

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder zu neu zugelassenen Indikationen. Ziel ist es, den Ärzten zeitnah Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, zunächst bei **Markteinführung** sowie nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (§ 35a Absatz 1 SGB V). „Neue Arzneimittel“ bei Markteinführung enthält Informationen basierend auf dem Europäischen Öffentlichen Bewertungsbericht (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie weiteren bei Markteinführung vorliegenden Daten aus klinischen Studien. Nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen des neuen Arzneimittels und seine therapeutische Bedeutung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der AkdÄ und des Beschlusses des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung dargestellt („Update – Neue Arzneimittel“).

## Esketamin (Spravato®) ▼<sup>1</sup>

### (frühe Nutzenbewertung)

#### In Kürze

- Esketamin ist in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression zugelassen zur Akutbehandlung depressiver Symptome, die nach ärztlichem Urteil einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Außerdem besteht eine Zulassung, in Kombination mit einem SSRI (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) oder SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die auf mindestens zwei unterschiedliche Antidepressiva (AD) nicht angesprochen hat (therapie-resistente Depression, TRD).
- Nach Einschätzung des **IQWiG** und der **AkdÄ** ist der Zusatznutzen von Esketamin in beiden Anwendungsgebieten **nicht belegt**.
- Der **G-BA** beschloss einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zur Akutbehandlung depressiver Symptome**, die nach ärztlichem Urteil einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Bei der Behandlung von Patienten mit **TRD** ist laut G-BA Beschluss ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Esketamin, das S-Enantiomer von Ketamin, ist ein nichtselektiver, nichtkompetitiver Antagonist des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors, eines ionotropen Glutamatrezeptors. Als Wirkmechanismus wird eine durch die NMDA-Blockade bewirkte vorübergehende Erhöhung der Glutamatfreisetzung angenommen. Diese stimuliert den  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazol-Propionsäure-Rezeptor (AMPA), was wiederum zu einer Erhöhung der neurotrophen Signalübertragung führt. Im Gegensatz zu anderen antidepressiven Therapien zielt die primäre Wirkung von Esketamin nicht direkt auf Monoamine,  $\gamma$ -Aminobuttersäure(GABA)- oder Opioidrezeptoren. Die Verabreichung von Esketamin erfolgt als Nasenspray.

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte die folgenden Fragestellungen fest und definierte dazu die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

Indikation	ZVT
Erwachsene mit <b>therapieresistenter Major Depression</b> , die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eine Augmentation mit Lithium oder</li> <li>• eine Augmentation mit Quetiapin retard oder</li> <li>• die Kombination mit einem 2. Antidepressivum oder</li> <li>• ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse</li> </ul> Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als <b>akute Kurzzeitbehandlung</b> , zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen	Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krisenintervention/Psychotherapie</li> <li>• medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischen Symptomen, Unruhe</li> <li>• Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation</li> <li>• elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul>

## Vorgelegte Evidenz

Für das Anwendungsgebiet **TRD** wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) zwei doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studien identifiziert, **TRANSFORM-2** (1) und **TRANSFORM-3** (2). Die Patienten litten an einer mittelschweren bis schweren Depression ohne psychotische Symptome. Zahlreiche Ausschlusskriterien (z. B. Persönlichkeitsstörungen, Substanzabhängigkeit, Hypertonus) führten zu einer hochselektierten Patientengruppe. Die Studie TRANSFORM-2 untersuchte Esketamin bei Patienten unter 65 Jahren, die Studie TRANSFORM-3 ausschließlich bei Patienten ab 65 Jahren. Mit Ausnahme leicht unterschiedlicher Dosierungsschemata haben die beiden TRANSFORM-Studien ein nahezu identisches Design mit jeweils vierwöchigem Screening, vierwöchiger Behandlungsphase und zweiwöchiger Nachbeobachtung.

In die Screeningphase wurden Patienten eingeschlossen, die retrospektiv auf mindestens ein Antidepressivum nicht angesprochen hatten. Sprachen diese Patienten in der Screeningphase auch auf ihre aktuelle antidepressive Medikation nicht an, erfolgte eine Randomisierung 1:1 zu Esketamin oder Placebo (TRANSFORM-2: n = 227, TRANSFORM-3: n = 138). Die Patienten erhielten zweimal wöchentlich Esketamin bzw. Placebo als Nasenspray, jeweils in Kombination mit einem neu begonnenen, offen verabreichten oralen Antidepressivum (SSRI: Escitalopram, Sertralin; oder SNRI: Duloxetin, retardiertes Venlafaxin). Die Startdosis des Nasensprays von 28 mg (TRANSFORM-3) bzw. 56 mg (TRANSFORM-2) konnte durch den Prüfarzt entsprechend seiner Einschätzung der Effektivität und Verträglichkeit auf bis zu 84 mg gesteigert werden.

Primärer Endpunkt der TRANSFORM-Studien war die Veränderung der depressiven Symptomatik vom Ausgangswert zu Tag 28, beurteilt anhand des MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Der MADRS-Gesamtscore beträgt zwischen 0 und 60 Punkte, wobei höhere Werte stärkeren depressiven Symptomen entsprechen. In beiden Studien unterschied sich der MADRS-Score an Tag 28 um vier Punkte zwischen dem Esketamin- und Placebo-Arm. Dieser Unterschied erreichte in der Studie TRANSFORM-2 statistische Signifikanz (-21 vs. -17, p = 0,020), nicht aber in der Studie TRANSFORM-3 (-10 vs. -6, p = 0,059). Unerwünschte Ereignisse (UE) traten deutlich gehäuft unter Eske-

## Literatur

- 1 Popova V, Daly EJ, Trivedi M 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; 176: 428-438.
- 2 Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y 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; 28: 121-141.

tamin auf, insbesondere Dissoziation, Übelkeit, Schwindel und erhöhter Blutdruck. Die meisten Ereignisse waren mild bis moderat und bestanden nur am Tag der Applikation. Während der Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 traten keine Suizide oder Suizidversuche auf.

Zur Indikation **Akutbehandlung depressiver Symptome** legte der pU zwei doppelblinde, multizentrische, randomisierte Studien vor, **ASPIRE-1** (3) (n = 226) und **ASPIRE-2** (4) (n = 230), die ein identisches Design aufweisen: Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression und gegenwärtigen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht wurden 1:1 randomisiert zu Esketamin oder Placebo. Die Behandlung erfolgte zweimal wöchentlich mit Esketamin 84 mg bzw. Placebo als Nasenspray über 25 Tage, bei Unverträglichkeit war einmalig eine Dosisreduktion auf 56 mg erlaubt. Alle Patienten wurden stationär aufgenommen und erhielten eine neu initiierte oder optimierte Therapie mit Antidepressiva (Monotherapie oder Augmentationstherapie; ausgenommen Monoaminoxidase-Hemmer). Die Durchführung einer EKT (elektrokonulsive Therapie) war per Studienprotokoll in beiden Armen ausgeschlossen. Ähnliche Ausschlusskriterien wie in den TRANSFORM-Studien führten auch hier zu einer hohen Patientenselektion.

Primärer Endpunkt der ASPIRE-Studien war die Veränderung der allgemeinen depressiven Symptomatik, gemessen als Veränderung des MADRS-Gesamtscores 24 Stunden nach Beginn der Studienmedikation. In der gepoolten Analyse bestand nach 24 Stunden ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von im Mittel vier Punkten (Esketamin vs. Placebo: –16 vs. –12). Eine signifikant stärkere Reduktion des MADRS-Scores zeigte sich im Esketamin-Arm vier Stunden nach der ersten Dosisgabe; ab Tag 4 verringerte sich der Behandlungsunterschied jedoch auf drei Punkte. Die Konfidenzintervalle der Effektstärken (Hedges' g) schlossen zu allen untersuchten Zeitpunkten den Bereich eines klinisch unbedeutenden Effekts (< 0,2) ein. Daher ist die klinische Relevanz des gezeigten Effekts unsicher (5).

Die Suizidalität wurde erhoben per SIBAT (Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool). Weder für die patientenberichteten noch für die arztbewerteten Module zeigte sich an Tag 25 und an Tag 90 ein statistisch signifikanter Unterschied. (6) Während der randomisierten Behandlungsphase ereigneten sich in der Studie ASPIRE-1 in beiden Armen je ein Suizidversuch, in der Studie ASPIRE-2 in beiden Armen je drei Suizidversuche. In der Nachbeobachtungsphase kam es im Vergleich zu Placebo numerisch häufiger zu Suizidversuchen im Esketamin-Arm (ASPIRE-1: 3 % vs. 2 %; ASPIRE-2: 5 % vs. 1 %). In der Studie ASPIRE-1 verstarb ein Patient aus dem Esketamin-Arm während der Nachbeobachtung durch Suizid. Im EPAR der European Medicines Agency (EMA) werden insgesamt vier Suizide im Esketamin-Arm berichtet (vs. keine unter Placebo). Aufgrund der kleinen Fallzahlen lässt sich jedoch keine sichere Aussage zum Suizidrisiko unter Esketamin ableiten (7).

Wie in den TRANSFORM-Studien traten auch in den ASPIRE-Studien vermehrt akute UEs unter Esketamin auf. Signifikant häufiger im Vergleich zu Placebo waren unter anderem Blutdruckerhöhungen, Schwindel, Sedierung, Dissoziation und ein vermutetes Missbrauchspotenzial. Bezüglich schwerer UEs bestand kein signifikanter Unterschied.

3 Fu DJ, Ionescu DF, Li X et al.: Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: double-blind, randomized study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 2020; 81: 19m13191.

4 Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X et al.: Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: Results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II) (Supplement). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021; 24: 22-31.

5 Dossier zur Nutzenbewertung, Modul4B (Depression, akute Kurzzeittherapie): [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4501/2021-02-26\\_Modul4B\\_Esketamin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4501/2021-02-26_Modul4B_Esketamin.pdf).

6 IQWiG Dossierbewertung, Addendum (Depression, akute Kurzzeittherapie): [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4763/20210-08-19\\_Addendum-IQWiG\\_Esketamin\\_D-659.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4763/20210-08-19_Addendum-IQWiG_Esketamin_D-659.pdf).

7 EPAR Assessment report (Depression, akute Kurzzeittherapie): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spravato-h-c-4535-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spravato-h-c-4535-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

## Dossierbewertung des IQWiG

Aus Sicht des IQWiG (8;9) ist ein Zusatznutzen für beide Anwendungsgebiete nicht belegt, da die vorgelegten Studien ungeeignet für die Nutzenbewertung sind. In den TRANSFORM-Studien wird die randomisierte Behandlungsphase mit vier Wochen als zu kurz angesehen, um eine Effektivität von Esketamin in der Indikation TRD beurteilen zu können. Laut IQWiG wurde außerdem in allen vorgelegten Studien zu beiden Anwendungsgebieten die ZVT nicht adäquat umgesetzt.

Bei **TRD** stehen als ZVT mehrere therapeutische Strategien zur Verfügung. In den TRANSFORM-Studien erfolgte am ehesten der „Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse“. Es ist jedoch aufgrund unzureichender Dokumentation nicht rekonstruierbar, wie viele der eingeschlossenen Patienten vor Studienbeginn ausschließlich eine antidepressive Monotherapie erhielten. Eine unklare Anzahl von Patienten wurde mit einer Kombinationstherapie aus zwei Antidepressiva behandelt oder erhielt eine Augmentation (beispielsweise mit Lithium). Eine Umstellung dieser Patienten auf eine Monotherapie entspricht nicht der vorgegebenen ZVT.

Bei der **Akutbehandlung depressiver Symptome** sollen laut G-BA auch nichtmedikamentöse Therapieoptionen Berücksichtigung finden, insbesondere die EKT und Krisenintervention/Psychotherapie. In den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 wurde die EKT per Studienprotokoll ausgeschlossen, obwohl aufgrund der definierten Ausschlusskriterien keine Patienten mit Kontraindikationen für eine EKT an den Studien teilnahmen. Aus Sicht des IQWiG besteht somit kein medizinisch plausibler Grund für einen generellen Ausschluss der EKT als Behandlungsoption. Zudem ist unklar, inwiefern eine begleitende Krisenintervention/Psychotherapie in den Studien ASPIRE-1 und ASPIRE-2 umgesetzt wurde. Laut der Dokumentation des pU haben lediglich 4,8 % der Patienten in der Studie ASPIRE-2 eine Psychotherapie erhalten, für die Studie ASPIRE-1 sind hierzu keine Angaben verfügbar.

## Stellungnahme der AkdÄ

Die AkdÄ (10) folgt der Einschätzung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Esketamin für das Anwendungsgebiet **TRD** nicht belegt ist, da keine geeigneten Studien zur Nutzenbewertung vorliegen. In den TRANSFORM-Studien erfolgte der Vergleich gegen Placebo und nicht gegen eine aktive Substanz; es könnte somit allenfalls beurteilt werden, welchen zusätzlichen Effekt die zeitgleiche Add-on-Gabe von Esketamin bei einem Wechsel des Antidepressivums im Falle einer Monotherapie erzielt. Allerdings widerspricht es dem klinisch üblichen Vorgehen, gleichzeitig zwei neue Antidepressiva (wie im Esketamin-Arm der TRANSFORM-Studien) zu beginnen.

Die S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ empfiehlt die Überprüfung des Therapieerfolgs erst drei- bis vier Wochen nach Erreichen der Standarddosis (11). Es ist davon auszugehen, dass in den TRANSFORM-Studien zumeist eine Aufdosierung des neu begonnenen SSRI oder SNRI erfolgte. Die Studiendauer war somit zu kurz, um in den Placebo-Nasenspray-Armen eine ausreichende Chance auf Ansprechen zu bieten.

Die ZVT-Option „Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse“ ist aus Sicht der AkdÄ uneindeutig formuliert. Es bleibt unklar, wie diese Option bei Studienteilnehmern umgesetzt werden soll, deren bisherige Therapieresistenz nicht

8 IQWiG Dossierbewertung (Depression, akute Kurzzeittherapie): [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4502/2021-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Esketamin\\_D-659.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4502/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Esketamin_D-659.pdf).

9 IQWiG Dossierbewertung (Depression, therapieresistent): [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4490/2021-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Esketamin\\_D-658.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4490/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Esketamin_D-658.pdf).

10 Stellungnahme der AkdÄ (Depression, therapieresistent): <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Esketamin/Esketamin-EB2.pdf>.

11 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie: Unipolare Depression: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-005I\\_S3\\_Unipolare\\_Depression\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005I_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf) (letzter Zugriff: 10. Juni 2021). AWMF-Register-Nr.: nvl-005. Langversion 2. Auflage, Stand: 2015.

unter einer Monotherapie, sondern unter einer kombinierten Pharmakotherapie bestand. Die Beendigung einer Kombinations- oder Augmentationstherapie mit Wechsel auf eine antidepressive Monotherapie entspricht keiner leitlinienkonformen Behandlungsoption. Zudem existieren auch für die Patienten mit vorbestehender Monotherapie bessere evidenzgestützte Behandlungsalternativen als der Wechsel des Antidepressivums (11;12).

Im Anwendungsgebiet **Akutbehandlung depressiver Symptome** (psychiatrischer Notfall) bestehen aus Sicht der AkdÄ (13) Zweifel, ob die Basistherapie der vorgelegten Studien der aktuellen Standardtherapie im deutschen Versorgungskontext entspricht. Zusätzlich zu den durch das IQWiG kritisierten Punkten bemängelt die AkdÄ, dass nur bei sehr wenigen Patienten eine Augmentationstherapie mit Lithium dokumentiert bzw. durchgeführt wurde. Nur für Lithium ist ein suizidpräventiver Effekt nachgewiesen (14). Durch den Ausschluss (EKT) bzw. die zu geringe Anwendung/Dokumentation (Psychotherapie, Lithium-augmentation) wichtiger Therapiestrategien für suizidgefährdete depressive Patienten führt die Studiendurchführung von ASPIRE-I und ASPIRE-II insgesamt zu einer Überschätzung des Nutzens von Esketamin. Dies erscheint insbesondere relevant, weil Esketamin lediglich einen geringen bis moderaten, kurz anhaltenden Effekt auf die Depressionsschwere nach MADRS-Fremdbeurteilung gezeigt hat.

Ein Zusatznutzen von Esketamin, insbesondere hinsichtlich eines raschen Wirkeintritts, ist nicht auszuschließen. Anhand der vorliegenden Studien sieht die AkdÄ diesen aber nicht mit hinreichender Sicherheit nachgewiesen. Demgegenüber stehen deutlich gehäufte akute Nebenwirkungen, ein Missbrauchspotenzial und ein Warnsignal für ein erhöhtes Suizidrisiko beim Absetzen/Entzug. Nach Einschätzung der AkdÄ ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Esketamin im Vergleich zur etablierten Standardtherapie auf Grundlage der vorliegenden Daten insgesamt als ungünstig zu beurteilen. Aus Sicht der AkdÄ ist deshalb ein Zusatznutzen von Esketamin für die Indikation „Akutbehandlung depressiver Symptome“ nicht belegt.

## Beschluss des G-BA

Der G-BA (15) teilt die Einschätzung des IQWiG und der AkdÄ, dass die Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 aufgrund ihrer Studiendauer und ihrer unzureichenden Umsetzung der ZVT für die Nutzenbewertung ungeeignet sind. Ein Zusatznutzen von Esketamin für das Anwendungsgebiet **TRD** ist deshalb nicht belegt.

Der G-BA (16) beschließt im Anwendungsgebiet **Akutbehandlung depressiver Symptome** einen Zusatznutzen. Trotz der Unsicherheiten hinsichtlich EKT und psychotherapeutischer Maßnahmen sieht der G-BA die antidepressive Basistherapie in ASPIRE-1/-2 als eine „hinreichende Annäherung“ an die ZVT an.

Aus Sicht des G-BA führt die zusätzliche Gabe von Esketamin zu einer klinisch relevanten Verbesserung der depressiven Symptomatik in der Messung des MADRS. Dieser Vorteil überwiegt nach Einschätzung des G-BA das gehäufte Auftreten spezifischer UEs. Allerdings ist laut G-BA im untersuchten Anwendungsgebiet die Beeinflussung der Suizidalität besonders relevant. Da sich hier kein Vorteil von Esketamin zeigt, stellt der G-BA insgesamt nur einen geringen Zusatznutzen fest, dessen Aussagekraft aufgrund von Unsicherheiten bei der Umsetzung der ZVT lediglich als Anhaltspunkt eingestuft wird.

12 Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C: Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: A systematic literature search and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: 16r10749.

13 Stellungnahme der AkdÄ (Depression, akute Kurzzeittherapie): <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Esketamin/Esketamin-EB1.pdf>.

14 Cipriani A, Hawton K, Stockton A, Geddes JR: Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3646.

15 G-BA: Tragende Gründe (Depression, therapieresistent): [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19\\_AM-RL-XII\\_Esketamin-TRD\\_D-658\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_TrG.pdf).

16 G-BA: Tragende Gründe (Depression, akute Kurzzeittherapie): [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7781/2021-08-19\\_AM-RL-XII\\_Esketamin\\_D-659\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7781/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin_D-659_TrG.pdf).