psychotischen Symptomen▪ I91652 Rezidivierende Episoden einer psychotischen Depression▪ I85290 Rezidivierende schwere Episoden einer majoren Depression mit psychotischen Symptomen▪ I85291 Rezidivierende schwere Episoden einer psychogenen depressiven Psychose▪ I85292 Rezidivierende schwere Episoden einer psychotischen Depression▪ I85293 Rezidivierende schwere Episoden einer reaktiven depressiven Psychose
--	---

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Spravato, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Populationen.	05. Februar 2021

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapieresistente Major Depression	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard (jeweils als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie) • einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie) • einer elektrokonvulsiven Therapie • einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.		

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

Für den Wirkstoff Esketamin in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet hat die Janssen-Cilag GmbH am 27.10.2017, 27.06.2018 und 09.11.2018 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Beratungsgespräche nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Anspruch genommen (Vorgangsnummern 2017-B-172, 2018-B-089 und 2018-B-196).

Die damals in allen drei Beratungen festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautete:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- „Augmentation mit Lithium (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
oder
- Augmentation mit Quetiapin retard (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
oder
- Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
oder
- Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.

Voraussetzung für eine adäquate Umsetzung der zVT sind die zulassungskonforme Dosierung (sofern verträglich) der AD – da Esketamin regelhaft in Kombination mit einem SSRI oder SNRI eingesetzt wird – und das Angebot einer begleitenden psychotherapeutischen Behandlung gemäß der Psychotherapierichtlinie.“

Die Studie ESCAPE-TRD wurde auf Basis dieser Niederschriften geplant, initiiert und durchgeführt.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung in der Indikation therapieresistente Major Depression (TRD) für Esketamin (2021-03-01-D-658) wurde die zVT im Beschluss vom 19. August 2021 folgendermaßen angepasst:

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:

- einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard (jeweils als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
- einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
- einer elektrokonvulsiven Therapie
- einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.“

Die Janssen-Cilag GmbH folgt den Festlegungen des G-BA zur zVT.

Die Augmentation mit Quetiapin, die Augmentation mit Lithium sowie die Kombination mit einem zweiten AD sind gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (NVL) als gleichwertig anzusehen. Es ergibt sich insgesamt keine Präferenz für eine der drei genannten Therapieoptionen und keine Empfehlung für eine bestimmte Reihenfolge, in der diese Optionen eingesetzt werden sollten. Der Wechsel der antidepressiven Monotherapie sowie die Elektrokonvulsionstherapie werden in der NVL als nachrangige Therapieoptionen betrachtet.

Im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Major Depression kommt die Augmentation mit Quetiapin XR als Behandlungsoption für alle Patienten mit einer TRD in Frage. In der NVL werden keine Empfehlungen genannt, bei welchen Patienten Quetiapin XR nicht eingesetzt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden sollte oder bei denen eine andere Therapieoption zu bevorzugen wäre. Bei der Gabe von Quetiapin XR sind lediglich relative Kontraindikationen mit einigen Cytochrom-P-450-3A4-Hemmern sowie Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff selbst zu beachten. Gemäß Fachinformation bestehen keine weiteren Kontraindikationen.

Dies lässt den Schluss zu, dass eine Single-Komparator-Studie gegen eine Augmentation mit Quetiapin XR repräsentativ und aussagekräftig für das gesamte Anwendungsgebiet der TRD ist. Für die Studienpopulation gibt es, wie oben beschrieben, keinen Grund zur Annahme, dass sie mit Quetiapin XR nicht adäquat versorgt wird und eine andere Therapieoption besser geeignet sein könnte.

Die Studie ESCAPE-TRD, die auf der Grundlage mehrerer Beratungsgespräche mit dem G-BA konzipiert wurde, vergleicht intranasales Esketamin in Kombination mit einem bestehenden Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) gegenüber einer Augmentation eines bestehenden SSRI/SNRI mit Quetiapin XR. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ESCAPE-TRD gewährleisten die Repräsentativität der Studienpopulation für das vollständige Anwendungsgebiet. Für Patienten mit einer TRD stellt der Vergleich mit einer Augmentation mit Quetiapin XR in einer Single-Komparator-Studie aus den genannten Gründen eine adäquate Umsetzung der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ dar und ist entsprechend geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Therapie mit intranasalem Esketamin führt bei Patienten mit einer therapieresistenten Depression in der Nutzenkategorie **Morbidität** zu einer nachhaltigen und bislang nicht erreichten deutlichen Verbesserung beim Erreichen einer **Remission**, bei der **Rezidivprophylaxe** sowie der Wiederherstellung der **psychozialen Funktionsfähigkeit**.

Die Erhebung der *Remission* aus drei verschiedenen Perspektiven (MADRS (verblindeter Endpunkterheber), CGI-S (Studienarzt) und PHQ-9 (Patient)) zeigt konsistent signifikante Vorteile für Esketamin.

- Remission gemäß MADRS (*Gesamtscore* ≤ 12) statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Esketamin
 - Woche 8: Remission unter Esketamin 39,3 % vs. 23,8 % unter Quetiapin
RR=1,66 [1,31; 2,09]; $p < 0,0001$;
 - Woche 32: Remission unter Esketamin 60,7 % vs. 45 % unter Quetiapin
RR=1,35 [1,17; 1,57]; $p < 0,0001$
- Arztberichtete Remission (*CGI-S-Score* ≤ 2) statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Esketamin
 - Woche 8: Remission unter Esketamin 16,7 % vs. 11,2 % unter Quetiapin
RR=1,50 [1,02; 2,21]; $p = 0,0383$
 - Woche 32: Remission unter Esketamin 44,1 % vs. 27,1 % unter Quetiapin
RR=1,64 [1,33; 2,02]; $p < 0,0001$

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patientenberichtete Remission (*PHQ-9 Gesamtscore* ≤ 9) statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Esketamin
 - Woche 8: Remission unter Esketamin 53,6 % vs. 40,0 % unter Quetiapin
RR=1,34 [1,14; 1,58]; p=0,0004
 - Woche 32: Remission unter Esketamin 62,2 % vs. 50,6 % unter Quetiapin
RR=1,23 [1,08; 1,41]; p=0,0020

Insbesondere beim Erreichen der *Remission* kann Esketamin deutliche und signifikante Ergebnisse erzielen. Des Weiteren zeigt Esketamin einen signifikanten, nachhaltigen Effekt im Rahmen des Endpunktes *Rückfallfrei nach Remission* und der *Zeit bis zur dauerhaften Remission*. Gestützt werden diese Ergebnisse durch die *Verbesserung des PHQ-9* und die *Verbesserung der EQ-5D VAS*, welche ebenfalls den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Esketamin widerspiegeln. Insgesamt stellen diese Vorteile eine Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine spürbare Linderung der Erkrankung dar.

- Rückfallfrei nach Remission (*MADRS-Gesamtscore* ≤ 12): statistisch signifikanter Vorteil unter Esketamin
 - Remission zu Woche 8 *und* kein Rückfall bis Woche 32:
unter Esketamin 33,3 % vs. 18,8 % unter Quetiapin
RR=1,79 [1,37; 2,33]; p<0,0001
 - Remission zu jeglichem Zeitpunkt *und* kein Rückfall bis Woche 32:
unter Esketamin 70,5 % vs. 51,2 % unter Quetiapin
RR=1,38 [1,22; 1,56]; p<0,0001
- Zeit bis zur erstmaligen und dauerhaften Remission: statistisch signifikanter Vorteil unter Esketamin
 - Zeit bis zur erstmaligen Remission:
unter Esketamin 1,91 Monate vs. 3,61 Monate unter Quetiapin
HR=1,60 [1,34; 1,91]; p<0,0001
 - Zeit bis zur dauerhaften Remission:
unter Esketamin 6,47 Monate vs. 7,46 Monate unter Quetiapin
HR=1,42 [1,14; 1,78]; p=0,0020

Das in den inter-/nationalen Leitlinien formulierte Therapieziel des Erreichens einer Remission und das Ziel der Rezidivprophylaxe kann dementsprechend mit Esketamin häufiger und schneller erreicht werden als unter einer Therapie mit Quetiapin XR.

Der gezeigte Effekt von intranasalem Esketamin lässt sich auf den gänzlich neuen Wirkmechanismus zurückführen. Dieser lässt sich mit einer Modulation der glutamatergen Signalübertragung und damit Regulierung der neurotransmittervermittelten Signaltransduktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

begründen. Es kommt somit im Gehirn zur verstärkten Freisetzung der neurotrophischen Substanz Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), die eine wichtige Rolle bei der Synaptogenese und der Neuroplastizität spielt.

Zusätzlich zeigen sich signifikante Vorteile für Esketamin in der *funktionalen Remission* und der *Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung* sowie der *Verbesserung des Gesundheitszustandes*.

- Funktionale Remission (*SDS Gesamtscore* ≤ 6) und Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung (*SDS um* ≥ 5 Punkte): Statistisch signifikanter Vorteil unter Esketamin
 - Woche 32: Funktionale Remission
Esketamin 32,4 % vs. 17,4 % Quetiapin
RR=1,88 [1,42; 2,48]; $p < 0,0001$
 - Woche 8: Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung:
Esketamin 53,3 % vs. 40,9 % Quetiapin
RR=1,30 [1,11; 1,53] $p = 0,0012$
 - Woche 32: Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung:
Esketamin 59,2 % vs. 43,8 % Quetiapin
RR=1,35 [1,17; 1,57] $p < 0,0001$
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung:
Esketamin 0,99 Monate vs. 1,87 Monate Quetiapin
HR=1,26 [1,05; 1,52] $p = 0,0124$
 - Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung:
Esketamin 2,76 Monate vs. 4,63 Monate Quetiapin
HR=1,33 [1,07; 1,66] $p = 0,0094$
- Verbesserung des Gesundheitszustandes (*EQ-5D VAS um* ≥ 15 Punkte): Statistisch signifikanter Vorteil unter Esketamin
 - Woche 8: Verbesserung des Gesundheitszustandes:
Esketamin 54,5 % vs. 42,7 % Quetiapin
RR=1,28 [1,09; 1,50] $p = 0,0021$
 - Woche 32: Verbesserung des Gesundheitszustandes:
Esketamin 58,0 % vs. 46,5 % Quetiapin
RR=1,25 [1,08; 1,45] $p = 0,0022$
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Gesundheitszustandes:
Esketamin 1,84 Monate vs. 1,91 Monate Quetiapin
HR=1,26 [1,05; 1,51] $p = 0,0115$

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Esketamin kann entsprechend das in der NVL formulierte Ziel der Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit häufiger und schneller erreicht werden. Dieser Vorteil führt für Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Betroffene fühlen sich wieder vital, haben Freude an Tätigkeiten, einen normalen Schlaf, ein normales Hungergefühl und eine normale Konzentrationsfähigkeit und können folglich wieder vermehrt selbstständig ihren Alltag gestalten und Stress sowie Verpflichtungen bewältigen. Somit kann die ursprüngliche Funktionsfähigkeit, d. h. die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe, wiederhergestellt werden.

Über den gesamten Therapiezeitraum erreichen mehr Patienten unter Esketamin eine Verbesserung der **Lebensqualität**.

- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß *QLDS* um ≥ 6 Punkte:
 - Woche 8: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:
Esketamin 65,8 % vs. 50,0 % Quetiapin
RR=1,32 [1,16; 1,50]; p<0,0001
 - Woche 32: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:
Esketamin 68,2 % vs. 51,5 % Quetiapin
RR=1,33 [1,17; 1,50]; p<0,0001
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der ges.bezogenen Lebensqualität:
Esketamin 0,95 Monate vs. 1,87 Monate Quetiapin
HR=1,41 [1,19; 1,68] p<0,0001
 - Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der ges.bezogenen Lebensqualität:
Esketamin 1,81 Monate vs. 3,68 Monate Quetiapin
HR=1,36 [1,12; 1,66] p=0,0019
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der *MCS des SF-36* (≥ 10 Punkte):
 - Woche 8: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:
Esketamin 53,6 % vs. 40,6 % Quetiapin
RR=1,32 [1,12; 1,55] p=0,008
 - Woche 32: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:
Esketamin 58,0 % vs. 44,1 % Quetiapin
RR=1,32 [1,14; 1,53] p=0,003
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der ges.bezogenen Lebensqualität:
Esketamin 1,87 Monate vs. 1,91 Monate Quetiapin
HR=1,36 [1,14; 1,63] p=0,0008

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß NVL ein zentrales Ziel einer Depressionsbehandlung und ist bei Patienten mit einer therapieresistenten Depression von besonderer Bedeutung, da diese Patienten bislang häufig über mehrere Wochen und Monate, unter Umständen Jahre, nicht erfolgreich behandelt werden konnten.

Die Ergebnisse zur **Sicherheit** aus der Studie ESCAPE-TRD sind kongruent mit den Daten aus den zu intranasalem Esketamin zuvor durchgeführten und bereits im Jahr 2021 im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Esketamin eingereichten Studien.

Die Ereignisse unter Esketamin im Rahmen der *Unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse* treten in der Kategorie der *jeglichen UE* auf. Diese UE von besonderem Interesse sind medizinisch leicht beherrschbar und können daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen. Insgesamt wird Esketamin als ein gut verträgliches, schnell wirkendes Antidepressivum eingestuft. Die häufiger auftretenden transienten Ereignisse, wie beispielsweise *Somnolenz, Dissoziation* und *Sedierung*, sind pharmakokinetisch bedingt und treten fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden) am Tag der Anwendung auf.

Bei den UE, die zum Therapieabbruch führen, zeigt sich im Vergleich zwischen Esketamin und Quetiapin ein statistisch signifikanter Vorteil von Esketamin sowohl zu Woche 8 (RR=0,26 [0,12; 0,56]; p=0,0005), als auch zu Woche 32 (RR=0,38 [0,21; 0,69]; p=0,0015). Das bedeutet, dass über den gesamten Studienzeitraum ca. 2,5 Mal mehr Studienteilnehmer im Quetiapin Arm als im Esketamin Arm die Therapie aufgrund von UE abbrechen. Dieser Vorteil ist maßgeblich gesteuert durch die *SOC Erkrankungen des Nervensystems*, bei der sich in den UE, die zum Therapieabbruch führen, ebenfalls ein signifikanter Unterschied zu Woche 8 (RR=0,20 [0,06; 0,69]; p=0,0103) und zu Woche 32 (RR=0,17 [0,05; 0,56]; p=0,0039) zugunsten von Esketamin zeigt. Hier brechen über den gesamten Studienzeitraum fast 6 Mal mehr Studienteilnehmer im Quetiapin Arm als im Esketamin Arm die Therapie aufgrund von UE ab. Dieser Vorteil entspricht einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapieresistente Major Depression	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Therapie mit intranasalem Esketamin führt bei allen im Rahmen der Leitlinien genannten Therapiezielen zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung der Versorgung. So zeigen sich Vorteile im Erreichen einer Remission, in der Rezidivprophylaxe, der Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusätzlich können Nebenwirkungen bedeutsam vermieden werden.

Aufgrund der nachhaltigen und bislang nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich in den Nutzenkategorie Morbidität und Lebensqualität jeweils ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Hinsichtlich der Nutzenkategorie Sicherheit zeigt sich eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen, worin ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** liegt.

Die Studie ESCAPE-TRD liefert belastbare und über alle Endpunkte konsistente Daten aus einer repräsentativen Stichprobe von 676 Patienten mit einer TRD, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Insgesamt liegt mit der Studie ESCAPE-TRD eine Studie mit **hoher Aussagesicherheit** vor.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit einer TRD ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

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

Die Zielpopulation in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit einer Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Behandlungen mit Antidepressiva (AD) nicht angesprochen haben. Diese Patienten leiden zum einen über Wochen und Monate, unter Umständen bis zu Jahren, unter ihrer depressiven Symptomatik. Zum anderen verschlechtert sich mit zunehmender Anzahl medikamentöser Therapieversuche die Prognose für das Erreichen einer Remission, während das Risiko eines Rückfalls steigt.

In der prospektiven, multizentrischen, kontrollierten STAR*D-Studie wurde gezeigt, dass mit zunehmender Anzahl medikamentöser Therapieversuche die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer Remission sinkt und ferner das Risiko eines Rückfalls steigt. Während die Remissionsraten der ersten beiden Behandlungsversuche vergleichbar sind (etwa 37 % unter dem ersten Behandlungsversuch und 31 % unter dem zweiten Behandlungsversuch), sinkt die Remissionsrate nach einem zweiten fehlgeschlagenen Therapieversuch deutlich, mit etwa 14 % unter dem dritten Behandlungsversuch und 13 % unter dem vierten Behandlungsversuch. D. h. bei 86 % bzw. 87 % der Patienten konnte bei dem jeweiligen Behandlungsversuch keine Remission erzielt werden. Die Ergebnisse der STAR*D-Studie werden durch eine europäische Kohortenstudie mit TRD-Patienten bestätigt. In dieser Studie gelang es den meisten Patienten nicht, ein klinisches Ansprechen zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Weniger als 20 % der Patienten waren nach 12 Monaten in Remission.

Patienten mit einer TRD haben daher häufig einen besonders hohen Leidensdruck und ihre Erkrankung ist mit erheblichen Einschränkungen des alltäglichen Lebens verbunden. Dies äußert sich durch eine verlängerte mediane Episodendauer, häufigere Rückfälle und Rezidive, mehr Komorbiditäten und eine stärkere Beeinträchtigung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität. In Leitlinien werden daher das Erreichen einer Remission, die Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Rezidivprophylaxe als übergeordnete Therapieziele definiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die aktuelle Versorgungssituation von Patienten mit einer TRD macht deutlich, dass die derzeit verwendeten Behandlungsstrategien unzureichend sind, um bei vielen TRD-Patienten einen langfristigen Behandlungserfolg zu erzielen. Dementsprechend besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen Behandlungsstrategien und Arzneimitteln mit alternativen Wirkmechanismen, die einen schnelleren Wirkeintritt, höhere und vor allem anhaltende Ansprech- und Remissionsraten sowie ein verbessertes Sicherheitsprofil gegenüber den heute verfügbaren AD versprechen.

Die TRD-Therapie mit intranasalem Esketamin ermöglicht eine schnelle und langanhaltende Remission der depressiven Symptomatik, welche bislang in den meisten Fällen nur verzögert oder gar nicht erreicht werden konnte. Unter der Therapie mit Esketamin konnten 38,7 % der Studienteilnehmer bereits zu Woche 8 die Remission erlangen, was über den Verlauf bis Woche 32 auf 57 % gesteigert wurde. Für Patienten mit einer therapieresistenten Depression bedeutet sowohl die schnelle als auch langanhaltende Remission eine klinisch relevante Verkürzung und Reduktion von Leid.

Der patientenrelevante Nutzen drückt sich auch in einer signifikanten Verbesserung der allgemeinen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität aus, d. h. Patienten erleben eine spürbare Veränderung des alltäglichen Lebens. Betroffene fühlen sich wieder vital, haben Freude an Tätigkeiten, einen normalen Schlaf, ein normales Hungergefühl und eine normale Konzentrationsfähigkeit und können folglich wieder vermehrt selbstständig ihren Alltag gestalten und Stress sowie Verpflichtungen bewältigen. Somit kann die ursprüngliche Funktionsfähigkeit, d. h. die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe wiederhergestellt werden. Zu Woche 8 sind bereits 13,1 % der Studienteilnehmer im Esketamin-Arm in einer solchen funktionalen Remission. Der Anteil der Studienteilnehmer mit funktionaler Remission zu Woche 32 liegt bei 32,4 %. Entsprechend erreichten 88 % mehr Studienteilnehmer eine funktionale Remission unter Esketamin als unter Quetiapin.

Der therapierelevante Nutzen zeigt sich darüber hinaus durch die Langzeitwirksamkeit, da unter Behandlung mit Esketamin Patienten langfristig rückfallfrei bleiben. In der Studie ESCAPE-TRD sind 80 % der Studienteilnehmer, die im Esketamin-Arm zu Woche 8 in Remission waren, auch noch zu Woche 32 rückfallfrei.

Mit intranasalem Esketamin haben Patienten somit die Chance auf eine schnelle und langanhaltende Remission und eine Rezidivprophylaxe, eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie auf eine Rückkehr zu ihrer ursprünglichen psychosozialen Funktionsfähigkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapieresistente Major Depression	316.561 – 505.315

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapieresistente Major Depression	TRD	beträchtlich	316.561 – 505.315

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapieresistente Major Depression	<u>Esketamin in Kombination mit einem SSRI</u> (beispielhaft: Escitalopram) Patientenindividuell unterschiedlich (6.054,76 € - 26.776,56 €)
		<u>Esketamin in Kombination mit einem SNRI</u> (beispielhaft: Venlafaxin) Patientenindividuell unterschiedlich (6.082,84 € - 26.878,13 €)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Therapieresistente Major Depression	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:	Erwachsene Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	
		<ul style="list-style-type: none"> einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard (jeweils als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie) 		194,22 € - 980,77 €
		<ul style="list-style-type: none"> einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie) 		124,65 € - 1.231,61 €
		<ul style="list-style-type: none"> einer elektrokonvulsiven Therapie 		8.762,10 € - 13.092,91 € zzgl. patientenindividueller Erhaltungstherapie
		<ul style="list-style-type: none"> einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse. 		42,05 € - 1.431,39 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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.

Die aufgeführten Indikationsgebiete unterscheiden sich bezüglich der Dosierungen (Induktionsphase, Erhaltungsphase, Alter) und deren Anpassungen, während die weiteren Anforderungen keine Unterschiede bezüglich der unterschiedlichen Indikationsgebiete aufweisen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Besondere Patientengruppen/Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen/Warnhinweise

Beurteilung vor Behandlungsbeginn: bei erhöhtem Ausgangs-Blutdruck und Atemwegserkrankungen sowie kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen müssen Risiken gegen Nutzen abgewogen werden, keine Anwendung bei erhöhtem Blutdruck oder erhöhtem intrakraniellen Druck als schwerwiegendes Risiko; Nachbeobachtung: Patienten u.a. auf Sedierung, Dissoziation und erhöhten Blutdruck (nach ca. 40 Minuten) überwachen; Patienten mit anamnestisch bekanntem suizidalem Verhalten oder ausgeprägten Suizidabsichten sollten besonders sorgfältig überwacht werden; die gleichzeitige Anwendung von Spravato® mit zentral dämpfenden Substanzen kann das Risiko auf eine Sedierung erhöhen; individuelles Risiko für Missbrauch oder Abhängigkeit muss festgestellt werden; bei langfristiger Anwendung sind Abhängigkeit und Toleranzentwicklung möglich; Patienten mit den nachfolgenden Erkrankungen sollten vor Beginn der Behandlung sorgfältig untersucht werden: bekannte Psychose, bekannte Manie oder bipolare Störung, nicht ausreichend behandelte Hyperthyreose, bekannte Hirnverletzung, hypertensive Enzephalopathie, intrathekale Therapie mit ventrikulo-peritonealen Shunts oder jede andere Krankheit, die mit erhöhtem intrakraniellen Druck assoziiert ist; bei älteren Patienten (>65 Jahre) besteht nach Anwendung ein erhöhtes Sturzrisiko; keine Empfehlung bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse C; auf Symptome des Harntraktes achten; nicht empfohlen in der Schwangerschaft oder für Frauen im gebärfähigen Alter ohne Verhütung; in der Stillzeit Nutzen für die Frau und Risiken für das Kind abwägen; Patienten anweisen bis zum Folgetag der Behandlung nach einem erholsamen Schlaf kein Fahrzeug führen oder keine Maschinen bedienen.

Risikomanagement-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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.

Der Risikomanagementplan von Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung geht auf folgende Risiken näher ein:

Wichtige identifizierte Risiken:

- Missbrauch
- Vorübergehende dissoziativen Zustände und Wahrnehmungsstörungen
- Bewusstseinsstörungen
- Erhöhter Blutdruck

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wichtige potenzielle Risiken:

- Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (bei Langzeitanwendung)
- Interstitielle Zystitis (bei Langzeitanwendung)

Fehlende Informationen:

- Anwendung in der Schwangerschaft