

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Esketamin (Neubewertung nach Fristablauf (Depression,  
therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI))

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. August 2023 (BAnz AT 06.10.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

## **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Esketamin in der Fassung des Beschlusses vom 19. August 2021 (BAnz AT 06.10.2021 B1), zuletzt geändert am 17. November 2022, werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Esketamin wie folgt ergänzt:

## **Esketamin**

Beschluss vom: 21. September 2023  
In Kraft getreten am: 21. September 2023  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2019):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. 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 Lithium<sup>1</sup> bzw. Quetiapin retard<sup>1</sup> oder Kombination zweier Antidepressiva

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Esketamin gegenüber Quetiapin retard**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

<sup>1</sup> Als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>

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

### 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		

### Studie ESCAPE-TRD:

Esketamin + SSRI/SNRI vs. Quetiapin retardiert + SSRI/SNRI  
 Studiendesign: randomisiert, offen (MADRS-Erhebung verblindet)

### Mortalität

Endpunkt	Esketamin + SSRI/SNRI		Quetiapin ret. + SSRI/SNRI		Esketamin vs. Quetiapin ret.
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Gesamtmortalität (bis Woche 32)	334	1 (0,3)	336	1 (0,3)	0,97 [0,07; 14,35]; 0,984

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-18) und dem Addendum (A23-75), sofern nicht anders indiziert.

**Morbidität**

Endpunkt	Esketamin + SSRI/SNRI		Quetiapin ret. + SSRI/SNRI		Esketamin vs. Quetiapin ret.
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Remission (MADRS)<sup>b</sup></b>					
Woche 8	336	132 (39,3)	340	81 (23,8)	1,66 [1,31; 2,09]; < 0,001
Woche 32	336	204 (60,7)	340	153 (45)	1,35 [1,17; 1,57]; < 0,001
<b>Ansprechen (MADRS)<sup>c</sup></b>					
Woche 8	336	180 (53,6)	340	130 (38,2)	1,41 [1,19; 1,66]; < 0,001
Woche 32	336	232 (69,1)	340	181 (53,2)	1,30 [1,15; 1,47]; < 0,001
<b>funktionale Remission (SDS)<sup>d</sup></b>					
Woche 8	314	43 (13,7)	307	37 (12,1)	1,14 [0,75; 1,71]; 0,555 <sup>e</sup>
Woche 32	315	107 (34,0)	308	73 (23,7)	1,43 [1,11; 1,85]; 0,005 <sup>e</sup>
<b>Allgemeine depressive Symptomatik</b>					
PHQ-9 <sup>f</sup>					
Woche 8	336	231 (68,8)	340	198 (58,2)	1,18 [1,05; 1,32]; 0,005
Woche 32	336	232 (69,1)	340	192 (56,5)	1,23 [1,09; 1,38]; < 0,001
QLDS <sup>g</sup>					
Woche 8	336	221 (65,8)	340	170 (50)	1,32 [1,16; 1,50]; < 0,001
Woche 32	336	229 (68,2)	340	175 (51,5)	1,33 [1,17; 1,50]; < 0,001
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>h</sup> (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung)</b>					
Woche 8	336	183 (54,5)	340	145 (42,7)	1,28 [1,09; 1,50]; 0,002
Woche 32	336	195 (58)	340	158 (46,5)	1,25 [1,08; 1,45]; 0,002

Endpunkt	Esketamin + SSRI/SNRI		Quetiapin ret. + SSRI/SNRI		Esketamin vs. Quetiapin ret.
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Suizidalität (C-SSRS)</b>					
Suizidgedanken <sup>i</sup>					
Woche 8	311	25 (8)	291	19 (6,5)	1,24 [0,69; 2,21]; 0,472
Woche 32	271	9 (3,3)	229	5 (2,2)	1,53 [0,53; 4,46]; 0,432
Suizidales Verhalten <sup>j</sup>					
Woche 8	311	0 (0)	291	1 (0,3)	k. A.
Woche 32	271	0 (0)	229	1 (0,4)	k. A.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Esketamin + SSRI/SNRI		Quetiapin ret. + SSRI/SNRI		Esketamin vs. Quetiapin ret.
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>SF-36v2</b>					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>k</sup>					
Woche 8	336	47 (14)	340	40 (11,8)	1,20 [0,80; 1,78]; 0,379
Woche 32	336	72 (21,4)	340	52 (15,3)	1,41 [1,02; 1,95]; 0,037
psychischer Summenscore (MCS) <sup>l</sup>					
Woche 8	336	180 (53,6)	340	138 (40,6)	1,32 [1,12; 1,55]; < 0,001
Woche 32	336	195 (58)	340	150 (44,1)	1,32 [1,14; 1,53]; < 0,001

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Esketamin + SSRI/SNRI		Quetiapin ret. + SSRI/SNRI		Esketamin vs. Quetiapin ret.
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	334	307 (91,9)	336	262 (78,0)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
SUEs	334	19 (5,7)	336	17 (5,1)	1,11 [0,59; 2,09]; 0,746
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
Abbruch wegen UEs	334	14 (4,2)	336	37 (11)	0,38 [0,21; 0,69]; 0,002
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) <sup>m</sup>	334	231 (69,2)	336	161 (47,9)	1,44 [1,26; 1,65]; < 0,001
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) <sup>n</sup>	334	156 (46,7)	336	44 (13,1)	3,58 [2,65; 4,82]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs) <sup>o</sup>	334	54 (16,2)	336	10 (3,0)	5,43 [2,81; 10,48]; < 0,001
Übelkeit (PT, UEs)	334	98 (29,3)	336	12 (3,6)	8,17 [4,58; 14,58]; < 0,001
Erbrechen (PT, UEs)	334	36 (10,8)	336	5 (1,5)	7,14 [2,84; 17,93]; < 0,001
<p>a Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die die Patientinnen und Patienten nicht angesprochen haben</p> <p>b definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12</p> <p>c definiert als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um ≥ 50 % im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte)</p> <p>d definiert als SDS-Gesamtscore ≤ 6, dabei jedes einzelne Item mindestens ≤ 2 Punkte</p> <p>e Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode) durch IQWiG</p> <p>f Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite: 0 bis 27 Punkte)</p>					

g Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um  $\geq 6$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite: 0 bis 34 Punkte)

h Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn; Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte

i operationalisiert als „Ja“-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1 bis 5) im C-SSRS (Suizidgedanken)

j operationalisiert als „Ja“-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6 bis 10) im C-SSRS (suizidales Verhalten)

k Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um  $\geq 9,4$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70)

l Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um  $\geq 9,6$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70)

m darunter u. a. die PTs Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Dysgeusie und Parästhesie

n darunter u. a. die PTs Dissoziation und Verwirrheitszustand

o darunter u. a. die PTs Niesen, Rhinalgia und Rachenreizung

**Verwendete Abkürzungen:**

C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9-Item; PT: Preferred Term; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 317 000 bis 505 000 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Spravato (Wirkstoff: Esketamin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. September 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Spravato darf nur durch eine Psychiaterin oder einen Psychiater erfolgen. Spravato ist zur Anwendung durch die Patientin

bzw. den Patienten selbst unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen.

Die Anwendung von Spravato und die anschließende Nachbeobachtung müssen in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden.

Spravato darf nicht angewendet werden, wenn ein erhöhter Blutdruck oder ein erhöhter intrakranieller Druck ein schwerwiegendes Risiko darstellt.

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen zur Überwachungsnotwendigkeit vor und nach der Anwendung von Spravato sowie Aufklärung über Nebenwirkungen und Anzeichen von Missbrauch und Abhängigkeit.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Esketamin	6 835,48 € - 40 934,32 €
<b>Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)</b>	
Citalopram	59,20 € - 147,75 €
Escitalopram	53,51 € - 114,54 €
Fluoxetin	87,93 € - 222,14 €
Fluvoxamin	71,32 € - 213,96 €
Paroxetin	87,93 € - 197,17 €
Sertralin	93,08 € - 208,23 €
<b>Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)</b>	
Desvenlafaxin	293,57 € - 1 088,21 €
Duloxetin	282,47 € - 291,22 €
Milnacipran	546,62 €
Venlafaxin	101,65 € - 327,44 €
<b>Gesamt: Esketamin + SSRI oder SNRI</b>	<b>6 888,99 € - 42 022,53 €</b>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<b>Augmentation mit Lithium</b>	
Lithiumcarbonat	161,02 € - 322,04 €
Antidepressivum*	53,51 € - 1 088,21 € <sup>3</sup>
<b>Gesamt:</b>	214,53 € - 1 410,25 €
<b>Augmentation mit Quetiapin retard</b>	
Quetiapin retard	155,09 € - 259,77 €
Antidepressivum*	53,51 € - 1 088,21 € <sup>3</sup>
<b>Gesamt:</b>	208,60 € - 1 347,98 €
<b>Kombination zweier Antidepressiva</b>	
SSRI oder SNRI oder TZA	53,51 € - 1 088,21 €
Mirtazapin oder Mianserin oder Trazodon	82,71 € - 702,55 €
<b>Gesamt:</b>	136,22 € - 1 790,76 €
*) Antidepressiva	
<b>Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) / nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)</b>	
Amitriptylinoxid	56,79 € - 123,59 €
Amitriptylin	76,21 € - 190,86 €
Clomipramin	109,74 € - 438,95 €
Doxepin	66,94 € - 160,82 €
Imipramin	107,09 € - 206,12 €
Maprotilin	56,98 € - 205,42 €
Nortriptylin	55,81 € - 334,85 €
Trimipramin	93,88 € - 375,51 €
<b>Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)</b>	
Citalopram	59,20 € - 147,75 €
Escitalopram	53,51 € - 114,54 €
Fluoxetin	87,93 € - 222,14 €
Fluvoxamin	71,32 € - 213,96 €
Paroxetin	87,93 € - 197,17 €
Sertralin	93,08 € - 208,23 €

<sup>3</sup> Die Spanne setzt sich zusammen aus der Untergrenze für Escitalopram und der Obergrenze für Desvenlafaxin. Tranylcypromin soll laut Fachinformation (Tranylcypromin neuraxpharm®, Stand Dezember 2021) nur als Reserveantidepressivum zum Einsatz kommen und wird deshalb an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)</b>	
Desvenlafaxin	293,57 € - 1 088,21 €
Duloxetin	282,47 € - 291,22 €
Milnacipran	546,62 €
Venlafaxin	101,65 € - 327,44 €
<b>Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren</b>	
Moclobemid	187,06 € - 606,92 €
Tranlycypromin	759,31 € - 1 481,61
<b>Weitere Antidepressiva</b>	
Agomelatin	238,74 € - 477,48 €
Bupropion	347,80 € - 509,05 €
Mianserin	175,64 € - 513,04 €
Mirtazapin	82,71 € - 211,55 €
Sulpirid	182,54 € - 246,27 €
Tianeptin	265,74 € - 398,62 €
Trazodon	175,64 € - 702,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken