



(21010) SPRAVATO, Janssen-Cilag AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2025

1 Zulassung Swissmedic

SPRAVATO wurde von Swissmedic per 25. Februar 2020, bzw. 27. August 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„SPRAVATO in Kombination mit einem oralen Antidepressivum ist indiziert zur Behandlung therapieresistenter Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen, die auf mindestens 2 verschiedene Antidepressiva zur Behandlung der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nicht angesprochen haben.

SPRAVATO in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie ist als akute Kurzzeitbehandlung zur raschen Reduktion depressiver Symptome bei erwachsenen Patienten mit einer schweren Episode einer Major Depression (ohne psychotische Symptome) indiziert, wenn die Symptomatik nach klinischer Beurteilung als ein psychiatrischer Notfall eingestuft wird.

SPRAVATO darf nur in einem Behandlungssetting verabreicht werden, in dem die notwendigen Sicherheitsmassnahmen (einschliesslich Massnahmen der kardiopulmonalen Wiederbelebung) vor, während und nach der Verabreichung des Arzneimittels gewährleistet werden können (siehe Dosierung/Anwendung sowie Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

Esketamin, das S-Enantiomer von racemischem Ketamin, ist ein Antidepressivum mit neuem Wirkungsmechanismus. Es ist ein nicht-selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist des Rezeptors für N-Methyl-D-aspartat (NMDA), eines ionotropen Glutamat-Rezeptors.

Von den vermuteten ätiologisch beitragenden Faktoren der Depression einschliesslich Stress und anderen Bedingungen weiss man, dass sie eine strukturelle und funktionelle Beeinträchtigung von Synapsen in Hirnregionen verursachen, die an der Regulierung von Stimmung und emotionalem Verhalten beteiligt sind. Gemäss Hinweisen in der Literatur bewirkt Esketamin durch Antagonismus zum NMDA-Rezeptor einen vorübergehenden Anstieg der Freisetzung von Glutamat, was zu vermehrter Stimulation des α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptors führt und nachfolgend zur vermehrten Produktion neurotropher Signale, welche die synaptische Funktion in diesen Hirnarealen wiederherstellen. Im Unterschied zu anderen antidepressiven Therapien kommen Monoamin-, GABA- oder Opioid-Rezeptoren bei der primären antidepressiven Wirkung von Esketamin nicht direkt ins Spiel.

Krankheitsbild

Die Major Depression ist eine schwere und lebensbedrohliche Erkrankung mit hohen Morbiditätsraten auf individueller und gesellschaftlicher Ebene und einem chronischen Krankheitsverlauf. Patienten mit Major Depression sind möglicherweise nicht in der Lage zu arbeiten, Beziehungen zu pflegen, sich um sich selbst zu kümmern, und in den schwersten Fällen müssen sie möglicherweise ins Krankenhaus eingeliefert werden oder versuchen Selbstmord zu begehen oder begehen ihn. Die Major Depression gilt weltweit als die häufigste Ursache für Behinderungen und ist mit erhöhten Sterblichkeitsraten verbunden.

Patienten mit einer Depression mit Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten scheinen eine schwerere Form der Erkrankung zu haben, und bei Patienten mit aktiver Suizidabsicht scheint das Risiko eines Suizidversuchs oder -vollzugs höher zu sein.

Standard of Care

Zu den Erstbehandlungen bei Depressionen gehören orale Antidepressiva aller Klassen (z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Bupropion und andere) und Psychotherapie. Antidepressiva haben sich bei der Behandlung von Depressionen als wirksam erwiesen, auch bei schwer depressiven Patienten. Allerdings sprechen 30 bis 40 % der Patienten mit einer Major Depression nicht auf die Erstbehandlung mit einem laufenden Antidepressivum (entweder aus derselben oder einer anderen Klasse) an. In diesen Fällen wird die laufende Antidepressivabehandlung durch eine Augmentationsbehandlung ergänzt (in der Regel ein Medikament mit einem anderen Wirkmechanismus, einschließlich Antidepressiva, bestimmte zugelassene oder nicht zugelassene Antipsychotika der zweiten Generation sowie nicht zugelassene Lithium- oder Schilddrüsenhormone), hinzufügen oder Wechsel der Psychotherapie oder Überweisung für ein Verfahren wie Elektrokrampftherapie (EKT) oder transkranielle Magnetstimulation. Die EKT ist für die Behandlung schwerer Episoden einer Major Depression (unipolar oder bipolar) oder Katatonie bei Personen ab 13 Jahren zugelassen, die entweder behandlungsresistent sind oder eine schnelle Reaktion erfordern. Die TMS ist für die Behandlung der Symptome einer Major Depression (ohne Anfälle auszulösen) bei Patienten zugelassen, bei denen mindestens ein Antidepressivum versagt hat und die derzeit keine Antidepressivum-Therapie erhalten.

Bei fast allen dieser Erst- oder Zweitlinientherapien (mit Ausnahme der EKT) dauert es oft mindestens 2 bis 4 Wochen, bis eine Wirkung eintritt – selbst, wenn sie wirksam sind –, was mit anhaltendem Leiden und dem Risiko von Folgeschäden, einschließlich Suizid, verbunden ist.

Zugelassene Arzneimittel mit Indikationen, die mit der Indikation von SPRAVATO vergleichbar sind, liegen nicht vor. Die Behandlungsempfehlungen bei therapieresistenten Depressionen lauten auf nicht-medikamentöse Therapien. Das IQWiG hat folgende medikamentöse Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht gezogen:

- eine Augmentation mit Lithium
- eine Augmentation mit Quetiapin retard
- die Kombination mit einem 2. Antidepressivum
- ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse

Abkürzungen	
AD	Antidepressivum
CGI-S	Clinical Global Impression Severity
DSM-5	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
EKT	Elektrokrampftherapie
IDS-C	Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician rated
LOCF	Last Observation Carried Forward
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MDD	major depressive disorder
MMRM-Analyse	Mixed models for repeated measures
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TRD	therapieresistente Depression

Studienlage

Die TRANSFORM 1-3 Studien untersuchten den Einsatz von Esketamin in der akuten Behandlung, die SUSTAIN 1-3 Studien die Erhaltungstherapie mit Esketamin und die ESCAPE-TRD Studie untersucht den direkten Vergleich zu einer Augmentation mit dem atypischen Antipsychotikum Quetiapin.

Folgende Studien wurden bereits an der 6. EAK-Termin 2021 zusammengefasst und sind **GRAU** hinterlegt:

- TRANSFORM 1-3 (Studie 1-3)
- SUSTAIN 1 (Studie 4)

Neue Studienergebnisse der Studien **ESCAPE-TRD** und **SUSTAIN 3** werden hier zusätzlich noch zusammengefasst und sind in **GELB** hinterlegt.

Messmethode primärer Endpunkt

In den Studien wurde zur Beurteilung der Ausprägung des depressiven Zustandes der Patienten die **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)** herangezogen. Die Skala umfasst einen Wertebereich zwischen 0 und 60 Punkten zusammengesetzt aus Einzelwerten von 0 bis 6 Punkten für die folgenden zehn Symptome:

1. Sichtbare Traurigkeit
2. Mitgeteilte Traurigkeit
3. Innere Anspannung
4. Reduzierter Schlaf
5. Reduzierter Appetit
6. Konzentrationsschwierigkeiten
7. Antriebsmangel
8. Gefühl der Gefühllosigkeit
9. Pessimistische Gedanken
10. Suizidgedanken

Daraus wird üblicherweise abgeleitet:

0 bis 6 Punkte = keine Depression

7 bis 19 Punkte = leichte Depression

20 bis 34 Punkte = mäßige Depression

>34 Punkte = schwere Depression

Anmerkung aus dem CADTH (Spravato – 16. Dezember 2020) zu MADRS:

“The MADRS is a physician-rated measure of the severity of depression symptoms. The MADRS evaluates apparent sadness, reported sadness, inner tension, sleep, appetite, concentration, lassitude, inability to feel (interest level), pessimistic thoughts, and suicidal thoughts. It is scored from zero to 60, with higher scores indicating more severe symptoms. There is evidence to support the validity of the MADRS, with a minimum clinically important difference (MCID) of 2 in patients with MDD.”

Studie 1 - TRANSFORM-1 (TRD3001) – Fedgchim M et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019 Jul 10. (NCT02417064)

Das Studiendesign entspricht dem Studiendesign der Studie 2 mit dem Unterschied, dass die zwei Dosisstärken 56 mg und 84 mg unverändert über 4 Wochen in zwei parallelen Studienarmen verabreicht wurden und dass nicht wie in der Studie 2 mit der tieferen 56 mg Dosis Esketamin begonnen wurde und die Dosis auf 84 mg gesteigert werden konnte.

346 Patienten im Alter von zwischen 18 und 64 Jahren wurden in 3 Studienarmen randomisiert und erhielten über 4 Wochen unverändert die folgende Studienmedikation:

Intranasales Esketamin 56 mg + orales Antidepressivum (N=117)

Intranasales Esketamin 84 mg + orales Antidepressivum (N=116)

Intranasal Placebo + orales Antidepressivum (N=113)

342 Patienten wurden behandelt.

Die Dosen von 3 der 4 eingesetzten oralen Antidepressiva wurden im Verlauf der 4-wöchigen Behandlungsphase hinauftitriert:

Oral Antidepressant (Active Comparator)	Titration Schedule			
	Week 1 (Starting Day 1)	Week 2 (Starting Day 8)	Week 3 (Starting Day 15)	Week 4 (Starting Day 22)
Duloxetine	60 mg ^a	60 mg	60 mg	60 mg
Escitalopram	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Sertraline	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
Venlafaxine XR	75 mg	150 mg	225 mg	225 mg

^aSubjects should be initiated with 60 mg/day. Subjects that have in the past shown increased sensitivity towards serotonin reuptake inhibitors (SSRI) /norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) can, at the discretion of the treating physician, be started on a 30 mg dose and up-titrated into the therapeutic range of 60 mg by the start of Week 2

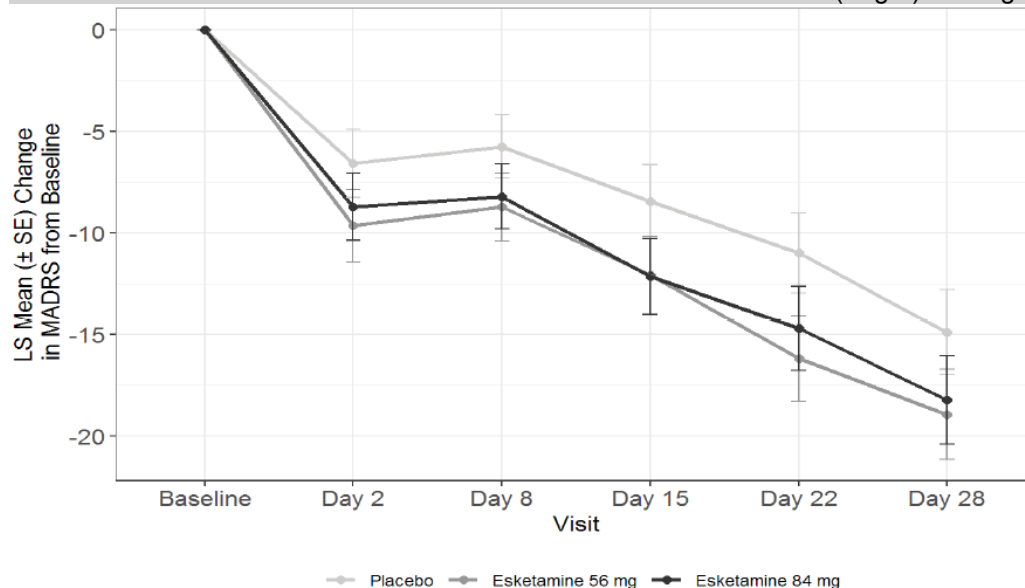
(Quelle: FDA)

Bei keinem der Endpunkte zeigte sich nach 4 Wochen Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Esketamin-Studienarmen und Placebo. Die Daten zum primären Endpunkt sind die folgenden (Quelle: FDA Clinical Review)

Veränderung der Gesamtpunktzahl auf der MADRS von Baseline (Tag 1) bis Tag 28 (primärer Endpunkt, MMRM-Analyse):

Treatment Arm	N	Baseline MADRS Total Score (SD)	Mean Change from Baseline (SD) at Week 4	LS Mean Change from Placebo (95% CI) at Week 4	1-Sided P-Value <0.025
Placebo+Oral AD	113	37.5 (6.2)	-14.8 (15.1)	--	--
Esketamine 56 mg+Oral AD	115	37.4 (4.8)	-19.0 (13.9)	-4.1 (-7.7 to -0.5)	0.013*
Esketamine 84 mg+Oral AD	114	37.8 (5.6)	-18.8 (14.1)	-3.2 (-6.9 to +0.5)	0.044

Verlauf der Abnahme der Gesamtwerte auf der MADRS von Baseline (Tag 1) bis Tag 28:



Studie 2 - TRANSFORM-2 (TRD3002) – Popova V et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. Am J Psychiatry. 2019 Jun 1;176(6):428-438. (NCT02418585)

In dieser randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten, multizentrischen, multinationalen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit flexibler Dosen von intranasalem Esketamin plus einem gleichzeitig neu eingeführten oralen Antidepressivum im Vergleich zu einem neu eingeführten oralen Antidepressivum (aktiver Komparator) plus intranasalem Placebo über 4 Wochen evaluiert. Der 4-wöchigen doppelblinden Phase wurde eine 4-wöchige Screening- resp. Beobachtungsphase vorgeschaltet.

227 Patienten wurden 1:1 randomisiert.

223 Patienten wurden behandelt.

197 Patienten beendeten die 4-wöchige doppelblinde Phase (197/227, 86.8 %).

Einschlusskriterien

- Männer und Frauen im Alter von zwischen 18 und 64 Jahren
- Single-episode major depressive disorder (MDD) während ≥ 2 Jahren oder wiederkehrendes MDD ohne psychotische Merkmale beurteilt anhand der DSM-5-Kriterien.
- Gesamtwert von ≥ 34 in Bezug auf die IDS-C30-Kriterien (Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician rated). Ein IDS-C-Wert von 36 entspricht etwa einem Wert von 34 Punkten auf der MADRS.

Nach einer Vorselektion anhand der IDS-C30-Kriterien durchliefen die Patienten eine vom Studienort unabhängige Beurteilung in Bezug auf den MADRS. Aus der daraus resultierenden Bewertung gingen folgende Anteile an Patienten mit mittelgradigen und schweren Depression hervor:

	Intranasal ESK + oAD (n=114)	oAD + Intranasal PBO (n=109)	Total (n=223)
Baseline MADRS Total Score ≤ 34			
n	36	39	75
%	31.58 %	35.78 %	33.63 %
Baseline MADRS Total Score ≥ 35			
n	78	70	148
%	68.42 %	64.22 %	66.37 %

(Quelle: Analyse der Janssen-Cilag AG zu Handen des BAG)

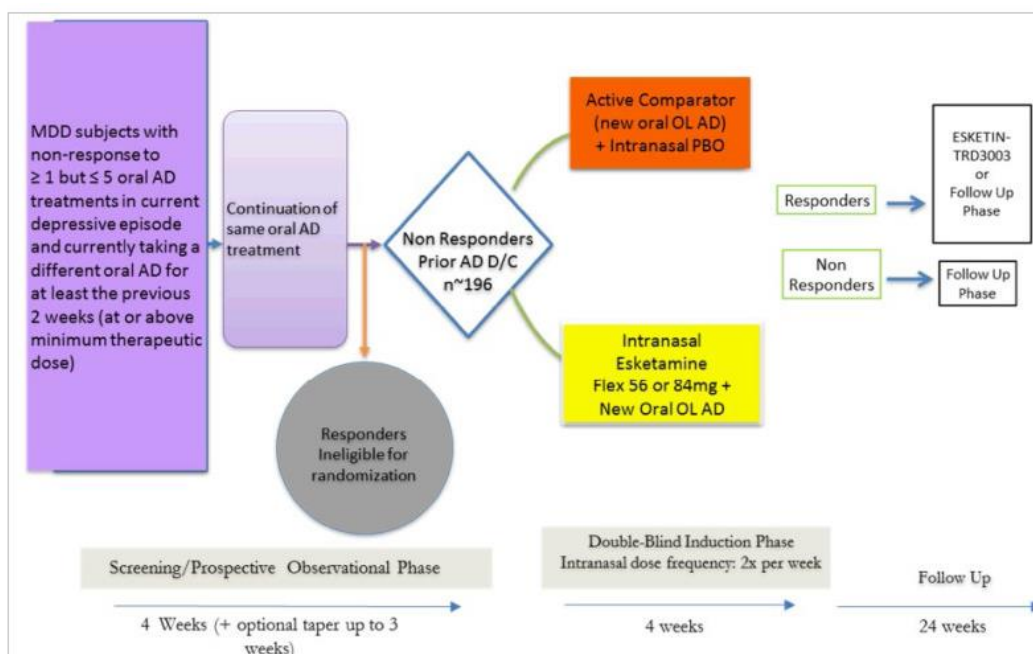


Abbildung 1. Study Design of Study TRD3002 (TRANSFORM-2)

2x = twice; AD = antidepressant; D/C = discontinue; Flex = flexible dosing; MDD = major depressive disorder; OL = open label; PBO = placebo.

¹ CATH 2012 April -Pharmacoeconomic Report: Esketamine Hydrochloride (Spravato); (Janssen Inc.); Indication: Major Depressive Disorder in Adults

Anzahl vorgängig verabreichte orale Antidepressiva während mindestens 6 Wochen ohne Ansprechen definiert als ≤ 25 % Verbesserung:

	Esketamin + orales AD N=114	Placebo + orales AD N=109
1 oder 2	78 (68.4 %)	92 (66.1 %)
≥ 3	36 (31.6 %)	37 (39.9 %)

Während der 4-wöchigen doppelblinden Phase verabreichten sich die Patienten zweimal wöchentlich Esketamin nasal in einer Dosis von 56 mg oder 84 mg oder Placebo und gleichzeitig ab Beginn der doppelblinden Phase täglich open-label ein neues orales Antidepressivum. Am Tag 1 erhielten alle Patienten Esketamin in einer Dosis von 56 mg. Am Tag 4 war eine Dosiseskulation auf 84 mg möglich. 54.2 % (58/107) blieben bei der 56 mg Dosis und 45.8 % der Patienten erhöhten die Dosis auf 84 mg. Nach 4 Wochen hatten zwei Drittel der Patienten (66.7 %) die Dosis auf 84 mg erhöht.

Am Tag 15 war bei schlechter Verträglichkeit eine Dosisreduktion von 84 auf 56 mg möglich. Danach war keine Dosisänderung mehr erlaubt.

Gleichzeitig verabreichte orale Antidepressiva:

	Esketamin + orales AD N=114	Placebo + orales AD N=109
Duloxetin (SNRI)	60 (52.6 %)	61 (56.0 %)
Escitalopram (SSRI)	21 (18.4 %)	17 (15.6 %)
Sertralin (SSRI)	16 (14.0 %)	16 (14.7 %)
Venlafaxin extended-release (SNRI)	17 (14.9 %)	15 (13.8 %)

Die oralen Antidepressiva wurden auftitriert. Bei Unverträglichkeit durften die Dosen wieder reduziert werden.

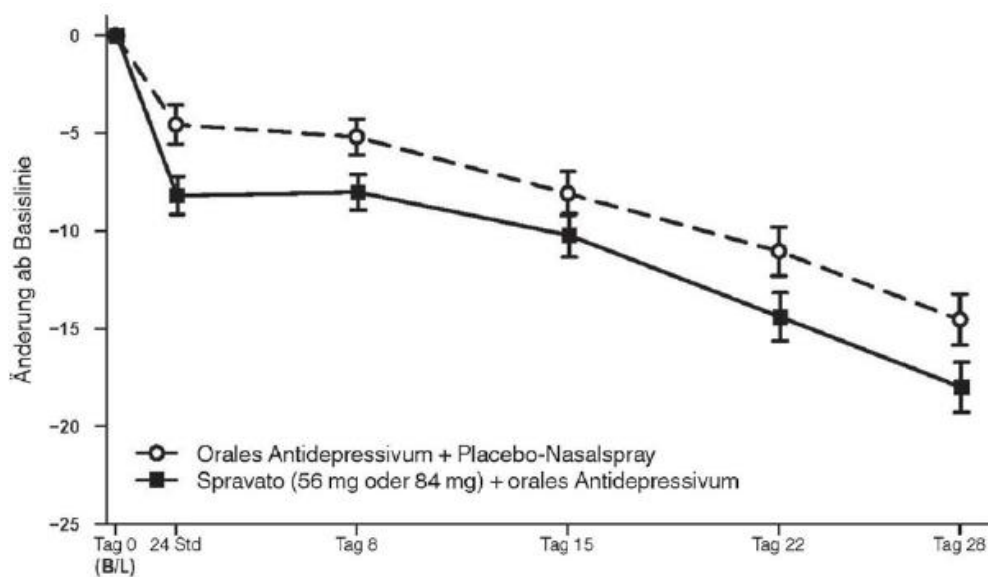
Als primäre Endpunkte waren die Veränderung der Gesamtpunktzahl auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Skala (MADRS) von Baseline (Tag 1) bis zum Endpunkt (Tag 28) erfasst unter Anwendung einer MMRM-Analyse (mixed-effects model using repeated measures) und dieselbe Veränderung erfasst unter Anwendung einer Analysis of Covariance (ANCOVA) definiert.

Im Entwurf der Fachinformation sind die Daten abgebildet, die aus der ANCOVA-LOCF Auswertung hervorgegangen sind wie folgt:

	Esketamin + orales AD N=114	Placebo + orales AD N=109
MADRS Gesamtwert – Baseline (SD)	37.0 (5.7)	37.3 (5.7)
	Esketamin + orales AD N=114	Placebo + orales AD N=109
MADRS Gesamtwert – Veränderung über 4 Wochen (SD) ANCOVA LOCF	-18.0 (1.3)	-14.5 (1.3)
Differenz der angepassten Mittelwerte (95 % KI)	-3.5 (-6.67; -0.26)	
Zweiseitiger p-Wert	0.034	

(Quelle: FI und Clinical Overview)

Verlauf des Mittelwerts der kleinsten Quadrate (LS) der MADRS-Gesamtpunktzahl (ANCOVA LOCF-Analyse):

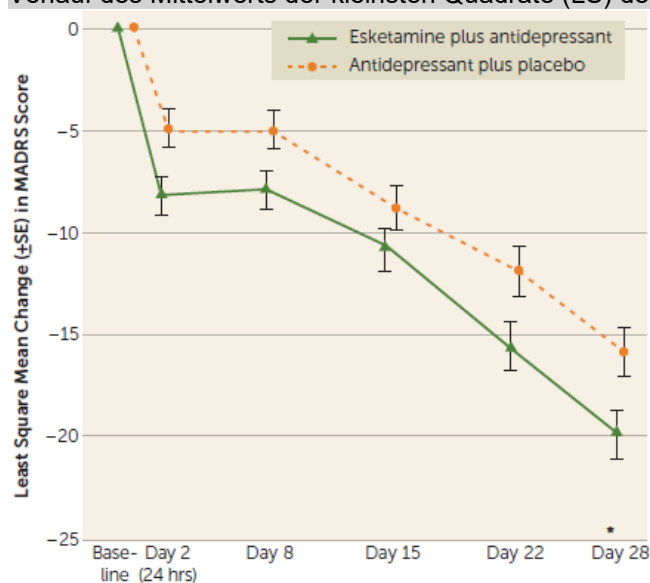


(Quelle: FI)

	Esketamin + orales AD N=114	Placebo + orales AD N=109
MADRS Gesamtwert – Base-line (SD)	37.0 (5.69)	37.3 (5.66)
MADRS Gesamtwert – Veränderung über 4 Wochen (SD)	-21.4 (12.32)	-17.0 (13.88)
Unterschied in der Veränderung zwischen den Studienarmen (SE) MMRM Analyse	-4.0 (1.69)	
95 % KI des Unterschieds	-7.31; -0.64	
Zweiseitiger p-Wert <0.025	0.020	
Einseitiger p-Wert <0.025	0.010	

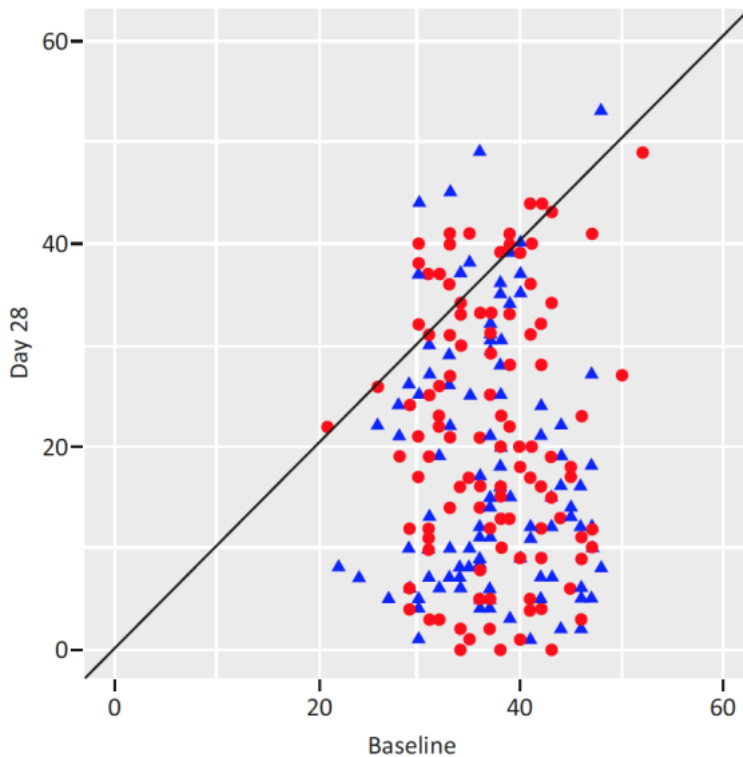
(Quelle: Publikation Popova V et al. 2019 und FDA)

Verlauf des Mittelwerts der kleinsten Quadrate (LS) der MADRS-Gesamtpunktzahl (MMRM-Analyse):



(Quelle: Publikation Popova V et al. 2019)

MADRS-Gesamtpunktzahl Baseline im Vergleich zu Ende Woche 4 (Abbildung S2):



▲ Esketamine + Antidepressant ● Antidepressant + Placebo

(Quelle: Supplement zur Publikation Popova V et al. 2019)

Ausser in Bezug auf die Clinical Global Impression Severity (CGI-S), für die ein deskriptiver p-Wert berechnet wurde, zeigte sich an Tag 28 bei keinem der sekundären Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Ansprechraten (LOCF-Daten) definiert als Abnahme der Gesamtpunktezahl um $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert auf der MADRS:

	24 Stunden	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
Esketamin + orales AD N=114	18 (16.5%)	15 (13.4%)	29 (25.9%)	54 (48.2%)	71 (63.4%)
Placebo + orales AD N=109	11 (10.8%)	13 (11.9%)	23 (21.1%)	36 (33.0%)	54 (49.5%)

(Quelle: Entwurf FI)

Remissionsrate (LOCF-Daten) definiert als eine Gesamtpunktezahl ≤ 12 auf der MADRS:

	Woche 4
Esketamin + orales AD N=114	54 (48.2%)
Placebo + orales AD N=109	33 (30.3%)

(Quelle: FI Stand Juni 2025)

Studie 3– TRANSFORM-3 (TRD3005) – Ochs-Ross R et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. Am J Geriatr Psychiatry. 2020 Feb;28(2):121-141. (NCT02422186)

Das Studiendesign entspricht dem Studiendesign der Studie 2 mit dem Unterschied, dass ältere Patienten in die Studie eingeschlossen wurden und dass Dosis von einer Anfangsdosis von 28 mg Esketamin auf 56 mg oder 84 mg erhöht werden konnte.

136 Männer und Frauen im Alter ab 65 Jahren wurden in 2 Studienarme 1:1 randomisiert. Bei keinem der Endpunkte zeigte sich nach 4 Wochen Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Esketamin-Studienarmen und Placebo. Die Daten zum primären Endpunkt sind die folgenden:

	Placebo + orales AD	Esketamin + AD oral
MADRS Gesamtwert – Baseline (SD)	34.8 (6.44) N=65	35.5 (5.91) N=72
MADRS Gesamtwert – Tag 28 (SD)	28.7 (10.11) N=60	25.4 (12.7) N=63
MADRS Gesamtwert – Veränderung über 4 Wochen (SD) ANCOVA LOCF	-6.3 (8.86) N=60	-10.0 (12.74) N=63
Unterschied in der Veränderung zwischen den Studienarmen (95 % KI)	-3.6 (-7.20; -0.07)	
Zweiseitiger p-Wert	0.059	

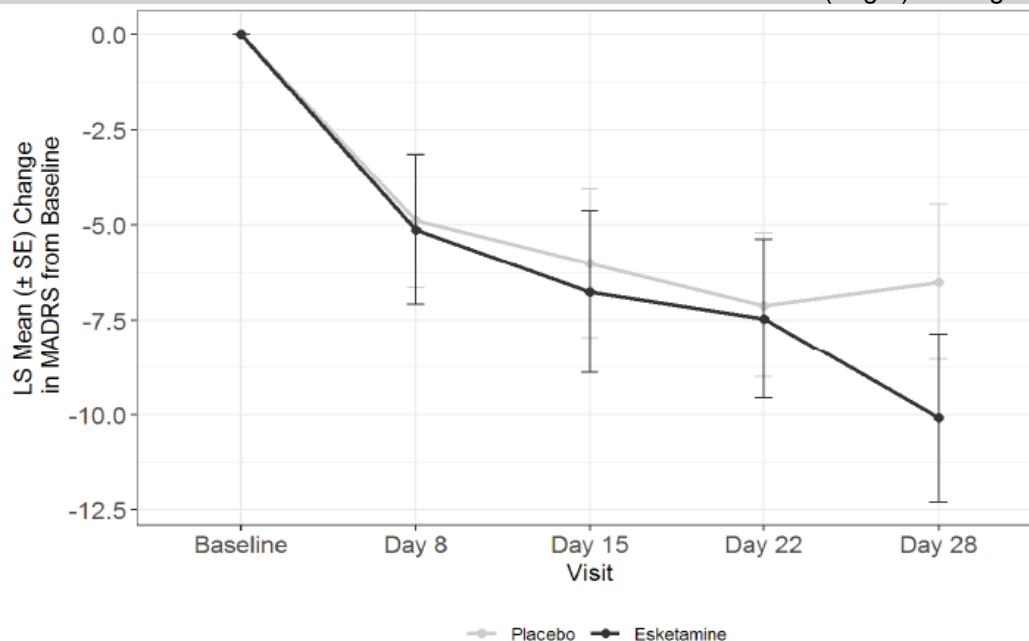
(Quelle: Publikation Ochs-Ross et al. 2020)

Veränderung der Gesamtpunktzahl auf der MADRS von Baseline (Tag 1) bis Tag 28 (primärer Endpunkt, MMRM-Analyse):

Treatment Arm	N	Baseline MADRS Total Score (SD)	Mean Change from Baseline (SD) at Week 4	LS Mean Change from Placebo (95% CI) at Week 4	1-Sided P-Value <0.025
Placebo+Oral AD	65	34.8 (6.4)	-6.3 (8.9)	--	--
Esketamine+Oral AD	72	35.5 (5.9)	-10.0 (13)	-3.6 (-7.2 to 0.07)	0.029

(Quelle: FDA Clinical Review)

Verlauf der Abnahme der Gesamtwerte auf der MADRS von Baseline (Tag 1) bis Tag 28:



Vordefinierte Subgruppenanalyse nach Alter bei Studienbeginn:

	65-74-jährige Patienten	≥75-jährige Patienten

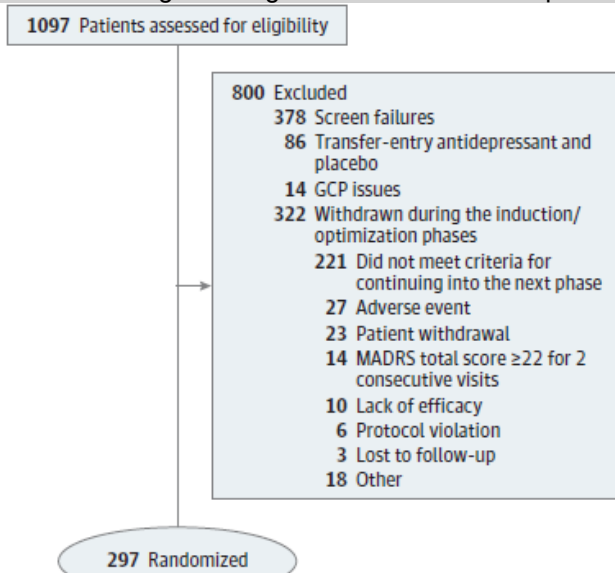
	(116/137)	(21/137)
MADRS Gesamtwert – Unterschied der Veränderung über 4 Wochen (95% KI) zwischen dem Esketamin- und dem Placebo-Arm (MMRM)	-4.9 (-8.96; -0.89)	-0.4 (-10.38; +9.50)
Zweiseitiger p-Wert	0.017	0.930
MADRS Gesamtwert – Unterschied der Veränderung über 4 Wochen (95% KI) zwischen dem Esketamin- und dem Placebo-Arm (ANCOVA LOCF)	-5.2 (-9.13; -1.26)	+1.3 (-8.05; +10.62)
Zweiseitiger p-Wert	?	?

(Quelle: EPAR)

Studie 4 - SUSTAIN-1 (TRD3003) – Daly EJ et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2019;76(9):893-903. (NCT02493868)

Diese Publikation enthält Daten von 297 Patienten (65 % von 455 behandelten Patienten im Alter zwischen 18 und 64 Jahren), die nach 16 Wochen Behandlung (Induktions- und Optimierungsphase) mit nasalem Esketamin stabiles Ansprechen (121 Patienten) oder eine stabile Remission (176 Patienten) aufwiesen und die danach in zwei Studienarmen randomisiert wurden, in denen sie entweder weiterbehandelt wurden oder einen Placebo-Nasenspray erhielten. Die Studie wurde von Oktober 2015 bis Februar 2018 durchgeführt.

Zum Screening sind folgende Patientenzahlen publiziert:



Das BAG schliesst aus dieser Darstellung, dass 619 Patienten vorlagen, die in der Induktions- und eventuell auch die Optimierungsphase behandelt wurden, und dass von diesen 619 Patienten 322 Patienten die Behandlung bereits während der Induktions- oder der Optimierungsphase abbrachen.

Vor der Randomisierung:

4 Wochen open-label zweimal wöchentlich eine flexible Dosis Esketamin zusammen mit täglich einem neuen oralen Antidepressivum.

4 Wochen open-label einmal wöchentlich einer unveränderten Dosis Esketamin zusammen mit täglich demselben oralen Antidepressivum.

12 Wochen wöchentlich oder jede zweite Woche open label die unveränderte Dosis Esketamin zusammen mit täglich demselben oralen Antidepressivum.

Ab der Randomisierung:

Maximal 92 Wochen Behandlung mit nasalem Esketamin wöchentlich oder alle 2 Wochen und gleichzeitig täglich ein orales Antidepressivum (Erhaltungsphase). Das Verabreichungsintervall von Esketamin wurde alle vier Wochen reevaluiert.

2 Wochen Nachbehandlungsphase

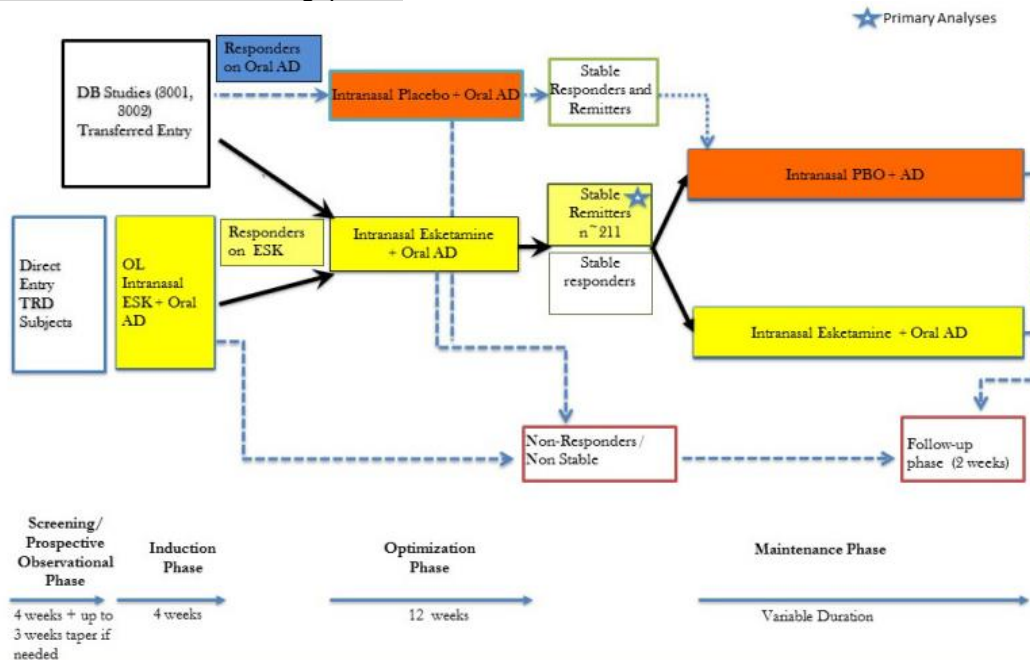


Abbildung 2. Study Design of Study TRD3003 (SUSTAIN-1)¹

AD = antidepressant; DB = double blind; ESK = esketamine; OL = open label; PBO = placebo; TRD = treatment-resistant depression.

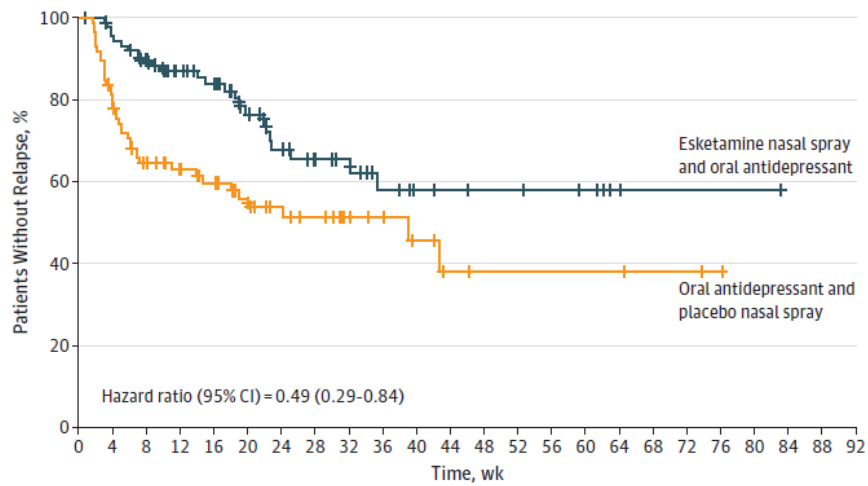
Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Rückfall definiert gemessen ab Beginn der doppelblinden Phase bei Patienten, die eine stabile Remission aufwiesen. Das heisst, dass für die Erfassung des primären Endpunktes nur ein Teil der in die Studie SUSTAIN-1 eingeschlossenen Patienten zu berücksichtigen war: 176 Patienten mit einer stabilen Remission von 297 Patienten, unter denen sich auch Patienten mit einem stabilen Ansprechen befanden.

Als Rückfall definiert wurde die zweimal aufeinander erfolgte Erfassung im Abstand von 5 bis 15 Tagen eines Gesamtwertes von ≥ 22 Punkten auf der MADRS oder Hospitalisation aufgrund einer Verschlechterung der Depression oder aufgrund eines anderen Ereignisses, das auf einen Rückfall hinweist.

	Esketamin + orales AD N=90	Placebo + orales AD N=86
Anzahl Patienten „censored“ weil vorzeitig aus der Studie ausgeschieden	8 (8.9 %)	9 (10.5 %)
Anzahl Patienten „censored“ weil kein Rückfall bis Studienende	58 (64.4 %)	38 (44.2 %)
Anzahl Patienten mit Rückfall	24 (26.7 %)	39 (45.3 %)
Zeit bis zum Rückfall 25 % Perzentil (95 % KI)	153 Tage (105 bis 225)	33 Tage (22 bis 48)
Zeit bis zum Rückfall Median (95 % KI)	NE	273 Tage (97 bis NE)
Zeit bis zum Rückfall 75 % Perzentil (95 % KI)	NE	NE
Hazard Ratio (95 % KI)	0.49 (0.29 bis 0.84)	
Zweiseitiger p-Wert <0.05	0.003	

Zeit bis zum Rückfall der stabil remittierten Patienten (Kaplan-Meier Estimates)
 Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Time to Relapse

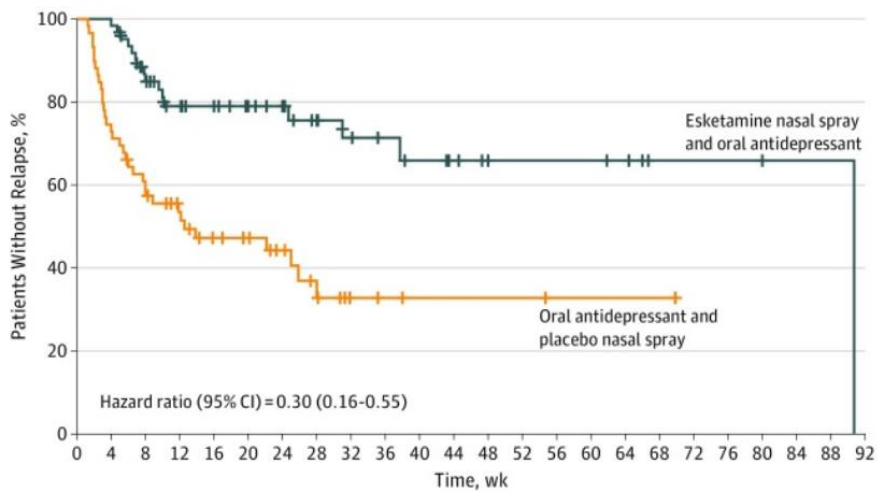
A Patients who achieved stable remission



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92
Esketamine nasal spray and oral antidepressant	90	84	74	58	53	39	31	25	20	14	10	8	7	7	6	5	2	1	1	1	1	1	0	0
Oral antidepressant and placebo nasal spray	86	69	52	41	34	28	22	19	12	10	7	4	3	3	3	3	3	2	2	1	0	0	0	0

Zeit bis zum Rückfall der Patienten mit einem stabilen Ansprechen (Kaplan-Meier Estimates)

B Patients who achieved stable response



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92
Esketamine nasal spray and oral antidepressant	62	62	49	38	35	31	26	20	15	13	11	9	7	6	6	6	5	2	2	2	2	1	1	0
Oral antidepressant and placebo nasal spray	59	44	35	26	19	17	13	9	4	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Auf die sekundären Endpunkte wird vorliegend nicht eingegangen.

Studie 5 - Long-term safety and maintenance of response with esketamine nasal spray in participants with treatment-resistant depression: interim results of the SUSTAIN-3 study – Zaki et al. (2023). *Neuropsychopharmacology* 2023 Jul;48(8):1225-1233.

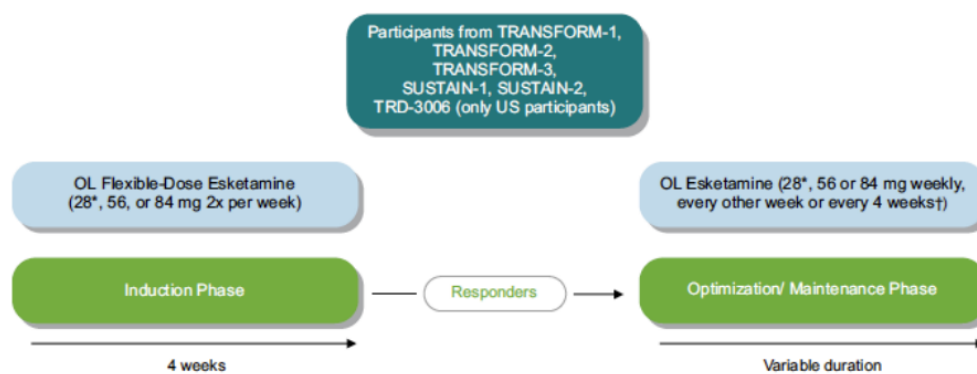
Zaki et al., Safety and efficacy with esketamine in treatment-resistant depression: long-term extension study - *Int J Neuropsychopharmacol.* 2025 Jun 6;28(6):pyaf027. doi: 0.1093/ijnp/pyaf027.

SUSTAIN 3 ist eine Open-label, Langzeit extension Phase 3 Studie.

Teilnehmer an einer von sechs Phase-3-„Elternstudien“ zu Esketamin, bei denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv war, wurden je nach ihrem Status am Ende der Elternstudie entweder in die vierwöchige Induktionsphase oder in die langfristige Optimierungs-/Erhaltungsphase von SUSTAIN-3 aufgenommen.

Es galt die Zulassungskriterien jeder «Elternstudie» (TRANSFORM 1-3, SUSTAIN 1-2, TRD 3006). Kurz zusammengefasst, wurde in jeder Elternstudie Erwachsene (≥18 Jahre) aufgenommen, die der Definition von TRD entsprachen (d. h. Nichtansprechen auf eine angemessene Behandlung mit mindestens 2 Antidepressiva in der aktuellen Depressionsepisode, von denen eines prospektiv beobachtet wurde).

SUSTAIN-3 hat eine vierwöchige Einführungsphase (bei Non-Respondern aus vorhergehenden Studien) und eine Optimierungs-/Wartungsphase von variabler Dauer.



OL = open label; *28 mg dose only an option for patients ≥65 years; † Based on clinical global impression - severity (CGI-S) and tolerability

Note: Patients were eligible to enroll into the Induction Phase or the Optimization/Maintenance Phase based on their status at the end of the parent study (refer to Table S2).

Abbildung 3. Studiendesign - SUSTAIN 3

In der Einführungsphase verabreichten sich die Teilnehmer (unter ärztlicher Aufsicht) Esketamin (28 mg [Anfangsdosis, Alter ≥ 65 Jahre], 56 mg oder 84 mg) als flexible Dosis zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 4 Wochen. In der Optimierungs-/Erhaltungsphase erhielten die Teilnehmer eine Intervaldosierung von Esketamin, die auf der Grundlage eines auf dem klinischen Gesamteindruck basierenden Algorithmus zur Bestimmung des Schweregrads der Depression (CGI-S) individuell auf den Schweregrad ihrer Depression abgestimmt wurde.

Während der gesamten Studie wurde den Teilnehmern auch ein orales Antidepressivum verschrieben, das vom Prüfarzt bestimmt wurde.

Insgesamt nahmen 1148 erwachsene Patienten mit TRD an SUSTAIN-3 teil. 458 Teilnehmer wurden in die Induktionsphase aufgenommen, von denen 38 (8.3 %) die Studie abbrachen und 420 (91.7 %) in die Optimierungs-/Erhaltungsphase wechselten. Darüber hinaus wurden 690 weitere Teilnehmer direkt in die Optimierungs-/Erhaltungsphase aufgenommen.

Die durchschnittliche Expositionsdauer gegenüber Esketamin in der SUSTAIN-3-Studie betrug 42,9 Monate (Median: 45,8 Monate; Spannweite: 0–79 Monate). Insgesamt wurden 728 Personen (63,4 %) über mindestens 36 Monate behandelt, 496 (43,2 %) über mindestens 48 Monate und 322 (28,0 %) über mindestens 60 Monate.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Langzeit-Sicherheit und Verträglichkeit von Esketamin-Nasenspray bei Patienten mit TRD.

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Dissoziation, Nasopharyngitis, Schläfrigkeit, Geschmacksstörungen und Rückenschmerzen.

74 (6.4 %) von 1.148 Teilnehmern brachen die Einnahme des Studienmedikaments aufgrund von ≥ 1 unerwünschtem Ereignis ab.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung mit Esketamin führten, waren erhöhter Blutdruck ($n=6$, 0.5 %) und Dissoziation ($n=5$, 0.4 %).

35.6 % der Teilnehmer waren am Endpunkt der Induktionsphase in Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) und 50.0 % am Endpunkt der Optimierungs-/Erhaltungsphase

Depressive Symptome, die anhand des MADRS-Gesamtscores bewertet wurden, nahmen während der Induktionsphase ab; die Verbesserung blieb während der Optimierungs-/Erhaltungsphase erhalten (Mittelwert [SD], 95 % KI-Änderung vom Ausgangswert bis zum Endpunkt jeder Phase: Induktion, -12.8 [9,73], -13.66 bis -11.87; Optimierung/Aufrechterhaltung, +1.1 [9,93], 0.48 bis 1.65).

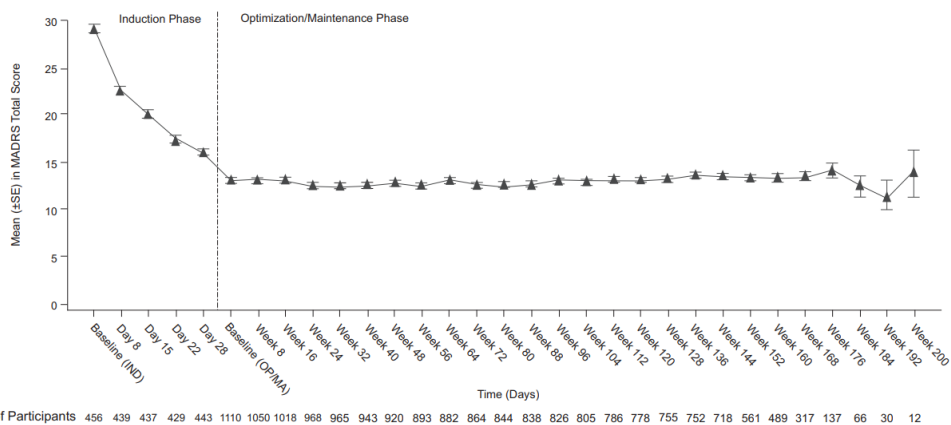


Fig. 2 Mean (\pm SE) Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale Total Score (Observed Cases). IND Induction, OP/MA optimization/Maintenance. Note: Responders from the induction phase of the SUSTAIN-3 study and responders from parent studies were to enter the optimization/maintenance phase. The greater variability of the mean MADRS total score at later time points likely reflects the smaller number of participants at these timepoints, as reflected in the corresponding sample sizes.

Studie 6 – Reif et al, Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression, (2023), N Engl J Med. 2023 Oct 5;389(14):1298-1309. doi: 10.1056/NEJMoa2304145. (ESCAPE-TRD)

Die Wirksamkeit von SPRAVATO wurde in einer randomisierten, offenen, auswerterverblindeten, aktiv kontrollierten Langzeitstudie (TRD3013) untersucht, in der SPRAVATO mit Quetiapin mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (XR) bei 676 erwachsenen Patienten mit TRD (18-74 Jahre) verglichen wurde, die weiterhin ihr derzeitiges orales AD (ein SSRI oder SNRI) einnahmen.

Relevante Einschlusskriterien:

- Erwachsene Personen (18 bis 74 Jahre)
- Erfüllt die DSM-5-Kriterien für eine einmalige oder wiederkehrende MDD ohne psychotische Merkmale
- Patienten hatten einen IDS-C30 Score von ≥ 34
- Nichtansprechen auf eine aktuelle AD-Behandlung, die ein SSRI/SNRI umfasst, das in einer angemessenen Dosierung über ≥ 6 Wochen verabreicht und auf die maximal verträgliche Dosis hochdosiert wurde
- Der aktuellen AD-Behandlung ging unmittelbar ein Nichtansprechen auf ≥ 1 , aber ≤ 5 aufeinanderfolgende Behandlungen aus ≥ 2 verschiedenen Antidepressivumklassen voraus.

Relevante Ausschlusskriterien:

- Alter bei Beginn der ersten Episode einer Major Depression ≥ 55 Jahre

- Aktuelle oder frühere DSM-5-Diagnose einer psychotischen Störung oder einer Major Depression mit psychotischen Merkmalen, einer bipolaren oder verwandten Störung, einer Zwangsstörung (nur aktuell), einer geistigen Behinderung, einer Autismus-Spektrum-Störung, einer Borderline-Persönlichkeitsstörung, einer antisozialen Persönlichkeitsstörung, einer histrionischen Persönlichkeitsstörung oder einer narzisstischen Persönlichkeitsstörung

Keine Anzeichen einer klinischen Verbesserung bei der derzeitigen AD-Behandlung

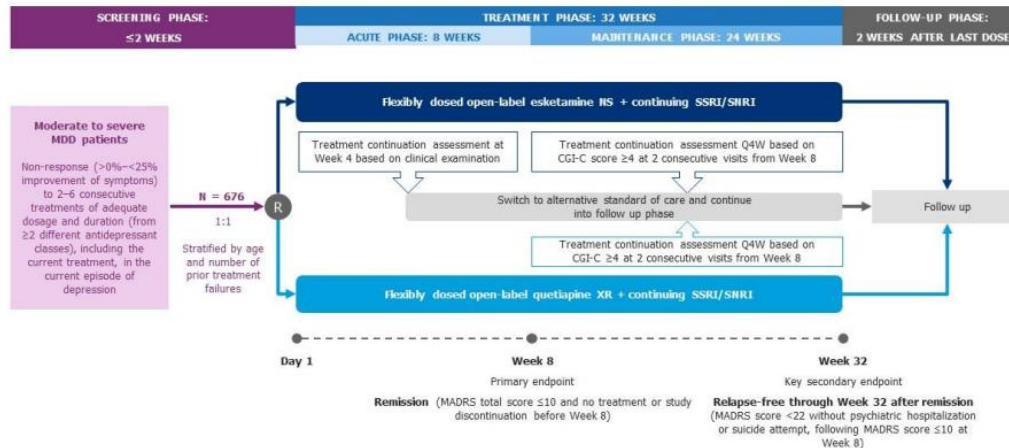


Abbildung 4. ESCAPE-TRD study design

CGI-C: Clinical Global Impression – Change; MADRS: Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; MDD: major depressive disorder; NS: nasal spray; Q4W: every 4 weeks; R: randomization; SNRI: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; TRD: treatment resistant depression; XR: extended release.

Die Studie bestand aus einer Screening-Phase von bis zu 14 Tagen, einer ersten Behandlungsphase von 8 Wochen, einer Erhaltungsphase von 24 Wochen und einer Sicherheitsnachbeobachtung bis 2 Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in den Studienarmen randomisiert:

- Esketamin Nasenspray + SSRI oder SNRI
- Quetiapin mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (XR) + SSRI oder SNRI

Die Dosierungen von Esketamin-Nasenspray und Quetiapin mit verlängerter Wirkstofffreisetzung waren flexibel.

Die Anfangsdosis von Esketamin NS war abhängig von Alter und Abstammung und wurde dann flexibel dosiert (18–≤ 64 Jahre: zunächst 56 mg, flexibel dosiert mit 56 oder 84 mg ab Tag 4; 65–≤ 74 Jahre und Erwachsene japanischer Abstammung: zunächst 28 mg, mit einer optionalen Erhöhung auf 56 mg ab Tag 4, flexible Dosierung bei 28, 56 oder 84 mg im Anschluss). Die Behandlungen wurden in den Wochen 1–4 zweimal wöchentlich, in den Wochen 5–8 wöchentlich und in den Wochen 9–32 wöchentlich oder alle zwei Wochen verabreicht.

Quetiapin XR wurde in Tablettenform bereitgestellt und von den Patienten zu Hause vor dem Schlafengehen selbst eingenommen. In den Wochen 1 bis 4 wurde wöchentlich und in den Wochen 5 bis 32 alle zwei Wochen eine Beratung zur Medikamenteneinnahme angeboten. Die Einhaltung der Medikation (Zählen der Tabletten) wurde alle vier Wochen überprüft. Quetiapin XR wurde flexibel dosiert (18–≤ 64 Jahre: 50 mg/Tag ab Tag 1, Erhöhung auf 150–≤ 300 mg/Tag bis zum Ende von Woche 2, basierend auf der individuellen Beurteilung des Patienten; 65–≤74 Jahre: gleicher Zeitplan, außer dass die Dosis nicht früher als an Tag 22 erhöht wurde).

Die Patienten wurden nach Alter (18 - ≤64 Jahre vs. 65 - ≤74 Jahre) und nach Gesamtzahl der fehlgeschlagenen Behandlungen in der Vergangenheit (2 vs. ≥ 3) stratifiziert.

Patienten, die die Probebehandlung abbrachen, blieben in der Studie und wurden eingeladen, an allen Besuchen bis Woche 32 teilzunehmen.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Ausgangswerte der Patienten waren in den Gruppen SPRAVATO plus oralem AD und Quetiapin XR plus oralem AD ähnlich. Der mittlere (SD) MADRS-Gesamtscore bei Studienbeginn betrug 31,4 (6,06) für die Gruppe mit Spravato plus oralem AD und 31,0 (5,83) für die Gruppe mit Quetiapin XR plus oralem AD.

Der primäre Endpunkt war die Remission (MADRS-Gesamtscore ≤10) in Woche 8.

Resultat:

	Esketamine + orales AD	Quetiapine XR + orales AD
Anzahl der Patienten in Remission in Woche 8	91/336 (27.1%)	60/340 (17.6%)
Abweichung in Prozent (95% KI)	9.44 (3.19; 15.68)	
Bereinigte Odds-Ratio (95% KI)	1.74 (1.20; 2.52)	
p-Wert	0.003	
Bereinigte RR (95% KI)	1.54 (1.15–2.06)	

Remission in Woche 8 trat bei signifikant mehr Patienten in der Esketamin-Gruppe als in der Quetiapin-Gruppe auf (91 Patienten [27.1 %] vs. 60 Patienten [17.6 %]; adjustiertes P = 0.003).

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war das Verbleiben ohne Rezidiv bis Woche 32 nach der Remission in Woche 8. (Rezidiv wurde definiert als ein MADRS-Gesamtscore ≥ 22 in 2 aufeinanderfolgenden Wochen oder ein Krankenhausaufenthalt wegen einer Verschlechterung der Depression oder ein anderes klinisch relevantes Ereignis, das auf ein Rezidiv hindeutet.)

Resultate:

	Esketamine + orales AD	Quetiapine XR + orales AD
Anzahl der Patienten, die in Woche 8 in Remission und in Woche 32 Rezidiv-frei waren	73/336 (21.7%)	48/340 (14.1%)
Abweichung in Prozent (95% KI)	7.61 (1.85; 13.37)	
Bereinigte Odds-Ratio (95% KI)	1.72 (1.15; 2.57)	
Bereinigte RR (95% KI)	1.55 (1.12–2.16)	
Anzahl Patienten mit Rezidiv (%)	8 (2.4)	6 (1.8)
Anzahl Patienten, die kein Rezidiv hatten, aber die Studie abgebrochen haben (%)	10 (3.0)	6 (1.8)

Mehr Patienten in der Esketamingruppe als in der Quetiapingruppe hatten bis zur 32. Woche nach der Remission in der 8. Woche keinen Rückfall (73 Patienten [21.7 %] gegenüber 48 Patienten [14.1 %]).

Weiterer sekundärer Endpunkt war der Verlauf vom MADRS Score über 32 Wochen:

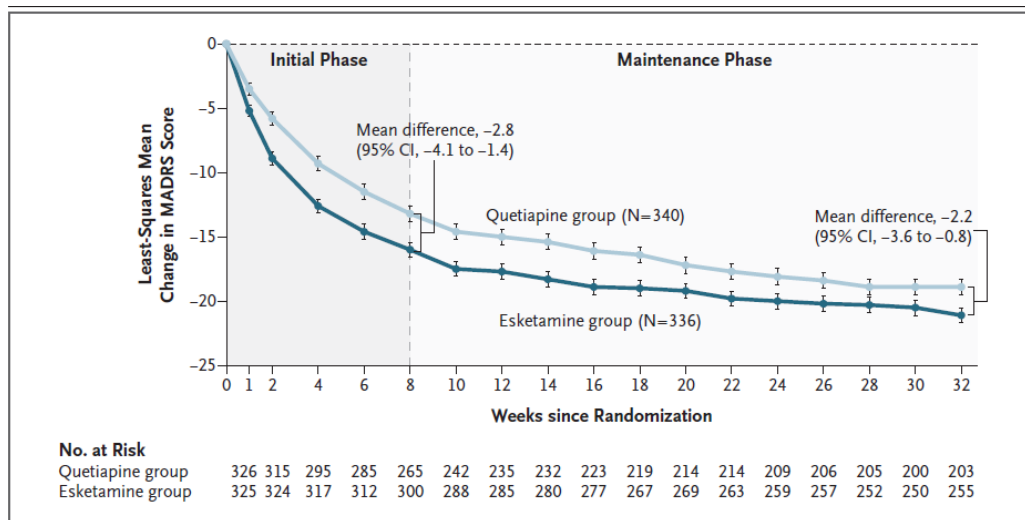


Abbildung 5. Verlauf des MADRS Score von Baseline bis Woche 32

In Woche 32 betrug die geschätzte Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der mittleren Änderung der kleinsten Quadrate gegenüber dem Ausgangswert im MADRS-Score -2.2 (95 % KI, -3.6 bis -0.8).

Während des Behandlungszeitraums traten bei 307 Patienten (91.9 %) in der Esketamin-Gruppe und bei 262 Patienten (78.0 %) in der Quetiapin-Gruppe unerwünschte Ereignisse auf.

Die häufigsten UEs sind in folgender Tabelle aufgeführt:

n (%) High-Level Term Preferred Term	Esketamine NS + SSRI/SNRI N=334	Quetiapine XR + SSRI/SNRI N =336
≥1 TEAE	307 (91.9)	262 (78.0)
Nervous system disorders	231 (69.2)	161 (47.9)
Dizziness	156 (46.7)	28 (8.3)
Somnolence	50 (15.0)	78 (23.2)
Headache	82 (24.6)	43 (12.8)
Sedation	22 (6.6)	29 (8.6)
Dysgeusia	40 (12.0)	1 (0.3)
Paresthesia	37 (11.1)	2 (0.6)
Hypoesthesia	19 (5.7)	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	141 (42.2)	68 (20.2)
Nausea	98 (29.3)	12 (3.6)
Vomiting	36 (10.8)	5 (1.5)
Dry mouth	3 (0.9)	22 (6.5)
Psychiatric disorders	156 (46.7)	44 (13.1)
Dissociation	94 (28.1)	2 (0.6)
Confusional state	20 (6.0)	1 (0.3)
Infections and infestations	70 (21.0)	69 (20.5)
COVID-19	24 (7.2)	29 (8.6)
Nasopharyngitis	21 (6.3)	11 (3.3)
General disorders and administration site conditions	66 (19.8)	53 (15.8)
Fatigue	19 (5.7)	34 (10.1)
Investigations	51 (15.3)	54 (16.1)
Weight increased	9 (2.7)	42 (12.5)
Blood pressure increased	28 (8.4)	4 (1.2)
Ear and labyrinth disorders	67 (20.1)	5 (1.5)
Vertigo	63 (18.9)	3 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	40 (12.0)	26 (7.7)
Back pain	17 (5.1)	9 (2.7)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	54 (16.2)	10 (3.0)
Eye disorders	32 (9.6)	5 (1.5)
Vision blurred	21 (6.3)	3 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	9 (2.7)	22 (6.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	18 (5.4)	8 (2.4)

Schwindelgefühl (156 (46.7%)) und psychiatrische Erkrankungen (156 (46.7%)) gehörten zu den häufigsten UEs bei der Esketamin Gruppe im Vergleich zu der Quetiapine Gruppe (28 (8.3%) bzw. 44 (13.1%)).

Table 2. Adverse Events during the Treatment Period.*

Adverse Event	Esketamine Group (N = 334)	Quetiapine Group (N = 336)
	<i>no. of patients (%)</i>	
At least 1 adverse event	307 (91.9)	262 (78.0)
Adverse event possibly related to treatment	283 (84.7)	208 (61.9)
Adverse event leading to death	1 (0.3)	1 (0.3)
At least 1 serious adverse event	19 (5.7)	17 (5.1)
Adverse event leading to treatment discontinuation	14 (4.2)	37 (11.0)
Adverse event leading to dose interruption, dose reduction, or both	35 (10.5)	43 (12.8)

* Data are from the safety analysis set, which includes all patients who underwent randomization and received at least one dose of any trial treatment. An adverse event was considered to have occurred during the treatment period if the event started between the first dose and 14 days after last dose of trial treatment (safety follow-up visit) or, in the case of serious adverse events, if it occurred between the first dose and 30 days or less after last dose.

Abbildung 6. Unerwünschte Ereignisse während der Behandlungsdauer

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Versuchsbehandlung führten, traten bei 14 Patienten (4.2 %) in der Esketamin-Gruppe und bei 37 Patienten (11.0 %) in der Quetiapin-Gruppe.

Sicherheit / Verträglichkeit

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen ist in der Fachinformation folgendes ausgeführt:

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Reaktionen bei Patienten unter Behandlung mit Spravato plus orales AD (Inzidenz $\geq 10\%$ und höher als mit oralem AD plus Placebo-Nasenspray) waren Dissoziation, Schwankschwindel, Übelkeit, Sedierung, Kopfschmerz, Dysgeusie, Hypästhesie, Drehschwindel, Angst, erhöhter Blutdruck und Erbrechen. Die meisten dieser unerwünschten Reaktionen waren leicht oder mässig schwer, wurden am Tag der Verabreichung berichtet und bildeten sich gleichentags zurück.

Unerwünschte Wirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch führten gemäss Fachinformation:

In kurzdauernden Studien sowohl mit erwachsenen Patienten <65 Jahren (zusammengefasste Daten aus TRD3001/TRD3002) als auch mit Patienten ≥ 65 Jahren mit TRD (TRD3005) betrug der Anteil der Patienten unter Behandlung mit Spravato plus orales AD, welche die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, 4,6% bei Erwachsenen <64 Jahren und 5,6% bei Patienten ≥ 65 Jahren, gegenüber 1,4% bei Erwachsenen im Alter von <64 Jahren und 3,1% bei Patienten ≥ 65 Jahren unter Behandlung mit oralem AD plus Placebo-Nasenspray. In einer Langzeit-Studie waren die Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse ähnlich für Patienten unter Behandlung mit Spravato plus orales AD und oralem AD plus Placebo-Nasenspray, nämlich 2,6% bzw. 2,1%. In allen Phase-3-Studien waren die unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als 2 Patienten ($>0,1\%$) zum Abbruch der Behandlung mit Spravato führten (nach Häufigkeit geordnet): Angst (1,2%), Depression (0,9%), erhöhter Blutdruck (0,6%), Schwankschwindel (0,6%), suizidale Gedanken (0,5%), Dissoziation (0,4%), Übelkeit (0,4%), Erbrechen (0,4%), Kopfschmerz (0,3%), Muskelschwäche (0,3%), Drehschwindel (0,2%), Hypertonie (0,2%), Panikattacken (0,2%) und Sedierung (0,2%).

Unerwünschte Ereignisse, die im Vergleich zu Placebo mehr als 2 % häufiger auftraten:

Adverse Events	3001			3002	
	Placebo	Esketamine 56 mg	Esketamine 84 mg	Placebo	Esketamine 56 to 84 mg
	N=113 n= (%)	N=115 n= (%)	N=116 n= (%)	N=109 n= (%)	N=115 n= (%)
Dissociation	22 (19.5%)	53 (46.1%)	54 (46.6%)	20 (18.3%)	60 (52.2%)
Dizziness	11 (9.7%)	38 (33.0%)	32 (27.6%)	7 (6.4%)	32 (27.8%)
Nausea	12 (10.6%)	32 (27.8%)	37 (31.9%)	7 (6.4%)	31 (27.0%)
Headache	20 (17.7%)	23 (20.0%)	24 (20.7%)	20 (18.3%)	21 (18.3%)
Sedation	13 (11.5%)	29 (25.2%)	29 (25.0%)	9 (8.3%)	22 (19.1%)
Anxiety	9 (8.0%)	15 (13.0%)	13 (11.2%)	8 (7.3%)	18 (15.7%)
Vertigo	2 (1.8%)	24 (20.9%)	24 (20.7%)	4 (3.7%)	30 (26.1%)
Paresthesia	3 (2.7%)	19 (16.5%)	11 (9.5%)	1 (0.9%)	14 (12.2%)
Hypoesthesia oral	2 (1.8%)	16 (13.9%)	12 (10.3%)	1 (0.9%)	9 (7.8%)
Hypoesthesia (not including oral)	2 (1.8%)	14 (12.2%)	17 (14.7%)	1 (0.9%)	8 (7.0%)
Blood pressure increased	5 (4.4%)	11 (9.6%)	14 (12.1%)	1 (0.9%)	12 (10.4%)
Vomiting	2 (1.8%)	7 (6.1%)	14 (12.1%)	2 (1.8%)	11 (9.6%)
Cystitis-suggestive adverse events	3 (2.7%)	5 (4.3%)	10 (8.7%)	1 (0.9%)	11 (9.6%)
Dry mouth	4 (3.5%)	5 (4.3%)	5 (4.3%)	3 (2.8%)	9 (7.8%)
Throat irritation	4 (3.5%)	5 (4.3%)	8 (6.9%)	5 (4.6%)	8 (7.0%)
Hyperhidrosis	2 (1.8%)	4 (3.5%)	5 (4.3%)	3 (2.8%)	5 (4.3%)
Dysarthria	0	7 (6.1%)	4 (3.4%)	0	4 (3.5%)
Constipation	1 (0.9%)	5 (4.3%)	3 (2.6%)	2 (1.8%)	3 (2.6%)

(Quelle: FDA Clinical Review)

In den beiden neu eingereichten Studien ESCAPE-TRD und SUSTAIN 3 sind keine neuen UEs aufgetreten.

Medizinische Leitlinien

Medix-Guidelines (Stand September 2023)

Behandlungsziele

- Vollständige Symptomremission, Wiederherstellung der sozialen Leistungsfähigkeit und Rückfallprophylaxe. Behandlungsplanung gemeinsam mit dem Patienten entwickeln, ev. unter Einbezug von Angehörigen

Pharmakotherapie Grundsätze

- Keine generellen Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Substanzklassen. Wahl individuell nach Nebenwirkungsprofil, Erfahrungen von Arzt und/oder Patient
- Wirkung der Antidepressiva setzt meist innert 2 Wochen ein. Falls nicht → Response-Wahrscheinlichkeit < 15 %
- Schrittweises Auftitrieren der Dosis wird vor allem bei TZA, aber auch (weniger dringlich) bei SSRI und neueren Antidepressiva (Mirtazapin, Venlafaxin) empfohlen
- Bei fehlender Response Wechsel auf ein Antidepressivum einer anderen Substanzklasse empfohlen (Nutzen unsicher). Insbesondere bei therapieresistenten Patienten kann auch die Kombination zweier Antidepressiva sinnvoll sein (beachte jedoch allfällige Nebenwirkungen)
- Antidepressiva im Alter: Möglichst niedrige Dosis (evtl. niedrigere Einstiegsdosis) und langsames Auftitrieren (Nieren- und Leberfunktion sowie kardialen Status beachten)
Trizyklische Antidepressiva bei älteren Patienten möglichst vermeiden wegen Nebenwirkungsprofil (Delir, Verwirrtheit)

Zu bevorzugen: SSRI (Natriumkontrollen), Mirtazapin oder Agomelatin (Leberwerte kontrollieren)

- Absetzen der Medikation: Dosisreduktion schrittweise über einen Zeitraum von (zumeist) etwa 4 Wochen. Bei leichten Absetzsymptomen Patienten beruhigen und gut überwachen. Bei schweren Absetzerscheinungen noch langsamer absetzen, ev. auch Wiederansetzen des AD

Behandlungsoptionen bei Teil- und Non-Response (Schweiz 2016)

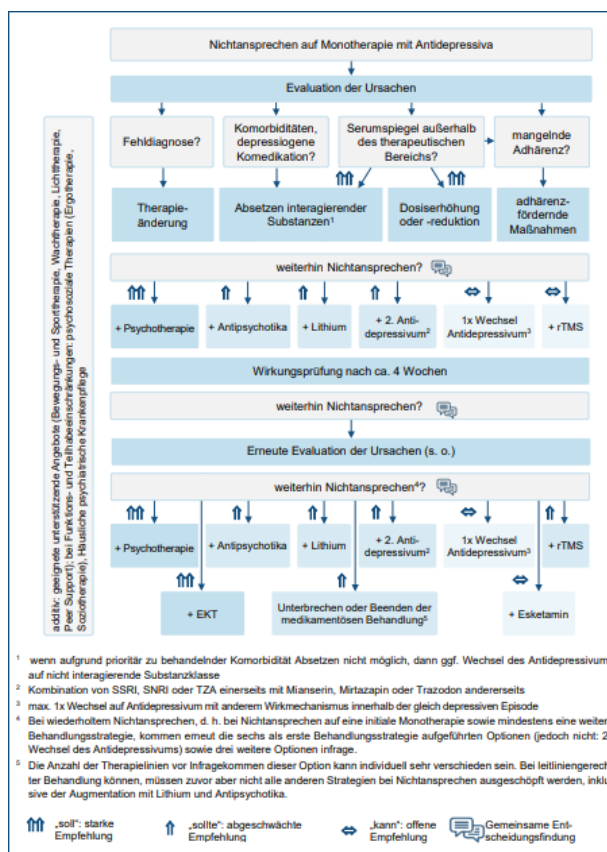
- 1) Wechsel zu einem Antidepressivum einer anderen Klasse
- 2) Kombination von zwei Antidepressiva unterschiedlicher Klassen
- 3) Augmentation eines Antidepressivums

Die Elektrokrampftherapie (EKT) wird erwähnt als indiziert bei schwerer depressiver Episode mit psychotischen Symptomen, bei echter behandlungsresistenter depressiver Episode oder in besonderen Situationen wie zum Beispiel schwerer Suizidalität oder Schwangerschaft.

(Quelle: Holsboer-Trachsler et al. Die Akutbehandlung depressiver Episoden. Schweizerisches Medizin-Forum 2016;16(35):716–724)

S3-Leitlinie Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (Stand 29. September 2022)

Als therapieresistent gelten allgemein Patient*innen, die auf mindestens zwei unterschiedliche, adäquat (auf-)dosierte Antidepressiva aus verschiedenen Wirkstoffklassen nicht angesprochen haben. Unklar ist, wie in der Definition der therapieresistenten Depression (TRD) das Nichtansprechen auf psychotherapeutische Interventionen zu verorten ist, insbesondere wenn sie in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung eingesetzt wurden. In der NVL wird unter Therapieresistenz daher ein Nichtansprechen auf eine initiale Therapie sowie ≥ 1 weitere Behandlungsstrategie verstanden. In der jüngeren Literatur wird alternativ zu TRD der inklusivere Begriff „schwierig zu behandelnde Depression“ (DTD) vorgeschlagen. Das DTD-Konzept betont die Notwendigkeit einer langfristigen und ganzheitlichen Behandlung, die individuell auf die Patient/innen zugeschnitten ist und akzeptiert, dass sich die Behandlungsziele nach mehreren erfolglosen Behandlungsversuchen von Remission auf eine optimale Symptomkontrolle und funktionelle Verbesserungen verlagern können.



7.3.2 Esketamin intranasal

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-24 neu 2022 Bei einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, die auf mehrere adäquat durchgeführte Behandlungsversuche nicht angesprochen hat, kann im (teil-)stationären Setting zusätzlich zu einem Antidepressivum Esketamin in intranasaler Applikation angeboten werden.	↔

Rationale

Insgesamt ergab sich für Esketamin nasal eine **Kurzzeit-Wirksamkeit für die Dauer der Behandlung (1 Monat)**, die jedoch nicht in allen Studien statistische Signifikanz erreichte. Die **Evidenzqualität ist niedrig bis moderat**, da zwar rein quantitativ ausreichend Daten aus qualitativ guten Studien zur Verfügung stehen, aber mit funktioneller Entblindung zu rechnen ist, **die Effekte nicht konsistent sind und alle relevanten Studien direkt vom Hersteller gesponsert waren**. Esketamin ergänzt aus Sicht der Leitliniengruppen erstmals seit Jahren die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie um einen neuen Ansatz, dessen Stärke vor allem der schnelle Wirkungseintritt ist. Sie spricht eine offene Empfehlung aus, da die Evidenz nicht konsistent signifikante Effekte gegenüber Placebo zeigt. Die Leitliniengruppe verzichtet darauf, die vor einer Anwendung für Esketamin notwendige Zahl und Art der Therapieversuche genauer zu definieren. Sie setzt eine leitliniengerechte Vorbehandlung gemäß den Empfehlungen der NVL voraus, d. h. gegebenenfalls inklusive einer Kombination von medikamentöser Behandlung und Psychotherapie sowie den verschiedenen anderen Strategien bei Nichtansprechen.

NICE Guidelines - Depression in adults: treatment and management (Stand 29. Juni 2022)

1.15 Treatment-resistant depression

1.15.1 See the NICE interventional procedures guidance on implanted vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression.

1.15.2 **Esketamine nasal spray is not recommended** in NICE technology appraisal guidance for treating treatment-resistant depression. For full details, see the guidance on esketamine nasal spray (TA854, 2022).

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In der eingereichten ESCAPE-TRD Studie wurde Esketamin + orales AD direkt gegenüber Quetiapin + orales AD verglichen. Es wurde gezeigt, dass die Remission in Woche 8 bzw. Woche 32 in der Esketamin Gruppe höher war als in der Quetiapin Gruppe. In Woche 32 betrug die geschätzte Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der mittleren Änderung der kleinsten Quadrate gegenüber dem Ausgangswert im MADRS-Score -2.2 (95 % KI, -3.6 bis -0.8). (s. Studienzusammenfassung Studie 5).

- Duru & Fantino (2008) kommen in ihrer publizierten «Analyse zur Bestimmung der minimalen klinisch relevanten Differenz (MCID = minimal clinically important difference) eines Unterschieds auf der MADRS in randomisierten klinischen Studien mit Antidepressiva» zum Schluss, dass ein Unterschied von 1.6 - 1.9 Punkten auf der MADRS als klinisch relevant anzusehen sei.²
- Montgomery & Möller (2009) diskutieren die klinische Relevanz eines 2 Punkte Unterschieds auf der MADRS-Skala im Vergleich zu einem oralen Antidepressivum (AD). Die Autoren erachten einen Unterschied von 2 Punkten auf der MADRS zwischen zwei oralen Antidepressiva als klinisch relevant.³
- Im EPAR zu SPRAVATO ist folgendes ausgeführt:
„The effect size of -3.5 or -4.3, which was observed in the esketamine short term double-blind studies, is considered clinically relevant, since a difference of 2 between the test and the reference treatment or placebo has been previously considered sufficient to demonstrate efficacy in the regulatory setting for monotherapy. However, in a number of publications provided by Janssen there was a range in the treatment effect sizes for MADRS total score reported in individual published studies of approved antidepressant drugs either as monotherapy or add-on treatment, i.e. the MADRS difference of treatment from placebo was for quetiapine (add-on) from -1.19 to -3.05,

² Duru et al., The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach; Curr Med Res Opin. 2008 May;24(5):1329-35. doi: 10.1185/030079908x291958. Epub 2008 Mar 28.

³ Montgomery et al., Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant?; Int Clin Psychopharmacol. 2009 May;24(3):111-8. doi: 10.1097/YIC.0b013e32832a8eb2.

aripiprazole (add-on) from -2.80 to -3.70, for brexpiprazole (add-on) from -1.19 to -3.12 and for vortioxetine from -0.5 to -7.1. Hence, the treatment effect observed with esketamine in TRD population is considered clinically relevant and meaningful.”

NICE beurteilt diese Studie folgendermassen:

“Quetiapine XR, positioned as a third-line or more treatment, is likely to be a more appropriate comparator than the oral antidepressants at second line or more that were considered in TA854. This is because quetiapine XR is an augmentation therapy, and esketamine nasal spray is likely to be used later in the treatment pathway. So, this is a more relevant trial design for establishing the relative clinical benefit of esketamine compared with currently available treatments. But this trial represents only 1 position of esketamine nasal spray in the treatment pathway, which compares it to newly starting augmentation therapy. So, some uncertainty would remain if the treatment was positioned in a highly heterogeneous and personalised pathway. The subgroup of people who have had 3 or more previous treatments was considered the most appropriate subgroup in TA854. [...]

Stakeholders highlighted that there are higher levels of responses to all treatments in clinical trials compared with clinical practice. This is exacerbated in mental health conditions because of the difficulties of evidence generation. The committee also noted concerns about unblinding of treatment and how this may affect results. Also, ESCAPE-TRD was an open-label study, so results should be interpreted with caution.

The new evidence may provide some reduction in uncertainty about:

- treatment line (there is more evidence later in the pathway)
- comparator treatment (quetiapine XR is a relevant comparator)
- longer-term effects of the treatment (these results are for up to 32 weeks instead of 4 weeks)

But it does not resolve many of the other substantial uncertainties with the evidence base or modelling concerns.

Weiterhin reicht die Zulassungsinhaberin eine **indirekt** vergleichende Studie (ICEBERG) ein, die Esketamin Nasenspray (NS) mit anderen Real World Routine Behandlung vergleicht bei TRD.⁴

Es wurde gezeigt, dass Patienten, die Esketamin NS erhielten, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen (49.7 % [95 % Konfidenzintervall (KI) 45.6–53.9]) und eine Remission (33.6 % [95 % KI 29.7–37.6]) nach 6 Monaten im Vergleich zu Patienten, die RWT erhielten (26.4 % [95 % KI 21.5–31.4] bzw. 18.2 % [95 % KI 13.9–22.5]).

Die Studie wurde von Janssen mitfinanziert.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der Studie TRANSFORM-2 (Studie 2) zeigte sich im primären Endpunkt bei der Beurteilung der Ausprägung des depressiven Zustandes mittels der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) nach 4 Wochen Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Esketamin plus orales AD-Studienarm und dem Placebo plus orales AD-Studienarm (Kontrollarm). Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen nach 4 Wochen betrug -3.5 Punkte mit einem 95 % KI von zwischen -6.67 und - 0.26 und einem zweiseitigen p-Wert von 0.034 (ANCOVA LOCF) oder 4.0 Punkte mit einem 95% KI von zwischen -7.31 und -0.64 und einem zweiseitigen p-Wert von 0.020 (MMRM Analyse). Die Abnahme des MADRS-Gesamtwertes betrug im Esketamin plus orales AD-Arm 18.0 (ANCOVA LOCF) respektive 21.4 Punkte (MMRM) mit einer Standardabweichung von 1.3 respektive 12.32 Punkten während die absolute Abnahme im Placebo plus orales AD-Arm 14.5 respektive

17.0 Punkte mit einer Standardabweichung von 1.3 respektive 13.88 Punkten betrug. Das BAG anerkennt, dass mit der Studie TRANSFORM-2, in der Dosisanpassungen zwischen 56 und 84 mg Esketamin erlaubt waren, nach 4 Wochen Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen gezeigt werden konnte. Das BAG stellt jedoch auch fest, dass die Daten grosse Streuungen

aufweisen und dass auch im Kontrollarm eine Wirkung besteht. Den Unterschied von 3.5 respektive

⁴ ICEBERG study: an indirect adjusted comparison estimating the long-term benefit of esketamine nasal spray when compared with routine treatment of treatment resistant depression in general psychiatry; Front Psychiatry. 2023 Oct 31;14:1250980. doi: 10.3389/fpsy.2023.1250980. eCollection 2023.

4.0 Punkten zwischen dem Esketamin plus orales AD- und dem Kontrollarm erachtet das BAG als klinisch wenig relevant. Dies einerseits vor dem Umfang der Gesamtskala des MADRS, der sich von 0 bis 60 erstreckt und andererseits vor dem Hintergrund der mittleren Abnahme der MADRS-Werte über die 4 Studienwochen in jedem Studienarm, welche mit den Werten -14.5 respektive -17.0 im Placebo-Arm und den Werten -18.0 respektive -21.4 im Esketamin-Arm ein Vielfaches von der Abnahme beträgt, die sich im Esketamin-Studienarm im Vergleich zum Placebo-Studienarm zusätzlich zeigte (-4 respektive -3.5 Punkte). Mit dem mittleren Ausgangswert von 37 Punkten in beiden Studienarmen entsprechend einer schweren Depression erreichten auch die Patienten ohne Esketamin nach 4 Wochen den Zustand einer mässigen Depression, wenn nicht sogar einer leichten Depression, was aufgrund der Grössenordnung der Standardabweichungen im Rahmen des Möglichen liegt.

Zur Grössenordnung des Unterschiedes der Abnahme der Werte auf der MADRS-Skala zwischen den Studienarmen brachte die Zulassungsinhaberin vor, dass die EMA den gezeigten Unterschied als klinisch relevant bezeichne und dass die Werte vergleichbar seien mit Werten, die aus Studien mit oralen

Antidepressiva hervorgehen. Das BAG stellt fest, dass sich die Aussage der EMA zur klinischen Relevanz auf eine regulatorische Bewertung bezieht, die nicht automatisch einer klinischen Bewertung gleichgesetzt werden kann, und anerkennt, dass die mit Esketamin gezeigte Abnahme der Werte auf der MADRS-Skala aufgrund des Vergleichs mit Effektgrössen, die mit oralen Antidepressiva in Placebo-kontrollierten Studien erreicht wurden, nicht a priori als nicht valide erachtet werden kann.

Die EMA erachtet die Abnahme der Werte auf der MADRS-Skala im Vergleich zu Placebo als wichtig und ist jedoch auch der Ansicht ist, dass zusätzlich Unterschiede im Ansprechen gezeigt werden sollten. Gemäss der S3-Leitlinie zur unipolaren Depression vom Juni 2015 liegt ein Ansprechen vor, wenn eine mindestens 50%ige Reduktion der Symptomatik festgestellt werden kann. Diese Definition des Ansprechens wurde denn auch in einem sekundären Endpunkt der Studie TRANSFORM-2 berücksichtigt, im Rahmen dessen das Ansprechen an Tag 2 und an Tag 8 der doppelblinden Phase sowie das

Weiterbestehen dieses Ansprechens bis zum Ende der vier Wochen beurteilt wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Ansprechen im Esketamin- und dem Ansprechen im Kontrollarm

konnte nicht gezeigt werden. Die Daten zum Ansprechen liefern somit keine Bestätigung, dass die absolute Verbesserung der Symptomatik, wie sie im primären Endpunkt erfasst wurde, als klinisch relevant erachtet werden kann. Eine optische Gegenüberstellung der MADRS-Gesamtpunktzahl zu Baseline mit der MADRS-Gesamtpunktzahl zu Ende Woche 4, die im Supplement der Publikation von Popova V et al. 2019 als Abbildung S2 publiziert ist, liefert eine weitere Auswertung, die darauf hinweist, dass kein klinisch relevanter Unterschied zwischen dem Esketamin- und dem Placebostudienarm besteht.

In beiden Studienarmen wurde eine Abnahme des depressiven Zustandes festgestellt, die mindestens das 3-fache des Wertes beträgt, der als Unterschied zwischen den Studienarmen berechnet wurde. Der Verlauf der MADRS-Werte in den beiden Studienarmen zeigt zu Beginn der doppelblinden Phase, nach der ersten Esketamin-Applikation, im Esketamin plus orales AD-Arm eine deutlichere Abnahme des Durchschnittswertes als im Placebo plus orales AD-Arm. Ab der zweiten Esketamin-Applikation zeigt der zeitliche Verlauf der MADRS-Werte keinen Unterschied mehr zwischen den Studienarmen. Die MADRS-Werte verlaufen in den beiden Studienarmen mehr oder weniger parallel – gleichsam abnehmend. Der Verlauf dieser Werte legt nahe, dass die zweite und alle weiteren Applikationen von Esketamin auf den Krankheitsverlauf keinen Einfluss mehr hatten. Beim oralen Antidepressivum waren Dosisanpassungen erlaubt, die in beiden Studienarmen zur Wirksamkeit haben beigetragen können. Somit erachtet das BAG als offen, ob die mittels MADRS-Werte gezeigte Abnahme des depressiven Zustandes über die 4 Wochen auf das neue orale Antidepressivum oder auf die Studienmedikation Esketamin zurückzuführen ist. Ein Vergleich der Ansprechraten nach 1, 2, 3 und 4 Wochen weist darauf hin, dass der Anstieg des Anteils an Ansprechenden im Placebo-Studienarm um eine Woche verzögert ist. So sind die Ansprechraten sowohl in der Studie TRANSFORM-1 wie auch in der Studie TRANSFORM-2 zwischen dem Esketamin-Studienarm nach Woche 3 mit 38.1% respektive 48.20%, und dem Placebo-Studienarm nach Woche 4 mit 37.2% respektive 49.5% vergleichbar. Das BAG sieht diese Tatsache wie auch der parallele Verlauf der Abnahme der MADRS-Werte in den beiden Studienarmen als Grundlagen, um das Kriterium der Wirksamkeit von SPRAVATO vor allem bei einer

kurzen Behandlungsdauer bei Patienten, bei denen ein hoher Bedarf nach einem schnellen Wirkungseintritt besteht, als erfüllt zu erachten Daten zur Langzeit- oder Erhaltungsbehandlung liegt aus der Studie SUSTAIN-1 vor (Studie 4). In dieser Studie wurde die Zeit bis zum Rückfall erfasst in einer Gruppe von 176 Patienten, die nach Induktions- und Optimierungsbehandlung in Remission waren, und in einer Gruppe von 121 Patienten, die ein Ansprechen gezeigt haben. In beiden Gruppen erhielten die Patienten anschliessend an Induktions- und Optimierungsbehandlung randomisiert und doppelblind entweder nasales Esketamin plus ein orales AD oder Placebo plus ein orales AD. Kaplan-Meier Kurven zeigen für beide Gruppen, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall bei den Patienten, die nasales Esketamin plus ein orales AD erhielten, niedriger ist als bei den Patienten, die mit Placebo plus einem oralen AD behandelt wurden. In der Gruppe der stabil remittierten Patienten waren im nasalen Esketamin plus orales AD-Studienarm nach 40 bis 44 Wochen noch rund ein Zehntel der Patienten in der Studie.

Der in der Publikation der Studie SUSTAIN-1 präsentierte Patientenfluss weist darauf hin, dass während der Induktions- oder der Optimierungsphase rund die Hälfte der Patienten, die die Behandlung begonnen hatten, diese wieder abbrachen. Daten zum Wirksamkeitsverlauf und den Therapieabbrüchen zwischen Ende Woche 4, dem Ende der Induktionsbehandlung und dem Beginn der Erhaltungsbehandlung liegen nicht vor. Das BAG sieht somit ein Ansprechen nach 4 Wochen Induktionsbehandlung als Kriterium für eine Weiterbehandlung im Erhaltungsschema.

Mit dem Einreichen der neuen Daten aus der ESCAPE-TRD konnte im direkten Vergleich zu Quetiapin gezeigt werden, dass die Remission in Woche 8 bzw. Woche 32 in der Esketamin Gruppe höher war als in der Quetiapin Gruppe. Quetiapin wird von den ausländischen Instituten (NICE, G-BA) als relevantes Vergleichspräparat eingestuft.

Die neuen Daten aus der SUSTAIN-3 Studie zeigten Langzeitdaten bis Woche 200, jedoch war die Extensionsstudie nicht Placebo kontrolliert, sondern open-label. Die finalen Daten wurden als peer-reviewed Publikation im Laufe des Aufnahmeprozess nachgereicht.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation für Erwachsene in der Indikation der **therapie-resistenten Depression (TRD)** lauten wie folgt:

Einleitungsphase

Wochen 1-4: Zwei Behandlungssitzungen pro Woche mit einer Dosierung von 56 mg zu Beginn am Tag 1 und nachfolgend 56 mg oder 84 mg pro Behandlungssitzung.

Für Patienten ≥ 65 Jahre beträgt die empfohlene Anfangsdosis am Tag 1 28 mg.

Der therapeutische Nutzen ist am Ende der Einleitungsphase zu beurteilen, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu ermitteln.

Erhaltungsphase

Wochen 5-8: 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich

Ab Woche 9: 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal pro Woche.

Die Häufigkeit der Verabreichung ist individuell auf die geringste Häufigkeit anzupassen ist, um eine Remission/das therapeutische Ansprechen aufrechtzuerhalten.

Die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung ist in regelmässigen Abständen zu prüfen.

Die Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation für Erwachsene in der Indikation einer **akuten Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer Major Depression** lauten wie folgt:

Die empfohlene Dosierung von Spravato beträgt 84 mg zweimal wöchentlich über 4 Wochen. Eine Dosisreduzierung auf 56 mg sollte je nach Verträglichkeit erfolgen. Der therapeutische Nutzen ist am Ende der 4-wöchigen Behandlung zu beurteilen, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu ermitteln.

Die Behandlung über 4 Wochen hinaus wurde in dieser Indikation nicht in kontrollierten Studien untersucht.

Patienten, bei denen auch eine TRD vorliegt, sollten dahingehend beurteilt werden, ob eine Weiterbehandlung mit Spravato über 4 Wochen hinaus erforderlich ist.

Ein Nasenspray enthält 28 mg Esketamin aufgeteilt in 2 Sprühstöße zur Applikation von einem Sprühstoss pro Nasenloch. Zur Applikation von einer Dosis von 56 mg werden 2 Nasenspray-Geräte benötigt und zur Applikation von 84 mg 3 Nasenspray-Geräte.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Swissmedic äussert sich im pEB zur Langzeitbehandlung:

Die Antragstellerin erwähnt, dass gemäss klinischer Guidelines eine Fortsetzung der antidepressiven Therapie für 6 Monate nach Verbesserung der Akutsymptomatik empfohlen werde (continued treatment with ADs is normally recommended for at least 6 months after depressive symptoms improve). Dies trifft zu für die meisten etablierten herkömmlichen Antidepressiva. Für Esketamin bestehen solche Empfehlungen bislang aber nicht. Aufgrund der unklaren Langzeiteffekte an ZNS-Strukturen, Interaktionen mit Opiatrezeptoren sowie des Langzeitrisikos einer Entwicklung von Abhängigkeit und Entzugserscheinungen nach Absetzen der intranasalen Behandlung mit Spravato soll keine generelle Empfehlung für eine minimale Behandlungsdauer von 6 Monaten nach Verbesserung der Symptome gegeben werden. Zudem sind die von der Firma als Datenbasis für die Langzeitbehandlung genannten kontrollierten Studiendaten aus Studie 3003 nicht überzeugend; sie basieren auf einer nach 20 Wochen doppelblinder Behandlung nur noch geringen Fallzahl, und waren durch methodische Probleme (wie eine mögliche Entblindung) zusätzlich limitiert.

Patienten unter Behandlung mit Spravato würden sowieso nicht ohne Medikation, sondern aufgrund der Kombinationstherapie mit einem herkömmlichen Antidepressivum weiterbehandelt werden.

Die auch in den USA etablierte freilassende Dosierungsempfehlung beinhaltet immer noch die Möglichkeit für eine Weiterbehandlung, stellt dies aber dem Behandler frei und nicht als generelle Empfehlung für eine Minimaldauer von zusätzlichen 6 Monaten. Die Empfehlung soll daher weiterhin nicht in der Fachinformation enthalten sein.

EMA (Auszug aus dem EPAR vom 19.12.2019)

The Applicant has agreed to modify the therapeutic indication in TRD to best reflect the population and treatments studied: SPRAVATO, in combination with a SSRI or SNRI, is indicated for adults with treatment-resistant Major Depressive Disorder, who have not responded to at least two different treatments with antidepressants in the current moderate to severe depressive episode.

The selection of the endpoints and the measurement of MADRS change from baseline to endpoint (after 4 weeks in double-blind induction phase) is considered appropriate and in accordance with the current treatment and development guidelines, literature and clinical practice. The duration of 4 weeks is within the recommendations of the EU Depression Guideline. The randomised withdrawal design to evaluate relapse prevention is also according to the current EU Depression Guideline. The long term study was not aiming to investigate recurrence prevention of the next episode, but this is not mandatory for marketing authorisation. The efficacy data collected together with the safety data in this open-label long term study have provided useful supportive information.

The dissociative effects of esketamine leading to unblinding probably had an effect on the effect size, however not to a significant extent. It is also acknowledged that a higher than expected response in the oral AD + intranasal placebo arm is an opposite effect than is expected in case of unblinding.

Conclusions: The overall B/R of Spravato is positive.

Die EMA-Zulassung geht nicht mit der Verpflichtung der Durchführung von bestimmten Studien einher. Es gibt dennoch laufende Studien, die mit der Zulassung im Zusammenhang stehen:

- 54135419TRD3008: An open-label long-term extension safety study of intranasal esketamine in treatment-resistant depression.
- PCSNSP002812: Survey to assess the effectiveness of SPRAVATO educational materials for additional risk minimization measures.
- National Pregnancy Registry for Antidepressants (part of the National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications).

FDA

Die FDA-Zulassung ist an folgende Bedingungen geknüpft:

- Patienten müssen in einem Register erfasst werden (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS-Programm)
- Zertifizierung des Anwendungssettings, so dass sichergestellt ist, dass eine medizinische Überwachung nach Applikation von mindestens 2 Stunden erfolgt und dass die Patienten über Vorsichts- und Verhaltensmassnahmen aufgeklärt werden.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG und G-BA (befristeter Beschluss 19.08.2021) → kein Zusatznutzen

„2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Die Bewertung erfolgt für Esketamin (Nasenspray) in Kombination mit einer SSRI oder SNRI im Anwendungsgebiet „bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (unter Berücksichtigung von einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, einer elektrokonvulsiven Therapie, einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse) bestimmt.

Es liegen keine Studien von Esketamin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Vor dem Hintergrund, dass weitere klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist der Beschluss ist bis zum 15.06.2023 befristet.“

Begründung der Bewertung, dass kein Zusatznutzen festgestellt werden kann:

- „Der Wechsel des Antidepressivums (Switch) entspricht einer Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird aber – wie in der Herleitung der ZVT ausgeführt – gemäß der NVL empfohlen, wenn ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse möglich ist. In der Studie waren allerdings auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die während der Screeningphase bereits Kombinationstherapien aus zwei Antidepressiva oder Augmentationen erhielten, für die die Option „Wechsel der antidepressiven Monotherapie“ nicht in Frage kommt. Auswertungen zu Studienteilnehmern, die entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, liegen nicht vor. Die zweckmäßige Vergleichstherapie kann daher nicht als adäquat umgesetzt angesehen werden.
- Zudem ist die Behandlungsdauer von vier Wochen für eine umfassende Einschätzung des Zusatznutzens bei therapieresistenter Depression nicht ausreichend. Das Therapiekonzept für die Behandlung einer depressiven Episode umfasst sowohl die Akuttherapie als auch den Remissionserhalt. Mit der vorliegenden randomisierten Behandlungsphase von vier Wochen könnten ggf. – eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt – Effekte der akuten Therapie für diejenigen Patienten, bei denen die Titrationsphase abgeschlossen ist und bei denen die für den Patienten angemessene Dosis in der Einleitungsphase erreicht wurde, beurteilt werden.
- Zusammenfassend können die Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 zur Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogen werden.
- Für die Langzeitbehandlung identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie SUSTAIN-2 und stellt deren Ergebnisse den Daten einer prospektiven europäischen Kohortenstudie gegenüber. In der Kohortenstudie liegt keine Dokumentation der unerwünschten Ereignisse vor, die für eine Bewertung des Zusatznutzens jedoch erforderlich sind. Der vorgenommene Vergleich ist somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.
- Der pharmazeutische Unternehmer führt derzeit eine weitere Studie mit dem Wirkstoff Esketamin gegenüber einer Augmentation mit Quetiapin (retard) durch. Laut pharmazeutischem Unternehmer ist die Studie voraussichtlich im Dezember 2022 abgeschlossen.“

G-BA - Esketamin (Neubewertung nach Fristablauf (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI)) (20. Oktober 2023) -> Anhaltspunkt beträchtlicher Zusatznutzen

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Augmentation mit Lithium¹ bzw. Quetiapin retard¹ oder Kombination zweier Antidepressiva
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Esketamin gegenüber Quetiapin retard
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteile bei Ansprechen und Remission, allgemeiner depressiver Symptomatik, funktionaler Remission und beim Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im psychischen und körperlichen Summenscore des SF-36v2.
Nebenwirkungen	↑	Vorteile bei Abbrüchen aufgrund von UEs, im Detail Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ESCAPE-TRD.

Durch das unverblindete Studiendesign entsteht ein hohes Verzerrungspotential auf Endpunktebene, welches die Aussagesicherheit der Ergebnisse einschränkt:

Da die meisten für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anhand von Selbstbeurteilungsinstrumenten erfasst wurden, ist eine verblindete Erhebung für diese nicht möglich.

Die Erhebung der Endpunkte Remission und Ansprechen mittels MADRS erfolgte durch verblindetes Studienpersonal. Die Patientinnen und Patienten, die bei der Erhebung des MADRS Fragen zu ihrer Symptomatik beantworteten, waren hingegen über ihre jeweilige Zugehörigkeit zum Interventions- bzw. Kontrollarm informiert, sodass auch für die mittels MADRS erfassten Endpunkte von einem hohen Verzerrungspotential durch die (teilweise) subjektive Erhebung auszugehen ist.

Überdies wird die Aussagesicherheit der für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungen aufgrund des hohen und teilweise zwischen den Studienarmen diskrepanten Anteils an ersetzten Werten als eingeschränkt betrachtet.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage aus den genannten Gründen mit Unsicherheiten behaftet. In der Gesamtschau stuft der G-BA die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ ein.

NICE (3. September 2020) → Reevaluation, aber negative Empfehlung bleibt bestehen

„However, the introduction of esketamine into clinical practice in the NHS will be complex because the structure and delivery of services would need to be changed.“

„The committee is not confident that the impact of these changes has been captured adequately, and would like to understand better what the consequences are of patients having repeated courses of esketamine.“

„There is also uncertainty about whether improvement in symptoms and quality of life can be sustained and we would like to hear from stakeholders about this.“

„A second consultation is required because comments from the first consultation suggested esketamine may be used in the NHS for people who might have more severe depression than people in the trials. And we hope to receive feedback on how our committee responded to comments received in the first consultation about the clinical and economic evidence.“

Die zweite Konsultation war offen bis zum 25. September 2020. Am 1. April 2021 wurde folgendes publiziert:

„The appraisal committee met to discuss this this topic on 11 February 2021. Following this meeting, the company requested additional time to consider options with NICE. Therefore, the outcome of the

Appraisal Committee Meeting will not be released at this time. An update will be provided in due course.”

- 06. Juni 2023: Esketamine for treating major depressive disorder in adults at imminent risk of suicide (**terminated appraisal**)
- 12. Juni 2024: NICE's technology appraisal guidance on esketamine nasal spray for treatment-resistant depression (TA854) was published in December 2022. Esketamine nasal spray was not recommended, within its marketing authorisation, for treating treatment-resistant depression.

The initial review proposal was that an update was not needed. This was because the new evidence did not show a greater relative benefit with esketamine compared with current treatments than that considered in TA854. This proposal was consulted on with stakeholders. The evidence received in the consultation did not support the need for an update of the existing recommendation.

So, the **guidance will remain unchanged** unless or until NICE becomes aware of new substantive information to support reconsideration. NICE will continue to monitor this topic for further evidence. It will also reconsider this decision if there are significant changes in the treatment pathway in the future (such as new treatments in the pathway).

SMC (07.09.2020) → Empfehlung positiv

esketamine (Spravato®) is accepted for use within NHSScotland.

- „In a phase III study in adults (aged 18 to 64 years) with treatment resistant depression, esketamine plus newly initiated antidepressant significantly reduced the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) total score from baseline to week 4 compared with placebo plus newly initiated antidepressant.

A significantly lower rate of relapse in patients who received esketamine plus antidepressant over placebo plus antidepressant was demonstrated in a further phase III study.”

NCPE (09.03.2021) → keine Vergütungsempfehlung

„The NCPE recommends that esketamine (Spravato®) not be considered for reimbursement unless cost-effectiveness can be improved relative to existing treatments.”

HAS (07.07.2020) → Empfehlung positiv

„Avis favorable au remboursement, en association à un ISRS ou un IRSN, chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère **et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.**

Avis défavorable au remboursement dans le reste de l'indication de l'AMM.

Service médicale rendu faible

Le service médical rendu par SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, est faible chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.

Service médicale rendu: Insuffisant

Le service médical rendu par SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

Absence d'une amélioration du service médicale rendu

Compte tenu:

- de la démonstration de la supériorité de l'eskétamine par rapport au placebo, en association à un nouvel antidépresseur oral chez des patients de moins de 65 ans, avec un épisode dépressif caractérisé sévère et résistant à au moins deux antidépresseurs oraux,
 - en traitement d'induction après 4 semaines en termes de variation du score MADRS total avec une quantité d'effet faible (différence de -3,5 points, IC95% = [-6,7 ; -0,3] en dessous du seuil de pertinence clinique) ;
 - en traitement d'entretien à 48 semaines ou plus en termes de délai de rechute (délai médian non atteint dans le groupe eskétamine versus 273 jours dans le groupe placebo, HR = 0,49 ; IC95% = [0,29 ; 0,84]) ;
- des résultats exploratoires sur la qualité de vie ;

- du profil de tolérance marqué, à court terme, par des cas de suicides/idées suicidaires rapportés dans les études cliniques et les données d'ATU et par des risques importants identifiés tels que des troubles dissociatifs ou de la perception, des troubles cardiovasculaires ;
- et des incertitudes sur la tolérance à long terme ;”

HAS (05. September 2024)

« Avis favorable au maintien du remboursement en association à un ISRS ou un IRSN, uniquement chez les adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère. »

Service médicale rendu Modéré

Le service médical rendu par SPRAVATO (eskétamine) est modéré en association à un ISRS ou un IRSN, uniquement chez les adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère.

Compte tenu :

- des données initiales ayant démontré la supériorité de l'eskétamine par rapport au placebo, en association à un nouvel antidépresseur oral chez des patients de moins de 65 ans, avec un épisode dépressif caractérisé sévère et résistant à au moins deux antidépresseurs oraux :
 - en traitement d'induction à 4 semaines avec une quantité d'effet faible en termes de variation du score MADRS total (différence de -3,5 points, IC95% = [-6,7 ; -0,3]) en dessous du seuil de pertinence clinique) ;
 - en traitement d'entretien à 48 semaines ou plus en termes de délai de rechute (délai médian non atteint dans le groupe eskétamine versus 273 jours dans le groupe placebo, HR = 0,49 ; IC95% = [0,29 ; 0,84]) ;
- des nouvelles données comparatives, issues d'une étude ayant démontré la supériorité versus quétiapine LP, tous deux en association au traitement ISRS ou IRSN, sur le critère de jugement principal de rémission à la semaine 8 (MADRS ≤10) et des limites associées à cette étude (étude ouverte, comparateur non optimal ayant un SMR insuffisant), faible représentativité de la population sévère, durée à court terme),
- du profil de tolérance marqué par des risques importants identifiés tels que des troubles dissociatifs ou de la perception et des troubles cardiovasculaires, confirmé à plus long terme avec une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois),
- de l'absence de données robustes de qualité de vie

INESS (Oktober 2020) -> keine Vergütungsempfehlung

RECOMMANDATION L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire SpravatoMC sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Australien (01. Juni 2024) -> zugelassen

Spravato is indicated for treatment resistant depression (major depressive disorder in adults who have not responded adequately to at least two different antidepressants of adequate dose and duration to treat the current moderate to severe depressive episode).

Spravato is to be initiated in conjunction with a newly initiated oral antidepressant.

CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (December 2020)

„The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that esketamine not be reimbursed for the treatment of MDD in adults.”

Auszug aus den Überlegungen der CADTH:

- „The available RCTs were not designed and statistically powered to evaluate several important patient-valued outcomes such as improvements in patients' health-related quality of life, improvements in daily activities or functioning, reduced suicidality, and hospitalizations or emergency department visits. 3. It is unclear if the results of these trials are generalizable to a Canadian population because the patient population enrolled in the trials did not reflect those in whom esketamine would most likely be used in Canadian clinical practice. Esketamine would typically be used in clinical practice later in the treatment pathway than after non-response to only two oral antidepressants, though most participants in the included trials had an inadequate treatment response to two prior oral antidepressants.
- There is a clear unmet need for effective and safe treatments for patients who have not responded adequately to sequential optimized antidepressant trials. CDEC could not confirm that esketamine meets the unmet need of patients with an inadequate response to at least two separate courses of antidepressants. This is in part due to the uncertain meaningful benefit of esketamine in the studied

populations overall, as well as the lack of data to identify people in whom esketamine is most likely to provide benefit.

- CDEC considered the patients enrolled in the reviewed RCTs to be a highly selective population. It was noted that patients with comorbid psychiatric disorders, recent suicidality, or substance use disorder may not be suitable for esketamine because such
- individuals were excluded from the trials. However, in clinical practice those who are refractory to several antidepressants may also have comorbid psychiatric diagnoses, substance use disorder, or recent suicidal ideation or behaviours.”

Expertengutachten

Es wurde ein gemeinsames Expertengutachten von zwei Experten eingereicht. Im Gutachten werden folgende Punkte aufgeführt:

- es besteht ein medizinischer Bedarf für Therapie von TRD mit Ketamin/Esketamin
- die aktuelle Limitierung ist schwer umzusetzen betreffend Vortherapie und kurzen Zeiträumen der Beantragung von Kostengutspracheanträgen
- Die aufgeführten Zentren sind unvollständig bzw. inadäquat

Die Experten sprechen sich für eine Änderung der Limitierung aus.

Medizinischer Bedarf

Der medizinische Bedarf an medikamentösen Therapien für die Behandlung von therapieresistenten Episoden einer Major Depression ist unbestritten. Gemäss der österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie stellt die Behandlungsresistenz eine der wichtigsten klinischen Herausforderungen im Management der depressiven Störung dar. (CliniCum neuropsych 3/1 7)

Der medizinische Bedarf hat sich seit der Aufnahme von SPRAVATO nicht geändert. Es wurde seit der Zulassung von SPRAVATO keine weiteren Arzneimittel zugelassen in der Indikation TRD.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG sieht den Platz in der Therapie von SPRAVATO bei medikamentös austherapierten Patienten mit therapieresistenten Episoden einer Major Depression und somit nach den medikamentösen Therapien, die in der Nutzenbewertung des IQWiG als zweckmässige Vergleichstherapien aufgeführt sind. Nahtlos dokumentierte Wirksamkeitsdaten bestehen für eine Therapiedauer von 4 Wochen. Swissmedic hat aufgrund der Abwesenheit von Studiendaten zu unerwünschten Langzeiteffekten keine generelle Empfehlung für eine Langzeittherapie festgelegt. Das BAG sieht befristet eine Vergütung bei Patienten mit stabilem Ansprechen während maximal 10 Monaten gemäss dem Behandlungszeitpunkt, zu dem noch mehr als 10% der zu Woche 4 remittierten Patienten in der Erhaltungstherapie aktiv waren. Der Platz in der Therapie von SPRAVATO und die Dauer der Vergütung des Arzneimittels werden bei Ablauf der Befristung neu geprüft.

Mit den neu eingereichten Daten der ESCAPE-TRD sind vergleichende Daten zu Quetiapin bis Woche 32 dokumentiert. In der Fachinformation ist klar hinterlegt, dass der therapeutische Nutzen am Ende der Einleitungsphase zu beurteilen ist. Die Einleitungsphase ist bis Woche 4 definiert.

Es sind keine neuen vergleichenden Daten eingereicht worden, die die Wirksamkeit bei Patienten mit stabilem Ansprechen über die 10 Monate aufzeigen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- ohne Berücksichtigung eines TQVs unter Berücksichtigung der untenstehenden Limitierung,
- ohne Innovationzuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 18. August 2025, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.94/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1263/DKK und Fr. 0.0836/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
--	-----------

Nasenspray, 28 mg, 1 Stück	Fr. 169.86
Nasenspray, 28 mg, 2 Stück	Fr. 339.71
Nasenspray, 28 mg, 3 Stück	Fr. 510.05

- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis von keiner Packung über dem Durchschnitt vom APV der entsprechenden Packung liegt,
- zu einem FAP von:

Nasenspray, 28 mg, 1 Stück	Fr. 169.86
Nasenspray, 28 mg, 2 Stück	Fr. 339.71
Nasenspray, 28 mg, 3 Stück	Fr. 509.57

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Nasenspray, 28 mg, 1 Stück	Fr. 169.86	Fr. 201.15
Nasenspray, 28 mg, 2 Stück	Fr. 339.71	Fr. 385.85
Nasenspray, 28 mg, 3 Stück	Fr. 509.57	Fr. 570.60

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 30.09.2028

„SPRAVATO wird nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 bis und mit 74 Jahren (zu Behandlungsbeginn) mit einer schweren therapieresistenten Episode einer Major Depression, die nach mindestens 2 verschiedenen Antidepressiva und 1 Augmentationsversuch (mit Lithium oder einem atypischen Antipsychotikum) weiterhin Episoden einer Major Depression aufweisen mit einem CGI-S Wert von ≥ 5 und bei denen eine interventionelle Therapie, wie die Elektrokonzulsionstherapie (EKT), zurzeit nicht angezeigt ist, vom Patienten abgelehnt wird oder die Patienten keinen Zugang zu einer solchen Therapie haben, in Kombination mit einem oralen Antidepressivum, vergütet. Vor Beginn der Behandlung muss der Schweregrad der depressiven Störung mit einem Wert auf der Clinical Global Impression Scale (CGI-S) von ≥ 5 bestätigt werden.

Die initiale Kostengutsprache wird für einen Zeitraum von 4 Wochen erteilt. Bei einem anhaltenden, nachgewiesenen Ansprechen nach 4 Wochen entsprechend einer Verbesserung des CGI-S um ≥ 2 Punkte bei 2 Beurteilungen innerhalb der Behandlungswochen 3 und 4 kann die Kostengutsprache um 3 Monate verlängert werden. Danach kann die Kostengutsprache bei weiter anhaltendem, nachgewiesenem Ansprechen noch maximal zweimal um je 3 Monate verlängert werden. SPRAVATO wird maximal während 10 Monaten vergütet.

Die Verschreibung von SPRAVATO erfolgt ausschliesslich durch Fachärzte der Psychiatrie und Psychotherapie an vom BAG definierten Zentren, bei denen es sich um Institutionen mit einem kantonalen Leistungsauftrag für die psychiatrische Versorgung von Erwachsenen handelt (Liste siehe <http://www.bag.admin.ch/sl-ref>).“

- mit folgender Auflage:

Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf dieser Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch mit aktuellen Daten zu den Kriterien der Wirksamkeit, der Zweckmässigkeit und der Wirtschaftlichkeit ein. Voraussichtlich wird eine rechtzeitige Einreichung einer Einreichung auf den 4. EAK-Termin 2028 entsprechen.

Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird (21010) SPRAVATO nach Ablauf der Befristung nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. September 2028.