

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Esketamin

Vom 21. September 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf	27
5.	Beschluss	29
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	40
B.	Bewertungsverfahren.....	47
1.	Bewertungsgrundlagen	47
2.	Bewertungsentscheidung	47
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
2.2	Nutzenbewertung	47
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	48
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	49
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	54
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	55
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	55
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	58
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	58
5.2	Stellungnahme des kbo-Klinikums	117
5.3	Stellungnahme der Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt	126

5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	142
5.5	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	147
5.6	Stellungnahme der DGPPN	153
5.7	Stellungnahme Prof. Dr. med. Thomas Messer: Danuviusklinik GmbH Ingolstadt	170
5.8	Stellungnahme Professor Dr.med. Bernhard Baune: Universitätsklinikum Münster.....	178
5.9	Stellungnahme der Biogen GmbH	187
5.10	Stellungnahme des vfa	197
5.11	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	206
5.12	Stellungnahme Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer: UK Dresden.....	211
5.13	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	222
5.14	Stellungnahme Prof. Dr. med. Mazda Adli.....	245
5.15	Stellungnahme der Prof. Dr. med. Christoph U Correll.....	253
D.	Anlagen	262
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	262
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	284

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Esketamin (Spravato) erstmalig am 1. März 2021 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der Nutzenbewertungsbeschluss wurde vor dem Hintergrund zu erwartender weiterer klinischer Daten bis zum 15. Juni 2023 befristet. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss vom 17. November 2022 auf den 15. März 2023 verkürzt.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Spravato am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO am 14. März 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Esketamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Esketamin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Esketamin (Spravato) gemäß Fachinformation

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 21.09.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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 Lithium² bzw. Quetiapin retard² oder Kombination zweier Antidepressiva

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung von mittelschweren und schweren depressiven Episoden sind Antidepressiva der Substanzklassen Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (Imipramin, Clomipramin, Trimipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Dosulepin, Maprotilin, Amitriptylinoxid), Selektive Serotonin-

Wiederaufnahmehemmer (SSRI: Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Escitalopram), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin, Desvenlafaxin, Milnacipran), Monoaminoxidasehemmer (Tranylcypromin, Moclobemid) und weitere (Mianserin, Trazodon, Mirtazapin, Bupropion, Tianeptin, Reboxetin, Agomelatin, Vortioxetin) zugelassen. Die Zulassung schließt eine Anwendung im Falle einer therapieresistenten Depression jeweils nicht aus.

Das Neuroleptikum Sulpirid ist bei depressiver Störung zugelassen, wenn die Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos war oder nicht durchgeführt werden kann.

Quetiapin in retardierter Form ist als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben, zugelassen.

Lithiumcarbonat ist zur Behandlung von bestimmten akuten Depressionen zugelassen, z. B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva, bei Verdacht auf Umschlag in eine Manie, gegebenenfalls in Kombination mit Antidepressiva.

Als pflanzliches Arzneimittel hat Johanniskraut eine Zulassung bei mittelschweren depressiven Episoden.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen psychotherapeutische Verfahren gemäß der Psychotherapie-Richtlinie sowie grundsätzlich die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet „Therapieresistente Depression“ liegt der Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Esketamin vom 19. August 2021 / 7. Dezember 2021 / 17. November 2022 vor, der durch den vorliegenden Beschluss ersetzt wird.

Für den Wirkstoff Esketamin liegt zudem in der Indikation „zur akuten Kurzzeitbehandlung“ ein Beschluss nach § 35a SGB V vom 19. August 2021 / 7. Dezember 2021 vor.

Des Weiteren liegt ein Beschluss zu dem Wirkstoff Vortioxetin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen vom 15. Oktober 2015 vor. Für den Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin liegt ein Beschluss des G-BA vom 16. September 2010 zum Verordnungsabschluss vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Zur Behandlung der Depression liegt Evidenz aus Metaanalysen und klinischen Leitlinien vor. Für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression³ relevant. Insgesamt ist die

³ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2. 2022. DOI: 10.6101/AZQ/000505. register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005

Evidenzbasis zum therapeutischen Vorgehen nach mehrfachem Nichtansprechen als eingeschränkt zu betrachten.

Das hier vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die therapieresistente Depression nach Nichtansprechen auf mindestens zwei unterschiedliche Behandlungen mit Antidepressiva.

Gemäß der NVL sind bei unzureichendem Ansprechen/Nichtansprechen auf medikamentöse antidepressive Therapien initial zunächst die Ursachen hierfür zu evaluieren. Hierzu können insbesondere eine nicht angemessene Dosis des Antidepressivums und ein zu niedriger Serumspiegel gehören. Eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Therapie wird vorausgesetzt.

Als evidenzbasierte Therapieoptionen einer Eskalation nach Nichtansprechen auf eine antidepressive Monotherapie werden in der aktuellen NVL neben der Kombination mit Psychotherapie folgende Optionen genannt: eine Augmentation mit Lithium bzw. einem Antipsychotikum der zweiten Generation (in Deutschland ist nur Quetiapin retard zur Augmentation zugelassen) zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie, die Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse. Nach mehrfachem Nichtansprechen kommt gemäß der NVL zusätzlich eine EKT infrage.

Das grundsätzliche Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Psychotherapie bei der therapieresistenten Depression wird durch Evidenz aus Metaanalysen und klinischen Leitlinien durchgehend unterstützt. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer klinischen Studie angeboten werden. Die Art und der Umfang der psychotherapeutischen Maßnahmen sind zu dokumentieren.

Unter den pharmakotherapeutischen Optionen weisen die Augmentation der bestehenden antidepressiven Therapie mit Lithium bzw. mit Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Empfehlungsgrad auf. Für letztere Option kommt gemäß der NVL eine Kombination von SSRI, SNRI oder Tri- bzw. Tetracyklika (TZA) mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon infrage.

Auch der Wechsel der antidepressiven Monotherapie (Switch) wird in der NVL genannt. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen, der zugrundeliegenden Evidenz sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften ist diese Option jedoch als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Kombinationen anzusehen. Zudem wird maximal ein einmaliger Switch mit Wechsel der Wirkstoffklasse empfohlen. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch insbesondere im vorliegenden Anwendungsgebiet nach mindestens zweimaligem Nichtansprechen auf Antidepressiva nicht sachgerecht. Daher wird der Wechsel des Antidepressivums nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Es liegt ebenfalls Evidenz für die Wirksamkeit der EKT im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression vor. Gemäß der NVL soll die EKT als Option bei therapieresistenter Depression, insbesondere im höheren Lebensalter oder bei psychotischer Symptomatik, angeboten werden.

Auch wenn für einen Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet die EKT eine relevante Therapieoption darstellt, ist diese Option auf Basis der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität sowie unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für Erwachsene mit therapieresistenter Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von folgenden Optionen angesehen: Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse (Switch) und EKT.

Auf der Basis der aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen durch die im September 2022 veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression³ sowie vor dem Hintergrund der eingegangenen Stellungnahmen erachtet der G-BA es als erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht den Wechsel des Antidepressivums als nachrangige Therapieoption bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum und empfiehlt zudem maximal einen einmaligen Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch als Optimierungsmöglichkeit nach mindestens zwei unterschiedlichen Therapieversuchen mit Antidepressiva nicht weiter sachgerecht.

Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.

Auch wenn die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie aus den oben genannten Gründen nicht als mit den pharmakotherapeutischen Strategien gleichwertige therapeutische Option im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression gesehen und daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Esketamin wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte offene multizentrische Studie ESCAPE-TRD vor, in der Esketamin mit Quetiapin retard verglichen wird, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI.

Gemäß Einschlusskriterien wurden Erwachsene im Alter von < 75 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren Major Depression (IDS-C30-Gesamtwert von > 34) ohne psychotische Merkmale in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten ein Nichtansprechen (Verbesserung der Symptome um weniger als 25 %) auf die aktuelle antidepressive Behandlung mit einem SSRI oder SNRI aufweisen. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patientinnen und Patienten zudem zum Zeitpunkt des Screenings Anzeichen einer minimalen klinischen Verbesserung (mittels eines qualifizierten psychiatrischen Interviews durch einen erfahrenen Kliniker) zeigen.

Der aktuellen antidepressiven Behandlung muss ein Nicht-Ansprechen auf mindestens eine, und höchstens fünf verschiedene aufeinanderfolgende Behandlungen mit Antidepressiva innerhalb der aktuellen depressiven Episode vorausgegangen sein. Hierbei müssen mindestens zwei antidepressive Wirkstoffklassen zum Einsatz gekommen sein.

Insgesamt wurden 676 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung auf den Interventionsarm mit Esketamin bzw. den Kontrollarm mit Quetiapin retard, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI.

Die Behandlung mit Esketamin im Interventions- bzw. Quetiapin retard im Kontrollarm erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation. Der Beginn und die Fortsetzung von Psychotherapie waren in beiden Studienarmen erlaubt.

Als primärer Endpunkt wurde die Remission der Depression zu Woche 8 definiert, operationalisiert als ein Gesamtscore ≤ 10 Punkte auf der Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale (MADRS). Sekundäre Endpunkte wurden mittels weiterer Messinstrumente in den Bereichen Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zu Woche 8 und 32 erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Bis Woche 32 sind im Interventions- und Kontrollarm jeweils eine Person verstorben. Somit zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Remission und Ansprechen mittels Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Einschätzung der depressiven Symptomatik. In der Studie ESCAPE-TRD wurden Ansprechen (MADRS-Gesamtscore-Verbesserung um $\geq 50\%$) und Remission (MADRS-Gesamtwert ≤ 12) der depressiven Symptomatik jeweils zu Woche 8 und 32 erhoben.

Für die Endpunkte Remission und Ansprechen zeigen sich sowohl zu Woche 8 als auch zu Woche 32 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Esketamin.

Es liegt eine Effektmodifikation für das Ansprechen zu Woche 32 in Abhängigkeit von der Substanzklasse des bereits bestehenden Antidepressivums (SNRI vs. SSRI) vor. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Esketamin zeigt sich für Patientinnen und Patienten, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SNRI war, nicht aber für solche mit einer bereits bestehenden SSRI-Behandlung.

Zeit bis zur dauerhaften Remission und Rückfall mittels Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Die im Dossier vorgelegten Analysen zur dauerhaften Remission finden im Rahmen der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung, da die Studiendauer von 32 Wochen zu kurz ist, um eine Aussage zu einer dauerhaften Remission zu ermöglichen.

Die Auswertungen zum Rückfall basieren u.a. auf der Operationalisierung MADRS-Gesamtscore ≥ 22 . Es ist fraglich, inwieweit Patientinnen und Patienten, die zuvor in Remission (d. h. MADRS ≤ 12) waren, mit einem MADRS-Gesamtscore von maximal 21 tatsächlich als rückfallfrei gelten können. Somit liegt keine geeignete Operationalisierung für den Endpunkt Rückfall vor, sodass dieser nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

Funktionale Remission mittels Sheehan Disability Scale (SDS)

Die SDS ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Untersuchung der funktionellen Beeinträchtigung in den Lebensbereichen Arbeit, soziales Leben und Familienleben bei Patientinnen und Patienten mit psychischen Erkrankungen.

Der Endpunkt funktionale Remission wurde über Responderanalysen zum SDS-Gesamtscore ≤ 6 (dabei jedes einzelne Item mindestens ≤ 2 Punkte) erfasst. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu Woche 8 zwischen den Behandlungsarmen, wohl aber ein statistisch signifikanter Vorteil von Esketamin gegenüber Quetiapin retard zu Woche 32.

Allgemeine depressive Symptomatik mittels Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)

Der PHQ-9 ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung depressiver Symptome. In der Responderanalyse (Verbesserung des PHQ-9-Gesamtscores um ≥ 5 Punkte) ergeben sich sowohl zu Woche 8 als auch zu Woche 32 statistisch signifikante Vorteile für Esketamin gegenüber Quetiapin retard.

Allgemeine depressive Symptomatik mittels Quality of Life in Depression Scale (QLDS)

Bei dem QLDS handelt es sich um ein validiertes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Depression.

Sowohl zu Woche 8 als auch Woche 32 liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Esketamin vor.

In einer Subgruppenanalyse bestätigt sich der Vorteil von Esketamin zu Woche 8 für jene Patientinnen und Patienten mit einer bereits bestehenden SNRI-Behandlung, nicht aber für solche, deren bereits bestehendes Antidepressivum ein SSRI war.

Gesundheitszustand mittels European Quality of Life Questionnaire 5-Dimensions (EQ-5D)

Die EQ-5D-VAS stellt eine eigenständige visuelle Analogskala zur Selbsteinschätzung des eigenen momentanen Gesundheitszustands dar und wird der Kategorie Morbidität zugeordnet.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen an der Verbesserung um ≥ 15 Punkte auf der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, zeigen sich sowohl zu Woche 8 als auch zu Woche 32 statistisch signifikante Vorteile für Esketamin gegenüber Quetiapin retard.

Suizidalität mittels Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Die C-SSRS ist ein standardisiertes klinisches Interview zur systematischen Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Endpunkt Suizidalität wurde operationalisiert als „Ja“-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der fünf Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1 bis 5) im C-SSRS (Suizidgedanken) bzw. als „Ja“-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der fünf Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6 bis 10) im C-SSRS (suizidales Verhalten).

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 8 bzw. Woche 32 für die Endpunkt-Aspekte Suizidgedanken und suizidales Verhalten.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ESCAPE-TRD anhand des SF-36v2 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu Responderanalysen bezogen auf eine Verbesserung des körperlichen bzw. psychischen Summenscores gegenüber Studienbeginn vor.

Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 (Responderanalyse zur Verbesserung des PCS um $\geq 9,4$ Punkte) zeigt sich zu Woche 32, nicht aber zu Woche 8 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Esketamin.

In Bezug auf den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 (Responderanalyse zur Verbesserung des MCS um $\geq 9,6$ Punkte) liegen statistisch signifikante Vorteile für Esketamin gegenüber Quetiapin retard jeweils zu Woche 8 und zu Woche 32 vor.

Für das Ergebnis zu Woche 32 liegt eine Effektmodifikation je nach Wirkstoffklasse des bereits bestehenden Antidepressivums vor: Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Esketamin lassen sich nur für die Kombination mit einem bereits bestehenden SNRI, nicht aber die mit einem SSRI ableiten.

Nebenwirkungen

Die Gesamtrate der UEs wird nur ergänzend dargestellt.

SUEs und Therapieabbrüche wegen UEs (bis Woche 32)

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt SUEs vor, wohingegen sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin gegenüber Quetiapin retard zeigt.

Spezifische unerwünschte Effekte (bis Woche 32)

Für die Endpunkte psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) sowie Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UEs), Übelkeit (PT, UEs) sowie Erbrechen (PT, UEs) ergaben sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Esketamin.

Transienz der UEs

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu UEs vor, deren Beginn und Ende am selben Tag (transient) bzw. nicht am selben Tag (nicht transient) dokumentiert wurden und die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten auftraten. Im Dossier wird argumentiert, dass die für Esketamin typischen UEs von kurzer Dauer und somit weniger aussagekräftig für die Belastung der Patientinnen und Patienten seien als z. B. Abbrüche wegen UEs.

Aus folgenden Gründen findet die Transienz der Ereignisse im Rahmen der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung: Die Verabreichung von Esketamin erfolgte in den Studienzentren unter kontrollierten Bedingungen, die eine systematische Beobachtung erlaubten, während die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Quetiapin retard selbstständig außerhalb des Studienzentrums einnahmen. Dies kann zu einer ungenauen Erfassung der Dauer von unerwünschten Ereignissen unter der Behandlung mit Quetiapin retard führen. Überdies können auch transiente UEs, insbesondere durch häufiges bzw. wiederkehrendes Auftreten, zu patientenrelevanten Belastungen führen.

Gesamtbewertung

Die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin basiert auf der offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie ESCAPE-TRD, in der Esketamin mit Quetiapin retard verglichen wurde, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI. Es liegen Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit über einen Beobachtungszeitraum von 8 und 32 Wochen vor.

In der Studie traten im Interventions- sowie im Kontrollarm jeweils ein Todesfall auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität ist ein Zusatznutzen nicht belegt; es zeigte sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

In der Kategorie Morbidität sind Remission und Ansprechen von hoher Relevanz, die in der vorliegenden Studie mittels MADRS untersucht wurden. Sowohl für die Remission als auch für das Ansprechen ergeben sich jeweils zu Woche 8 und 32 Vorteile für Esketamin gegenüber Quetiapin retard. Zur allgemeinen depressiven Symptomatik (erhoben anhand des PHQ-9 sowie des QLDS) und zum Gesundheitszustand (erhoben anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D) zeigen sich Vorteile für Esketamin gegenüber Quetiapin retard, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI. Hinsichtlich der funktionalen Remission (dargestellt durch die SDS) stellt sich ein Unterschied zugunsten von Esketamin zu Woche 32, nicht aber zu Woche 8 dar. Keine statistisch signifikanten Unterschiede lassen sich für den Endpunkt Suizidalität (erhoben mittels C-SSRS) feststellen.

Die Analysen zur Lebensqualität mittels SF-36v2 ergeben Vorteile von Esketamin gegenüber Quetiapin retard zu Woche 32 (körperlicher Summenscore) sowie Woche 8 und 32 (psychischer Summenscore).

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil für Esketamin in Bezug auf die Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Nachteile von Esketamin gegenüber Quetiapin retard. Zusammenfassend zeigen sich Vorteile für Esketamin bei den Nebenwirkungen.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen für Esketamin gegenüber Quetiapin retard in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Major Depression vorliegt.

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.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine Neubewertung nach Fristablauf aufgrund der Verfügbarkeit neuer klinischer Daten durch die Studie ESCAPE-TRD.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI 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, wird vom GBA eine Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard (jeweils als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie) oder Kombination zweier Antidepressiva bestimmt.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin gegenüber Quetiapin retard basiert auf der offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie ESCAPE-TRD.

In der Mortalität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

In der Kategorie Morbidität lassen sich Vorteile von Esketamin für Remission und Ansprechen (erhoben mittels MADRS), bei der allgemeinen depressiven Symptomatik (erhoben mittels PHQ-9 und QLDS), beim Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) und für die

funktionale Remission zu Woche 32 (mittels SDS) feststellen. Keine relevanten Unterschiede zeigen sich für den Endpunkt Suizidalität (erhoben mittels C-SSRS).

In der Kategorie Lebensqualität ergeben die Auswertungen zu den mittels SF-36v2 erhobenen Endpunkten Vorteile von Esketamin gegenüber Quetiapin retard zu Woche 32 (körperlicher Summenscore) sowie zu Woche 8 und 32 (psychischer Summenscore).

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Esketamin in Bezug auf die Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und im Detail Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Die Aussagesicherheit der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft, was durch das hohe Verzerrungspotential bei offenem Studiendesign und subjektiver Endpunkterhebung sowie durch den hohen Anteil nach Studienabbruch ersetzter Werte begründet ist.

Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Esketamin gegenüber Quetiapin retard festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die angegebenen Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers basieren auf einer Analyse von Versorgungsdaten sowie einer Literaturrecherche. Beide Herangehensweisen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Bei der Analyse der Versorgungsdaten ergeben sich Einschränkungen u.a. durch das Heranziehen von Opipramol-Verordnungen und die Einschränkung auf mindestens drei aufeinanderfolgende Verordnungen sowie mindestens zwei antidepressive Vortherapien mit jeweiligem Substanzklassenwechsel.

Die Ableitungen aus der Literaturrecherche sind aufgrund von uneinheitlichen Definitionen von Therapieresistenz, fehlender Einschränkung auf mittelgradige und schwere Depressionen, Ausschluss von Komorbiditäten und weiteren Aspekten von unsicherer Aussagekraft.

Zusammenfassend kann die Untergrenze als plausible Annäherung an die Patientenzahlen betrachtet werden, die Obergrenze ist mit Unsicherheiten behaftet.

In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf 932 000 bis 974 000 beziffert. Dieser Berechnung lag die Annahme zugrunde, dass der Anteil von Therapieresistenz unter depressiv Erkrankten bei einem Drittel liegt, woraus sich erhebliche Unsicherheiten ergeben. Die jetzige Schätzung stellt eine validere Annäherung dar.

2.3 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

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Dosisanpassungen bei älteren Patientinnen und Patienten werden nur bei konkreten Dosierungsvorgaben in der jeweiligen Fachinformation berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Tranlycypromin soll laut Fachinformation (Tranlycypromin neuraxpharm®, Stand Dezember 2021) nur als Reserveantidepressivum zum Einsatz kommen.

Sulpirid ist ein Antipsychotikum, ist allerdings in der Behandlung von depressiven Störungen zugelassen, wenn die Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos war oder nicht durchgeführt werden kann.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Esketamin	1 x alle 7 Tage oder alle 14 Tage	26,1 - 52,1	1	26,1 - 52,1
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)				
Citalopram	1 x täglich	365	1	365
Escitalopram	1 x täglich	365	1	365
Fluoxetin	1 x täglich	365	1	365
Fluvoxamin	1 - 3 x täglich	365	1	365
Paroxetin	1 x täglich	365	1	365
Sertralin	1 x täglich	365	1	365
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)				
Desvenlafaxin	1 x täglich	365	1	365
Duloxetin	1 x täglich	365	1	365
Milnacipran	2 x täglich	365	1	365
Venlafaxin	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard (<i>jeweils als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</i>) oder Kombination zweier Antidepressiva				
Augmentation mit Lithium				
Lithiumcarbonat	1 - 2 x täglich	365	1	365
zzgl. Antidepressivum				
Augmentation mit Quetiapin retard				
Quetiapin retard	1 x täglich	365	1	365
zzgl. Antidepressivum				
Antidepressiva				
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)				
Amitriptylinoxid	1 x täglich	365	1	365
Amitriptylin	1 x täglich	365	1	365
Clomipramin	1 x täglich	365	1	365
Doxepin	1 x täglich	365	1	365
Imipramin	1 x täglich	365	1	365
Maprotilin	1 x täglich	365	1	365
Nortriptylin	3-4 täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Trimipramin	1 - mehrmals täglich	365	1	365
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)				
Citalopram	1 x täglich	365	1	365
Escitalopram	1 x täglich	365	1	365
Fluoxetin	1 x täglich	365	1	365
Fluvoxamin	1 - 3 x täglich	365	1	365
Paroxetin	1 x täglich	365	1	365
Sertralin	1 x täglich	365	1	365
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)				
Desvenlafaxin	1 x täglich	365	1	365
Duloxetin	1 x täglich	365	1	365
Milnacipran	2 x täglich	365	1	365
Venlafaxin	1 x täglich	365	1	365
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren				
Moclobemid	mehrmals täglich, nach den Mahlzeiten	365	1	365
Tranlycypromin	1 - 3 x täglich	365	1	365
Weitere Antidepressiva				
Agomelatin	1 x täglich	365	1	365
Bupropion	1 x täglich	365	1	365
Mianserin	1 - 3 x täglich	365	1	365
Mirtazapin	1 x täglich	365	1	365
Sulpirid	3 x täglich	365	1	365
Tianeptin	3 x täglich	365	1	365
Trazodon	1 - mehrmals täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Esketamin (<u>< 65 Jahre</u>)	56 mg -	56 mg -	2 x 28 mg -	26,1 -	52,2 x 28 mg -
	84 mg	84 mg	3 x 28 mg	52,1	156,3 x 28 mg
Esketamin (<u>≥ 65 Jahre</u>)	28 mg -	28 mg -	1 x 28 mg -	26,1 -	26,1 x 28 mg -
	84 mg	84 mg	3 x 28 mg	52,1	156,3 x 28 mg
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)					
Citalopram	20 mg -	20 mg -	1 x 20 mg -	365	365 x 20 mg -
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg		365 x 40 mg
Citalopram (<u>> 65 Jahre</u>)	10 mg -	10 mg -	1x 10 mg	365	365x 10 mg -
	20 mg	20 mg	1x 20 mg		365x 20 mg
Escitalopram	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg		365 x 20 mg
Escitalopram (<u>> 65 Jahre</u>)	5 mg -	5 mg -	1 x 5 mg -	365	365 x 5 mg -
	10 mg	10 mg	1 x 10 mg		365 x 10 mg
Fluoxetin	20 mg -	20 mg -	1 x 20 mg -	365	365 x 20 mg -
	60 mg	60 mg	1 x 40 mg + 1 x 20 mg		365 x 40 mg + 365 x 20 mg
Fluvoxamin	100 mg -	100 mg -	1 x 100 mg -	365	365 x 100 mg -
	300 mg	300 mg	3 x 100 mg		1095 x 100 mg
Paroxetin	20 mg -	20 mg -	1 x 20 mg -	365	365 x 20 mg -
	50 mg	50 mg	1 x 40 mg + 1 x 10 mg		365 x 40 mg + 365 x 10 mg
Paroxetin (ältere PatientInnen)	20 mg -	20 mg -	1 x 20 mg -	365	365 x 20 mg -
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg		365 x 40 mg
Sertralin	50 mg -	50 mg -	1 x 50 mg -	365	365 x 50 mg -
	200 mg	200 mg	1 x 200 mg		365 x 200 mg
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)					
Desvenlafaxin	50 mg -	50 mg -	1 x 50 mg -	365	365 x 50 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	200 mg	200 mg	2 x 100 mg		730 x 100 mg
Duloxetin	60 mg - 120 mg	60 mg - 120 mg	1 x 60 mg - 1 x 120 mg	365	365 x 60 mg - 365 x 120 mg
Milnacipran	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg
Venlafaxin	75 mg - 375 mg	75 mg - 375 mg	1 x 75 mg - 1 x 300 mg + 1 x 75 mg	365	365 x 75 mg - 365 x 300 mg + 365 x 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard (<i>jeweils als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</i>) oder Kombination zweier Antidepressiva					
Augmentation mit Lithium					
Lithiumcarbonat	anhand des Lithium-Serumspiegels dosieren; Zielwert: 0,5 bis 1,2 mmol/l	18,3 mmol - 36,6 mmol	1,5 x 12,2 mmol - 3 x 12,2 mmol	365	547,5 x 12,2 mmol - 1095 x 12,2 mmol
zzgl. Antidepressivum					
Augmentation mit Quetiapin retard					
Quetiapin retard	150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	1 x 150 mg - 1 x 300 mg	365	365 x 150 mg - 365 x 300 mg
zzgl. Antidepressivum					
Antidepressiva					
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)					
Amitriptylinoxid	90 mg- 150 mg	90 mg- 150 mg	1 x 90 mg - 1 x 90 mg + 1 x 60 mg	365	365 x 90 mg - 365 x 90 mg + 365 x 60 mg
Amitriptylin	50 mg - 150 mg	50 mg - 150 mg	1 x 50 mg - 1 x 100 mg + 1 x 50 mg	365	365 x 50 mg - 365 x 100 mg + 365 x 50 mg
Clomipramin	37,5 mg - 150 mg	37,5 mg - 150 mg	0,5 x 75 mg - 2 x 75 mg	365	182,5 x 75 mg - 730 x 75 mg
Doxepin	50 mg - 150 mg	50 mg - 150 mg	1 x 50 mg - 1 x 100 mg	365	365 x 50 mg - 365 x 100 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
			+ 1 x 50 mg		365 x 50 mg
Imipramin	50 mg - 150 mg	50 mg - 150 mg	2 x 25 mg - 1 x 100 mg + 2 x 25 mg	365	730 x 25 mg - 365 x 100 mg + 730 x 25 mg
Maprotilin	25 mg - 150 mg	25 mg - 150 mg	1 x 25 mg - 2 x 75 mg	365	365 x 25 mg - 730 x 75 mg
Nortriptylin	25 mg - 150 mg	25 mg - 150 mg	1 x 25 mg - 6 x 25 mg	365	365 x 25 mg - 2190 x 25 mg
Trimipramin	100 mg - 400 mg	100 mg - 400 mg	1 x 100 mg - 4 x 100 mg	365	365 x 100 mg - 1460 x 100 mg
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)					
Citalopram	20 mg - 40 mg	20 mg - 40 mg	1 x 20 mg - 1 x 40 mg	365	365 x 20 mg - 365 x 40 mg
Citalopram (> 65 Jahre)	10 mg - 20 mg	10 mg - 20 mg	1x 10 mg - 1x 20 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 20 mg
Escitalopram	10 mg - 20 mg	10 mg - 20 mg	1 x 10 mg - 1 x 20 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 20 mg
Escitalopram (> 65 Jahre)	5 mg - 10 mg	5 mg - 10 mg	1 x 5 mg - 1 x 10 mg	365	365 x 5 mg - 365 x 10 mg
Fluoxetin	20 mg - 60 mg	20 mg - 60 mg	1 x 20 mg - 1 x 40 mg + 1 x 20 mg	365	365 x 20 mg - 365 x 40 mg + 365 x 20 mg
Fluvoxamin	100 mg - 300 mg	100 mg - 300 mg	1 x 100 mg - 3 x 100 mg	365	365 x 100 mg - 1095 x 100 mg
Paroxetin	20 mg - 50 mg	20 mg - 50 mg	1 x 20 mg - 1 x 40 mg + 1 x 10 mg	365	365 x 20 mg - 365 x 40 mg + 365 x 10 mg
Paroxetin (ältere Patienten)	20 mg - 40 mg	20 mg - 40 mg	1 x 20 mg - 1 x 40 mg	365	365 x 20 mg - 365 x 40 mg
Sertralin	50 mg -	50 mg -	1 x 50 mg -	365	365 x 50 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	200 mg	200 mg	1 x 200 mg		365 x 200 mg
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)					
Desvenlafaxin	50 mg - 200 mg	50 mg - 200 mg	1 x 50 mg - 2 x 100 mg	365	365 x 50 mg - 730 x 100 mg
Duloxetin	60 mg - 120 mg	60 mg - 120 mg	1 x 60 mg - 1 x 120 mg	365	365 x 60 mg - 365 x 120 mg
Milnacipran	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg
Venlafaxin	75 mg - 375 mg	75 mg - 375 mg	1 x 75 mg - 1 x 300 mg + 1 x 75 mg	365	365 x 75 mg - 365 x 300 mg + 365 x 75 mg
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren					
Moclobemid	75 mg - 300 mg	150 mg - 600 mg	2 x 0,5 x 150 mg - 2 x 300 mg	365	365 x 150 mg - 730 x 300 mg
Tranlycypromin	20 mg - 40 mg	20 mg - 40 mg	1 x 20 mg - 1x 40 mg	365	365 x 20 mg - 365 x 40 mg
Weitere Antidepressiva					
Agomelatin	25 mg - 50 mg	25 mg - 50 mg	1 x 25 mg - 2 x 25 mg	365	365 x 25 mg - 730 x 25 mg
Bupropion	150 mg- 300 mg	150 mg- 300 mg	1 x 150 mg- 1 x 300 mg	365	365 x 150 mg- 365 x 300 mg
Mianserin	30 mg - 90 mg	30 mg - 90 mg	1 x 30 mg - 1 x 60 mg + 1 x 30 mg	365	365 x 30 mg - 365 x 60 mg + 365 x 30 mg
Mirtazapin	15 mg - 45 mg	15 mg - 45 mg	1 x 15 mg - 1 x 45 mg	365	365 x 15 mg - 365 x 45 mg
Sulpirid	150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	3 x 50 mg- 3 x 100 mg	365	1095 x 50 mg - 1095 x 100 mg
Tianeptin	12,5 mg	37,5 mg	3 x 12,5 mg	365	1095 x 12,5 mg
Tianeptin (> 70 Jahre)	12,5 mg	25 mg	2 x 12,5 mg	365	730 x 12,5 mg
Trazodon	200 mg	200 mg - 400 mg	2 x 100 mg - 4 x 100 mg	365	730 x 100 mg - 1460 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Trazodon (ältere Patienten)	100 mg	100 mg - 300 mg	1 x 100 mg - 3 x 100 mg	365	365 x 100 mg - 1095 x 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apothekenab- gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebe- ner Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Esketamin 28 mg	12 NAS	3 278,05 €	2,00 €	133,30 €	3 142,75 €
Citalopram 10 mg ⁴	100 FTA	18,81 €	2,00 €	0,59 €	16,22 €
Citalopram 20 mg ⁴	100 FTA	25,86 €	2,00 €	1,15 €	22,71 €
Citalopram 40 mg ⁴	100 FTA	45,16 €	2,00 €	2,68 €	40,48 €
Desvenlafaxin 50 mg	100 RET	85,97 €	2,00 €	3,54 €	80,43 €
Desvenlafaxin 100 mg	100 RET	158,00 €	2,00 €	6,96 €	149,04 €
Duloxetin 60 mg ⁴	100 HKM	85,24 €	2,00 €	5,85 €	77,39 €
Duloxetin 120 mg ⁴	98 HKM	86,11 €	2,00 €	5,92 €	78,19 €
Escitalopram 5 mg ⁴	100 FTA	17,12 €	2,00 €	0,46 €	14,66 €
Escitalopram 10mg ⁴	100 FTA	22,25 €	2,00 €	0,86 €	19,39 €
Escitalopram 20 mg ⁴	100 FTA	35,28 €	2,00 €	1,90 €	31,38 €
Fluoxetin 20mg ⁴	100 FTA	27,36 €	2,00 €	1,27 €	24,09 €
Fluoxetin 40 mg ⁴	100 FTA	41,13 €	2,00 €	2,36 €	36,77 €
Fluvoxamin 100 mg ⁴	100 FTA	22,42 €	2,00 €	0,88 €	19,54 €
Milnacipran 50 mg	100 HKP	80,15 €	2,00 €	3,27 €	74,88 €
Paroxetin 10 mg ⁴	100 FTA	19,93 €	2,00 €	0,68 €	17,25 €
Paroxetin 20 mg ⁴	100 FTA	27,36 €	2,00 €	1,27 €	24,09 €
Paroxetin 40 mg ⁴	100 TAB	41,13 €	2,00 €	2,36 €	36,77 €
Sertralin 50 mg ⁴	100 FTA	28,89 €	2,00 €	1,39 €	25,50 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sertralin 200 mg ⁴	100 FTA	59,05 €	2,00 €	0,00 €	57,05 €
Venlafaxin 75 mg ⁴	100 TAB	31,44 €	2,00 €	1,59 €	27,85 €
Venlafaxin 300 mg ⁴	100 RET	63,86 €	2,00 €	0,00 €	61,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard (<i>jeweils als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</i>) oder Kombination zweier Antidepressiva					
Agomelatin 25 mg ⁴	98 FTA	70,81 €	2,00 €	4,71 €	64,10 €
Amitriptylin 50 mg ⁴	100 TAB	23,87 €	2,00 €	0,99 €	20,88 €
Amitriptylin 100 mg ⁴	100 TAB	35,31 €	2,00 €	1,90 €	31,41 €
Amitriptylinoxid 60 mg ⁴	100 TAB	17,56 €	2,00 €	0,00 €	15,56 €
Amitriptylinoxid 90 mg ⁴	100 TAB	20,30 €	2,00 €	0,00 €	18,30 €
Bupropion 150 mg ⁴	90 TVW	94,33 €	2,00 €	6,57 €	85,76 €
Bupropion 300 mg ⁴	90 TVW	137,50 €	2,00 €	9,98 €	125,52 €
Citalopram 10 mg ⁴	100 FTA	18,81 €	2,00 €	0,59 €	16,22 €
Citalopram 20 mg ⁴	100 FTA	25,86 €	2,00 €	1,15 €	22,71 €
Citalopram 40 mg ⁴	100 FTA	45,16 €	2,00 €	2,68 €	40,48 €
Clomipramin 75 mg ⁴	100 RET	66,49 €	2,00 €	4,36 €	60,13 €
Desvenlafaxin 50 mg	100 RET	85,97 €	2,00 €	3,54 €	80,43 €
Desvenlafaxin 100 mg	100 RET	158,03 €	2,00 €	6,96 €	149,07 €
Doxepin 50 mg ⁴	100 FTA	21,12 €	2,00 €	0,78 €	18,34 €
Doxepin 100 mg ⁴	100 FTA	29,13 €	2,00 €	1,41 €	25,72 €
Duloxetin 60 mg ⁴	100 HKM	85,24 €	2,00 €	5,85 €	77,39 €
Duloxetin 120 mg ⁴	98 HKM	86,11 €	2,00 €	5,92 €	78,19 €
Escitalopram 5 mg ⁴	100 FTA	17,12 €	2,00 €	0,46 €	14,66 €
Escitalopram 10mg ⁴	100 FTA	22,25 €	2,00 €	0,86 €	19,39 €
Escitalopram 20 mg ⁴	100 FTA	35,28 €	2,00 €	1,90 €	31,38 €
Fluoxetin 20mg ⁴	100 FTA	27,36 €	2,00 €	1,27 €	24,09 €
Fluoxetin 40 mg ⁴	100 FTA	41,13 €	2,00 €	2,36 €	36,77 €
Fluvoxamin 100 mg ⁴	100 FTA	22,42 €	2,00 €	0,88 €	19,54 €
Imipramin 25 mg ⁴	100 FTA	16,67 €	2,00 €	0,00 €	14,67 €
Imipramin 100 mg ⁴	100 FTA	29,13 €	2,00 €	0,00 €	27,13 €
Lithiumcarbonat 450 mg	100 RET	45,67 €	2,00 €	14,26 €	29,41 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Maprotilin 25 mg ⁴	100 FTA	17,61 €	2,00 €	0,00 €	15,61 €
Maprotilin 75 mg ⁴	100 FTA	31,76 €	2,00 €	1,62 €	28,14 €
Mianserin 30 mg ⁴	100 FTA	53,45 €	2,00 €	3,33 €	48,12 €
Mianserin 60 mg ⁴	100 FTA	94,44 €	2,00 €	0,00 €	92,44 €
Milnacipran 50 mg	100 HKP	80,15 €	2,00 €	3,27 €	74,88 €
Mirtazapin 15 mg ⁴	100 FTA	25,81 €	2,00 €	1,15 €	22,66 €
Mirtazapin 45 mg ⁴	96 SMT	61,62 €	2,00 €	3,98 €	55,64 €
Moclobemid 150 mg ⁴	100 FTA	56,85 €	2,00 €	3,60 €	51,25 €
Moclobemid 300 mg ⁴	100 FTA	91,48 €	2,00 €	6,34 €	83,14 €
Nortriptylin 25 mg ⁴	100 FTA	17,29 €	2,00 €	0,00 €	15,29 €
Paroxetin 10 mg ⁴	100 FTA	19,93 €	2,00 €	0,68 €	17,25 €
Paroxetin 20 mg ⁴	100 FTA	27,36 €	2,00 €	1,27 €	24,09 €
Paroxetin 40 mg ⁴	100 TAB	41,13 €	2,00 €	2,36 €	36,77 €
Quetiapin 150 mg retard ⁴	100 RET	47,34 €	2,00 €	2,85 €	42,49 €
Quetiapin 300 mg retard ⁴	100 RET	78,48 €	2,00 €	5,31 €	71,17 €
Sertralin 50 mg ⁴	100 FTA	28,89 €	2,00 €	1,39 €	25,50 €
Sertralin 200 mg ⁴	100 FTA	59,05 €	2,00 €	0,00 €	57,05 €
Sulpirid 50 mg ⁴	100 TAB	19,30 €	2,00 €	0,63 €	16,67 €
Sulpirid 100 mg ⁴	100 TAB	25,62 €	2,00 €	1,13 €	22,49 €
Tianeptin 12,5 mg	300 FTA	116,19 €	2,00 €	4,98 €	109,21 €
Tranlycypromin 20 mg	100 FTA	223,30 €	2,00 €	13,27 €	208,03 €
Tranlycypromin 40 mg	100 FTA	435,31 €	2,00 €	27,39 €	405,92 €
Trazodon 100 mg ⁴	100 TAB	53,45 €	2,00 €	3,33 €	48,12 €
Trimipramin 100 mg ⁴	100 FTA	29,13 €	2,00 €	1,41 €	25,72 €
Venlafaxin 75 mg ⁴	100 TAB	31,44 €	2,00 €	1,59 €	27,85 €
Venlafaxin 300 mg ⁴	100 RET	63,86 €	2,00 €	0,00 €	61,86 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKM = magensaftresistente Hartkapseln; HKP = Hartkapseln; NAS = Nasenspray; RET = Retard-Tabletten; SMT = Schmelztablette; TAB = Tabletten; TVW = Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Der Bewertungsausschuss hat am 18. August 2023 eine Anpassungsnotwendigkeit im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) mitgeteilt; konkrete Angaben liegen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung jedoch nicht vor.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Gemäß Abschnitt 4.1. der Fachinformation von Spravato ist Esketamin zur Behandlung Erwachsener mit therapieresistenter Major Depression in Kombination mit einem SSRI oder SNRI zugelassen. Da Vortioxetin weder der Wirkstoffklasse der SSRI noch der SNRI, sondern - gemäß Rückmeldung des BfArM - den „Serotonin Modulatoren und Stimulatoren“ (SMS) zuzuordnen ist, kann die Kombination von Esketamin und Vortioxetin zur Behandlung Erwachsener mit therapieresistenter Major Depression somit nicht als von der Zulassung umfasst angesehen werden. Daher wird Vortioxetin (Brintellix) nicht als in Kombinationstherapie mit Esketamin (Spravato) einsetzbares Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Am 23. Mai 2023 wurde diese in einer Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel geändert.

Am 14. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Esketamin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. März 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Esketamin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juli 2023 statt.

Mit Schreiben vom 25. Juli 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung der Studie ESCAPE-TRD sowie der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. August 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in den Sitzungen des Unterausschusses am 29. August 2023 und am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Juli 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. August 2023 15. August 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. August 2023 12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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 20.10.2023 B1

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 Lithium¹ bzw. Quetiapin retard¹ oder Kombination zweier Antidepressiva

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Esketamin gegenüber Quetiapin retard

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

¹ Als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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 ^a
Gesamtmortalität (bis Woche 32)	334	1 (0,3)	336	1 (0,3)	0,97 [0,07; 14,35]; 0,984

² 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 ^a
Remission (MADRS)^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
Ansprechen (MADRS)^c					
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
funktionale Remission (SDS)^d					
Woche 8	314	43 (13,7)	307	37 (12,1)	1,14 [0,75; 1,71]; 0,555 ^e
Woche 32	315	107 (34,0)	308	73 (23,7)	1,43 [1,11; 1,85]; 0,005 ^e
Allgemeine depressive Symptomatik					
PHQ-9 ^f					
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 ^g					
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
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^h (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung)					
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 ^a
Suizidalität (C-SSRS)					
Suizidgedanken ⁱ					
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 ^j					
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 ^a
SF-36v2					
körperlicher Summscore (PCS) ^k					
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 Summscore (MCS) ^l					
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 ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
UEs (ergänzend dargestellt)	334	307 (91,9)	336	262 (78,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
SUEs	334	19 (5,7)	336	17 (5,1)	1,11 [0,59; 2,09]; 0,746
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Abbruch wegen UEs	334	14 (4,2)	336	37 (11)	0,38 [0,21; 0,69]; 0,002
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) ^m	334	231 (69,2)	336	161 (47,9)	1,44 [1,26; 1,65]; < 0,001
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) ⁿ	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) ^o	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 ≥ 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 ≥ 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 Verwirrtheitszustand
- 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

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 €
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	
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 €
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)	
Desvenlafaxin	293,57 € - 1 088,21 €
Duloxetin	282,47 € - 291,22 €
Milnacipran	546,62 €
Venlafaxin	101,65 € - 327,44 €
Gesamt: Esketamin + SSRI oder SNRI	6 888,99 € - 42 022,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Augmentation mit Lithium	
Lithiumcarbonat	161,02 € - 322,04 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Antidepressivum*	53,51 € - 1 088,21 € ³
Gesamt:	214,53 € - 1 410,25 €
Augmentation mit Quetiapin retard	
Quetiapin retard	155,09 € - 259,77 €
Antidepressivum*	53,51 € - 1 088,21 € ³
Gesamt:	208,60 € - 1 347,98 €
Kombination zweier Antidepressiva	
SSRI oder SNRI oder TZA	53,51 € - 1 088,21 €
Mirtazapin oder Mianserin oder Trazodon	82,71 € - 702,55 €
Gesamt:	136,22 € - 1 790,76 €
*) Antidepressiva	
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) / nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)	
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 €
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	
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 €
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)	
Desvenlafaxin	293,57 € - 1 088,21 €
Duloxetin	282,47 € - 291,22 €
Milnacipran	546,62 €
Venlafaxin	101,65 € - 327,44 €

³ 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
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren	
Moclobemid	187,06 € - 606,92 €
Tranlycypromin	759,31 € - 1 481,61
Weitere Antidepressiva	
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-Tabaxe: 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 veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 20. Oktober 2023
BAnz AT 20.10.2023 B1
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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:

- 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.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Esketamin wie folgt ergänzt:

Esketamin

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.

- 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

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

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

¹ Als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie.

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



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. RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität (bis Woche 32)	334	1 (0,3)	336	1 (0,3)	0,97 [0,07; 14,35]; 0,984

Morbidität

Endpunkt	Esketamin + SSRI/SNRI		Quetiapin ret. + SSRI/SNRI		Esketamin vs. Quetiapin ret. RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Remission (MADRS)^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

Ansprechen (MADRS)^c

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

funktionale Remission (SDS)^d

Woche 8	314	43 (13,7)	307	37 (12,1)	1,14 [0,75; 1,71]; 0,555 ^e
Woche 32	315	107 (34,0)	308	73 (23,7)	1,43 [1,11; 1,85]; 0,005 ^e

Allgemeine depressive Symptomatik

PHQ-9^f

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



QLDS⁹

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^h (Anteil Patientinnen und Patienten mit Verbesserung)

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

Suizidalität (C-SSRS)

Suizidgedankenⁱ

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^j

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. RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

SF-36v2

körperlicher Summenscore (PCS)^k

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)^l

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. RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Unerwünschte Ereignisse gesamt

UEs (ergänzend dargestellt)	334	307 (91,9)	336	262 (78,0)	-
-----------------------------	-----	------------	-----	------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

SUEs	334	19 (5,7)	336	17 (5,1)	1,11 [0,59; 2,09]; 0,746
------	-----	----------	-----	----------	--------------------------

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Abbruch wegen UEs	334	14 (4,2)	336	37 (11)	0,38 [0,21; 0,69]; 0,002
-------------------	-----	----------	-----	---------	--------------------------

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) ^m	334	231 (69,2)	336	161 (47,9)	1,44 [1,26; 1,65]; < 0,001
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) ⁿ	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) ^o	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

- a Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die die Patientinnen und Patienten nicht angesprochen haben
- b definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12
- c definiert als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um ≥ 50 % im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte)
- d definiert als SDS-Gesamtscore ≤ 6 , dabei jedes einzelne Item mindestens ≤ 2 Punkte
- e Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode) durch IQWiG
- 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)
- g Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 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 ≥ 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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Spravato dürfen 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 darstellen.

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 €
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	
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 €
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)	
Desvenlafaxin	293,57 € – 1 088,21 €
Duloxetin	282,47 € – 291,22 €
Milnacipran	546,62 €
Venlafaxin	101,65 € – 327,44 €
Gesamt: Esketamin + SSRI oder SNRI	6 888,99 € – 42 022,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Augmentation mit Lithium	
Lithiumcarbonat	161,02 € – 322,04 €
Antidepressivum*	53,51 € – 1 088,21 € ³
Gesamt:	214,53 € – 1 410,25 €
Augmentation mit Quetiapin retard	
Quetiapin retard	155,09 € – 259,77 €
Antidepressivum*	53,51 € – 1 088,21 € ³
Gesamt:	208,60 € – 1 347,98 €
Kombination zweier Antidepressiva	
SSRI oder SNRI oder TZA	53,51 € – 1 088,21 €
Mirtazapin oder Mianserin oder Trazodon	82,71 € – 702,55 €
Gesamt:	136,22 € – 1 790,76 €
* Antidepressiva	
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA)/nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)	
Amitriptylinoxid	56,79 € – 123,59 €
Amitriptylin	76,21 € – 190,86 €
Clomipramin	109,74 € – 438,95 €

³ 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.



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 €
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	
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 €
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)	
Desvenlafaxin	293,57 € – 1 088,21 €
Duloxetin	282,47 € – 291,22 €
Milnacipran	546,62 €
Venlafaxin	101,65 € – 327,44 €
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren	
Moclobemid	187,06 € – 606,92 €
Tranlylcypromin	759,31 € – 1 481,61 €
Weitere Antidepressiva	
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-Steuer: 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 veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Esketamin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 11. August 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Esketamin (Neubewertung nach Fristablauf: Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Esketamin
- **Handelsname:** Spravato
- **Therapeutisches Gebiet:** Depression (Psychische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-03-15-D-930)

Modul 1

(PDF 394,95 kB)

Modul 2

(PDF 756,01 kB)

Modul 3A

(PDF 1,59 MB)

Modul 4A

(PDF 13,89 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,51 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Esketamin (Spravato):

Spravato, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931/>

15.06.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Esketamin (Neubewertung nach Fristablauf: Depression, therapieresistent, i angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Esketamin:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung folgender Optionen:
 - Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard (als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
 - Kombination zweier Antidepressiva
 - elektrokonvulsive Therapie (EKT)

Stand der Information: Mai 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 741,98 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 145,30 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2023
 - Mündliche Anhörung: 24.07.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.07.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Esketamin - 2023-03-15-D-930*. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 24.07.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Esketamin \(Neubewertung nach Fristablauf: Depression, therapieresistent, i](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.03.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. Juli 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Esketamin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	06.07.2023
Prof. Dr. P. Zwanzger, kbo-Inn-Salzach-Klinikum; Prof. Dr. M. Landgrebe, kbo- Lech-Mangfall -Klinikum; PD Dr. S. Seemüller, kbo-Inn-Lech-Mangfall-Klinikum	30.06.2023
Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt	03.07.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	04.07.2023
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	05.07.2023
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)	05.07.2023
Prof. Dr. med. Thomas Messer Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen	05.07.2023
Professor Dr.med. Bernhard Baune Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster, Münster	05.07.2023
Biogen GmbH	06.07.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2023
Novartis Pharma GmbH	06.07.2023
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UK Dresden	06.07.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	06.07.2023
Prof. Dr. med. Mazda Adli, Fliedner Klinik Berlin & Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, CCM, Charité – Universitätsmedizin Berlin	06.07.2023
Prof. Dr. med. Christoph U Correll, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapiedes Kindes- und JugendaltersCharité – Universitätsmedizin BerlinCampus Virchow	06.07.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Frau Cebulla	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Dr. Weiland	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Auerbach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
kbo-Inn-Salzach-Klinikum						
Herr Prof. Dr. Zwanzger	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen						
Herr Prof. Dr. Messer	nein	ja	ja	ja	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Rettelbach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Walz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Süßmuth	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Frau Hein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN); Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Frankfurt:						
Herr Prof. Dr. Reif	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU München						
Herr Prof. Dr. Falkai	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr PD Dr. Schüle	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster						
Herr Prof. Dr. Baune	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Biogen GmbH						
Frau Henning	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Röseler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Ortler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Roberts	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ):						
Frau PD Dr. Pitzer	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Bschor	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Fliedner Klinik Berlin; Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, CCM, Charité – Universitätsmedizin Berlin						
Herr Prof. Dr. Adli	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité – Universitätsmedizin Berlin:						
Herr Prof. Dr. Correll	nein	ja	ja	ja	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	06.07.2023
Stellungnahme zu	Esketamin/Spravato®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) hat am 15.06.2023 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Esketamin/ Spravato® (Neubewertung nach Fristablauf: Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI, Vorgangsnummer 2023-03-15-D-930) veröffentlicht. Esketamin ist zugelassen in Kombination mit einem SSRI oder SNRI zur Behandlung erwachsener Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben (1-3). Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt als Hersteller von Esketamin Stellung.</p> <p>Auf die nachfolgenden Punkte wird im Rahmen dieser Stellungnahme im Besonderen eingegangen:</p> <p>1. Die eingesetzte Augmentation mit Quetiapin stellt eine adäquate Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar</p> <p>Die drei pharmakologischen Therapieoptionen (Augmentation mit Quetiapin, Augmentation mit Lithium, Kombination mit einem zweiten Antidepressivum) kommen für den überwiegenden Teil der Patienten in Frage, wohingegen die EKT als nachrangig einzustufen ist. Gemäß Leitlinie kommen diese pharmakologischen Therapieoptionen prinzipiell für alle Patienten im Anwendungsgebiet in Frage. Für die Augmentation mit Quetiapin liegt im Vergleich zur Lithium-Therapie und der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombinationstherapie eine bessere Evidenzlage vor. Die Therapie mit Quetiapin unterliegt im Vergleich zu Lithium weniger Limitationen.</p> <p>In der NVL werden im Anwendungsgebiet keine Kriterien genannt, anhand derer für den behandelnden Arzt vor Therapiebeginn klar abzusehen wäre, welcher Patient von welcher Therapieoption am meisten profitieren oder am besten dafür geeignet sein könnte. Ebenso werden keine Ausschlusskriterien für eine Augmentation mit Quetiapin benannt. Die Augmentation mit Quetiapin ist somit eine geeignete Therapieoption für den überwiegenden Teil an Patienten im Anwendungsgebiet.</p> <p>In der Studie ESCAPE-TRD wird sichergestellt, dass alle Studienteilnehmer mit einer Augmentation mit Quetiapin behandelt werden können. Es ist zu Studienbeginn unbegründet, anzunehmen, dass sie mit einer anderen in der zVT genannten Therapieoption besser behandelt werden können. Die eingesetzte Augmentation mit Quetiapin stellt für alle Patienten der Studie ESCAPE-TRD eine adäquate Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar.</p> <p>Die Single-Komparator Studie ESCAPE-TRD ist daher erstens geeignet, um den Zusatznutzen von Esketamin im Anwendungsgebiet zu zeigen. Sie ist zweitens aussagekräftig für alle Patienten im Anwendungsgebiet.</p> <p>2. Psychotherapie ist adäquat umgesetzt</p> <p>Das Studienprotokoll der Studie ESCAPE-TRD sieht vor, dass mit jedem Studienteilnehmer ein Gespräch zur Diskussion der Weiterführung einer bestehenden oder Initiierung einer neuen Psychotherapie geführt wird. Dieses Gesprächsangebot wurde im eCRF entsprechend dokumentiert</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und vor der Randomisierung gemacht, um eine mögliche Verzerrung zu minimieren. Gemäß eCRF wurde in einem derartigen Gespräch mit 86,9 % der Studienteilnehmer die Weiterführung ihrer bestehenden bzw. Initiierung einer neuen Psychotherapie besprochen. Die vom G-BA in den Hinweisen zur zVT geforderte leitlinienkonforme Umsetzung zur Psychotherapie wurde in der Studie ESCAPE-TRD adäquat durchgeführt.</p> <p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die eingesetzte Augmentation mit Quetiapin stellt für alle Patienten der Studie ESCAPE-TRD eine adäquate Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Die vom G-BA in den Hinweisen zur zVT geforderte leitlinienkonforme Umsetzung zur Psychotherapie wurde in der Studie ESCAPE-TRD ebenfalls adäquat umgesetzt. Somit ist die Single-Komparator Studie ESCAPE-TRD geeignet, um den Zusatznutzen von Esketamin für alle Patienten im Anwendungsgebiet zu zeigen.• Die Therapie mit Esketamin führt bei allen im Rahmen der Leitlinien genannten Therapiezielen zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung. So zeigen sich Vorteile im Erreichen einer Remission, in der Rezidivprophylaxe, der Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zusätzlich können Nebenwirkungen bedeutsam vermieden werden.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie ESCAPE-TRD liefert belastbare und über alle Endpunkte konsistente Daten aus einer repräsentativen Stichprobe von 676 Patienten mit einer TRD, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Insgesamt liegt mit der Studie ESCAPE-TRD eine Studie mit hoher Aussagesicherheit vor. Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit einer TRD ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>3. Weitere Themen, zu denen Stellung genommen wird:</p> <ul style="list-style-type: none">• 3.1 Die MADRS-basierten Endpunkte wurden verblindet erhoben und zeigen konsistent den Zusatznutzen von Esketamin• 3.2 Esketamin zeigt im Rahmen der Studie ESCAPE-TRD signifikante Vorteile in der Kategorie Sicherheit• 3.3 Die Quality of Life in Depression Scale ist ein Instrument der Kategorie Lebensqualität• 3.4 Ergänzende Angaben zur Augmentations- und Kombinationstherapie und EKT• 3.5 Analysen zur funktionalen Remission gemäß SDS• 3.6 Daten zu den Subskalen des SF-36v2• 3.7 Keine fehlenden Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 1.6, Z. 10</p> <p>S. 1.6, Tab. 2</p> <p>S. 1.7, Z. 4 ff.</p> <p>S. 1.8, Z. 8 ff.</p>	<p>1. Die eingesetzte Augmentation mit Quetiapin stellt eine adäquate Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar</p> <p>Zitate IQWiG:</p> <p><i>Die Begründung des pU zur Eignung einer Single-Komparator Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin retard als Vergleichstherapie ist insgesamt nicht ausreichend.</i></p> <p><i>c. Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend.</i></p> <p><i>Abweichend vom Vorgehen des pU wird die RCT ESCAPE-TRD nicht für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.</i></p> <p><i>In Modul 4 A argumentiert der pU, dass eine Augmentation mit Quetiapin retard eine repräsentative und aussagekräftige Therapieoption im Anwendungsgebiet darstelle. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht.</i></p> <p><i>Darüber hinaus geht aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie aus den Patientencharakteristika nicht hervor, warum eine</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.8, Z. 33 ff. S. I.10, Z. 9 ff. I. 19, Z. 31 ff.	<p><i>Augmentation mit Quetiapin retard für die in die Studie ESCAPE-TRD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gegenüber den weiteren vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Optionen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (insbesondere gegenüber der Kombination mit einem 2. Antidepressivum) zu bevorzugen wäre.</i></p> <p><i>Zusammenfassend kann aus den vorliegenden Informationen nicht entnommen werden, ob die eingesetzte Augmentation mit Quetiapin retard für alle Patientinnen und Patienten der Studie ESCAPE-TRD eine adäquate Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.</i></p> <p><i>Zudem fehlen allgemeine Kriterien, anhand derer beurteilt werden kann, welche Therapieoption am besten geeignet wäre.</i></p> <p>Anmerkung: Im Folgenden legt Janssen dar, warum der Vergleich gegen Quetiapin in Form einer Single-Komparator-Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet ist, um den Zusatznutzen von Esketamin nachzuweisen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Änderung der zVT nach Stellungnahmeverfahren 2021 und im Mai 2023</p> <p>Die zVT wurde im Rahmen der ersten Nutzenbewertung in der Indikation TRD für Esketamin (2021-03-01-D-658) im Beschluss vom 19. August 2021 (4) sowie erneut im Mai 2023 auf der Webseite des G-BA angepasst (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931/#zweckmaeige-vergleichstherapie, abgerufen am 30.06.2023). Die Studie ESCAPE-TRD wurde auf der Grundlage zuvor stattgehabter Beratungen mit dem G-BA unter Berücksichtigung der Anforderungen an die Nutzenbewertung und der vorherigen zVT-Festlegung konzipiert und initiiert.</p> <p>In den Tragenden Gründen zum Nutzenbeschluss zu Esketamin im Jahr 2021 (5) fasst der G-BA die Herleitung der geänderten zVT folgendermaßen zusammen:</p> <p>„Bislang wurden für erwachsene Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter mittelschwerer bis schwerer Depression die Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, die Kombination mit einem zweiten Antidepressivum und ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung</p>	<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Bislang wurde für Erwachsene mit therapieresistenter Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von folgenden Optionen angesehen: Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse (Switch) und EKT.</p> <p>Auf der Basis der aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen durch die im September 2022 veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression sowie vor dem Hintergrund der eingegangenen Stellungnahmen erachtet der G-BA es als erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht den Wechsel des Antidepressivums als nachrangige Therapieoption bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum und empfiehlt zudem maximal einen einmaligen Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch als Optimierungsmöglichkeit nach mindestens zwei unterschiedlichen Therapieversuchen mit Antidepressiva nicht weiter sachgerecht.</p>

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit therapieresistenter Depression. Insbesondere ist der Wechsel der Monotherapie als nachrangige Option zu betrachten. Außerdem kommt für einige Patientinnen und Patienten eine elektrokonvulsive Therapie in Frage. [Anmerkung Janssen: An anderer Stelle in den Tragenden Gründen wird die EKT ebenfalls als „nachrangige“ Option bezeichnet: „Auf Basis der Leitlinienempfehlungen sowie der Stellungnahmen ist diese Option als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen und wird in der Versorgungsrealität im Vergleich zu den anderen Optionen nur selten durchgeführt.“] Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.“ Diese Therapie nach ärztlicher Maßgabe sah eine Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin - einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum - einer elektrokonvulsiven Therapie 	<p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Auch wenn die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie aus den oben genannten Gründen nicht als mit den pharmakotherapeutischen Strategien gleichwertige therapeutische Option im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression gesehen und daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse vor (5).</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung aus, dass in der Regel eine Single-Komparator Studie nicht ausreichend ist, da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann.</p> <p>Im Mai 2023 hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie dahingehend angepasst, dass der Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse keine Therapieoption im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes mehr darstellt (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931/#zweckmaeige-vergleichstherapie, abgerufen am 30.06.2023)</p> <p>Janssen fasst zusammen, dass damit der vom G-BA als nachrangig erachtete Wechsel der antidepressiven Monotherapie als Therapieoption entfällt und drei pharmakologische Therapieoptionen verbleiben, von denen prinzipiell jede für den überwiegenden Teil der Patienten in Frage kommt, und die vom G-BA als nachrangig eingestufte EKT.</p> <p>Pharmakologische Therapieoptionen als Strategien der 1. Wahl</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie im Dossier bereits dargestellt, bestehen gemäß NVL speziell für den Einsatz von Lithium aufgrund „seines hohen Neben- und Wechselwirkungspotenzials und damit einhergehender Gefahr von Intoxikationen“ häufig Vorbehalte unter den Behandlern (6). Die NVL führt weiter aus, dass Lithium „im hausärztlichen Bereich kaum verordnet wird; auch ambulante Psychiater seien eher zurückhaltend, wobei es hier regional Unterschiede gäbe.“ Sie empfiehlt daher, „bei einer Scheu des Behandelnden vor der Anwendung von Lithium den Patienten diese Option dennoch nicht vorzuenthalten, sondern sie zu mit Lithium erfahrenen Spezialisten zu überweisen“. „Die Evidenzqualität für die Augmentation mit Lithium ist aus Sicht der Leitliniengruppe niedrig.“ „Dennoch erscheint ein Therapieversuch mit Lithium-Augmentation als mögliche Strategie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Antidepressiva-Monotherapie, gleichwertig zu anderen Strategien, da Lithium einen völlig anderen Wirkansatz als Antidepressiva und damit eine gute Chance bietet, ein Ansprechen zu erreichen“ (6). Gemäß der Fachinformation von Lithium bestehen maßgebliche Kontraindikationen (7).</p> <p>Als weiterer zugelassener Augmentationspartner kommt Quetiapin in Frage. Gemäß NVL ist „die Evidenzqualität für synergistische Effekte bei der Augmentation mit Antipsychotika für die einzelnen Wirkstoffe sehr heterogen. Dennoch bewertet die Leitliniengruppe</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Augmentation mit Antipsychotika als eine Strategie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Monotherapie mit Antidepressiva, gleichwertig zu den anderen im Algorithmus genannten Optionen“ (6). Quetiapin ist für die Augmentation zugelassen. Bei der Gabe von Quetiapin sind lediglich relative Kontraindikationen mit einigen Cytochrom-P-450-3A4-Hemmern sowie bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff selbst zu beachten.</p> <p>Für die Kombination mit SSRI und SNRI benennt der G-BA Mianserin und Mirtazapin als geeignete Präparate. Gemäß NVL bewertet „die Leitliniengruppe die Evidenzqualität als heterogen für die verschiedenen Antidepressiva. Sie schätzt die in der Empfehlung genannten Kombinationen als gleichwertig zur Augmentation mit Antipsychotika als Strategie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Antidepressiva-Monotherapie ein“. Für Mianserin und Mirtazapin bestehen wenige Kontraindikationen. Die Kombination zweier Antidepressiva wurde jedoch nicht in zulassungsbegründenden Studien untersucht.</p> <p>Überwiegender Teil der Patienten für Augmentation mit Quetiapin geeignet</p> <p>In der Neuauflage der NVL vom 29. September 2022 (6) werden, wie bereits im Dossier dargestellt, keine Schlüsse gezogen, welche der pharmakologischen Therapieoptionen (Augmentation mit Quetiapin, Augmentation mit Lithium, Kombination mit einem</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zweiten Antidepressivum) für welchen Patienten zu bevorzugen wären. Sie kommen somit prinzipiell für alle Patienten im Anwendungsgebiet in Frage.</p> <p>Bei Betrachtung beider Augmentationsstrategien unterliegt die Augmentation mit Quetiapin weniger Limitationen und weist die bessere Evidenzlage auf, wobei im Gegensatz zur Kombinationstherapie für beide Augmentationsstrategien zulassungsbegründende Evidenz vorliegt (6). Für Quetiapin gibt es laut Fachinformation wenige Kontraindikationen und in der NVL werden keine Ausschlusskriterien für eine Augmentation mit Quetiapin benannt (8). Die Augmentation mit Quetiapin ist somit eine geeignete Therapieoption für den überwiegenden Teil an Patienten im Anwendungsgebiet.</p> <p>Die Studienteilnehmer sind mit der Augmentation mit Quetiapin angemessen behandelt und nicht untertherapiert</p> <p>In der NVL werden im Anwendungsgebiet keine Kriterien genannt, anhand derer für den behandelnden Arzt vor Therapiebeginn klar abzusehen wäre, welcher Patient von welcher Therapieoption am meisten profitieren könnte oder am besten dafür geeignet sein könnte. Für den überwiegenden Teil der Studienteilnehmer kommt prinzipiell jede der pharmakologischen Therapieoptionen in Frage. Da ein überwiegender Teil der Patienten im Anwendungsgebiet für eine Augmentation mit Quetiapin in Frage kommt, ist es adäquat,</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegen die Augmentation mit Quetiapin zu vergleichen. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ESCAPE-TRD werden nur wenige Patienten im Anwendungsgebiet grundsätzlich von der Teilnahme ausgeschlossen. Darüber hinaus wird sichergestellt, dass alle Studienteilnehmer mit einer Augmentation mit Quetiapin behandelt werden können. Es ist zu Studienbeginn unbegründet, anzunehmen, dass sie mit einer anderen in der zVT genannten Therapieoption besser behandelt werden können.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die drei pharmakologischen Therapieoptionen (Augmentation mit Quetiapin, Augmentation mit Lithium, Kombination mit einem zweiten Antidepressivum) kommen für den überwiegenden Teil der Patienten in Frage, wohingegen die EKT als nachrangig einzustufen ist. Gemäß Leitlinie kommen diese pharmakologischen Therapieoptionen prinzipiell für alle Patienten im Anwendungsgebiet in Frage. Für die Augmentation mit Quetiapin liegt im Vergleich zur Lithium-Therapie und der Kombinationstherapie eine bessere Evidenzlage vor. Die Therapie mit Quetiapin unterliegt im Vergleich zu Lithium weniger Limitationen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der NVL werden im Anwendungsgebiet keine Kriterien genannt, anhand derer für den behandelnden Arzt vor Therapiebeginn klar abzusehen wäre, welcher Patient von welcher Therapieoption am meisten profitieren oder am besten dafür geeignet sein könnte. Ebenso werden keine Ausschlusskriterien für eine Augmentation mit Quetiapin benannt. Die Augmentation mit Quetiapin ist somit eine geeignete Therapieoption für den überwiegenden Teil an Patienten im Anwendungsgebiet.</p> <p>In der Studie ESCAPE-TRD wird sichergestellt, dass alle Studienteilnehmer mit einer Augmentation mit Quetiapin behandelt werden können. Es ist zu Studienbeginn unbegründet, anzunehmen, dass sie mit einer anderen in der zVT genannten Therapieoption besser behandelt werden können. Die eingesetzte Augmentation mit Quetiapin stellt für alle Patienten der Studie ESCAPE-TRD eine adäquate Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar.</p> <p>Die Single-Komparator Studie ESCAPE-TRD ist daher erstens geeignet, um den Zusatznutzen von Esketamin im Anwendungsgebiet zu zeigen. Sie ist zweitens aussagekräftig für alle Patienten im Anwendungsgebiet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Vergleich von Esketamin gegen Quetiapin in Form einer Single-Komparator Studie stellt im vorliegenden Fall einen adäquaten und aussagekräftigen Vergleich für alle Patienten im Anwendungsgebiet gegenüber der zVT dar und die Studie ESCAPE-TRD ist geeignet, um den Zusatznutzen von Esketamin für alle Patienten im Anwendungsgebiet nachzuweisen.</p>	
<p>S. I.10, Z. 1 ff.</p>	<p>2. Psychotherapie Zitat IQWiG: <i>In der Studie ESCAPE-TRD war grundsätzlich eine leitlinienkonforme Versorgung der Patientinnen und Patienten vorgesehen. Jedoch war die Inanspruchnahme psychotherapeutischer Unterstützung durch die Patientinnen und Patienten abhängig von deren Verfügbarkeit sowie den örtlichen Kapazitäten. Der pU legt keine Daten dazu vor, inwiefern eine psychotherapeutische Unterstützung der Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD gewährleistet war und ob es diesbezüglich Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen gab.</i></p> <p>Anmerkung: Zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten zVT weist der G-BA darauf hin, wie auch von der NVL empfohlen, dass Patienten bei</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nichtansprechen auf eine Therapie mit Antidepressiva zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine Psychotherapie angeboten werden soll (5, 6, 9). Dieser Anforderung wird in der Studie ESCAPE-TRD, wie im Studienprotokoll vorgegeben und vom IQWiG als „grundsätzlich leitlinienkonforme Umsetzung“ ausgewiesen, Rechnung getragen.</p> <p>Das Studienprotokoll der Studie ESCAPE-TRD sieht vor, dass mit jedem Studienteilnehmer ein Gespräch zur Diskussion der Weiterführung einer bestehenden oder Initiierung einer neuen Psychotherapie geführt wird. Dieses Gesprächsangebot wurde im eCRF entsprechend dokumentiert und vor der Randomisierung gemacht, um eine mögliche Verzerrung zu minimieren.</p> <p>Gemäß eCRF wurde in einem derartigen Gespräch mit 86,9 % der Studienteilnehmer die Weiterführung ihrer bestehenden bzw. Initiierung einer neuen Psychotherapie besprochen. 355 (52,5 %) Studienteilnehmern wurde zu diesem Zeitpunkt vom Studienarzt unter Berücksichtigung des aktuellen klinischen Zustandsbilds eine Psychotherapie empfohlen. Davon haben sich 217 Studienteilnehmer (61,1 %) entschieden, dieser Empfehlung zu folgen. Diese 217 Studienteilnehmer waren gleichmäßig über die beiden Behandlungsarme verteilt (109 im Esketamin-Arm (32,44 %), 108 im Quetiapin-Arm (31,76 %)).</p>	<p>Das grundsätzliche Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Psychotherapie bei der therapieresistenten Depression wird durch Evidenz aus Metaanalysen und klinischen Leitlinien durchgehend unterstützt. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer klinischen Studie angeboten werden. Die Art und der Umfang der psychotherapeutischen Maßnahmen sind zu dokumentieren.</p>

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit: Die vom G-BA in den Hinweisen zur zVT geforderte leitlinienkonforme Umsetzung zur Psychotherapie wurde in der Studie ESCAPE-TRD adäquat durchgeführt. Vorgeschlagene Änderung: Die Anforderung des G-BA zum Angebot der Psychotherapie wurde in der Studie ESCAPE-TRD adäquat umgesetzt. Es liegt eine Gleichverteilung über beide Studienarme vor.	
	3. Weitere Themen, zu denen Stellung genommen wird:	
	3.1 Die MADRS-bezogenen Endpunkte zeigen konsistent den Zusatznutzen von Esketamin und wurden verblindet erhoben Wie im Dossier bereits beschrieben, ist die Remission der zentrale Wirksamkeitsparameter und ein wesentliches Therapieziel im Bereich Depression. Die drei untersuchten Remissionsendpunkte auf Basis der MADRS repräsentieren verschiedene Fragestellungen im Behandlungsverlauf von Patienten mit einer TRD. Der Anteil der Studienteilnehmer in Remission veranschaulicht, wie sich die beiden Behandlungsoptionen im direkten Wirksamkeitsvergleich zu therapie-relevanten Zeitpunkten darstellen. Wie schnell und wie	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachhaltig eine Remission erreicht bzw. nach Erreichen aufrechterhalten wird, sind zwei weitere Fragestellungen, die für Studienteilnehmer zuverlässige und relevante Wirksamkeitsindikatoren darstellen.</p> <p><u>Ereigniszeitanalysen sind relevante Auswertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Janssen möchte am Beispiel der MADRS anmerken, dass das IQWiG (über alle Messinstrumente hinweg) die im Dossier dargestellten Ereigniszeitanalysen in der Bewertung nicht dargestellt hat. Ereigniszeitanalysen sind jedoch für ein Anwendungsgebiet wie die therapieresistente Depression patientenrelevante Auswertungen, die in der Bewertung berücksichtigt werden müssen. Auch die NVL listet in Tabelle 19 „Behandlungsziele und messbare Endpunkte bei depressiven Störungen“ konkret die Remission, die Zeit bis zur Remission und die Zeit bis zum Rückfall/Rezidiv als messbare Endpunkte für die Behandlungsziele in der Kategorie Morbidität (6). TRD-Patienten leiden zum einen über Wochen und Monate, unter Umständen bis zu Jahren, unter ihrer depressiven Symptomatik. Zum anderen verschlechtert sich mit zunehmender Anzahl medikamentöser Therapieversuche die Prognose für das Erreichen einer Remission, während zugleich das Risiko eines Rückfalls steigt (6, 10, 11). Darum ist es für diese Patienten von großer Bedeutung,</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.16, Z. 3 ff. S. I.33, Tab. 9 S. I.36, Tab. 11	<p>wie schnell eine Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung eintritt und ob sie aufrechterhalten werden kann. Die Wahrscheinlichkeit für einen direkten Rückfall oder eine spätere Wiedererkrankung zu reduzieren, ist ein grundsätzliches Behandlungsziel und auch als ein messbarer Endpunkt bei depressiven Episoden definiert (6).</p> <p><u>Die MADRS wurde verblindet erhoben</u></p> <p>Zitate IQWiG:</p> <p><i>Der primäre Endpunkt der Studie ESCAPE-TRD war die Remission der Erkrankung zu Woche 8, operationalisiert als ein Gesamtscore ≤ 10 Punkte auf der Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale (MADRS). Die MADRS wurde verblindet erhoben.</i></p> <p><i>a. MADRS wurde verblindet erhoben</i></p> <p><i>g. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wie das IQWiG auf S, I.16 und I.33 der Nutzenbewertung richtig feststellt, wurde die MADRS verblindet erhoben. Die Zuordnung der Fußnote g in Tab. 11 (S. I.36) zu MADRS-erhobenen Endpunkten ist daher unzutreffend.</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die MADRS wurde in der Studie ESCAPE-TRD zu allen Erhebungszeitpunkten von einem unabhängigen, verblindeten Rater erhoben, der über eine geeignete Qualifikation verfügt, die durch Erfahrung und/oder Ausbildung dokumentiert wird, bevor er zum Einsatz kommt. Der Rater setzt die MADRS im direkten Patientengespräch ein und weiß weder, in welchen Studienarm der jeweilige Studienteilnehmer randomisiert wurde noch ist er in eine andere Erhebung oder Therapieentscheidungen bezüglich der Studienteilnehmer involviert (12).</p> <p>Zusätzlich wurde durch die Einwilligungserklärung für die Studienteilnehmer und das Blinding Manual umfassend sichergestellt, dass der Rater keine Informationen zur Studie, den Medikationen oder den Nebenwirkungen bekommt. In der Einwilligungserklärung mussten die Studienteilnehmer zustimmen, dass sie ausschließlich die Fragen des MADRS-Raters beantworten und keine Informationen zu der Behandlung oder möglichen Nebenwirkungen kommunizieren. Durch das Blinding Manual sind folgende Punkte geregelt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Das Personal des Studienzentrums kann die Rolle für einen Studienteilnehmer nicht wechseln. Sobald ein Mitarbeiter des Studienzentrums als unabhängiger MADRS-Rater für einen bestimmten Probanden identifiziert wurde, muss er diesen	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Status bis zum Ende der Studie beibehalten oder durch einen neuen unabhängigen MADRS-Rater ersetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none">• MADRS-Rater dürfen keine anderen Aufgaben und/oder (klinische) Beurteilungen für die Probanden durchführen.• MADRS-Rater dürfen keinen Zugang zu Probandenakten oder den papiergebundenen/elektronischen Krankenakten sowie zu den klinischen Daten des eCRF haben.• Der klinische Zustand der Probanden, ihr Fortschritt oder ihre Verschlechterung oder andere TRD-bezogene Aspekte dürfen nicht mit dem MADRS-Rater besprochen werden. <p>Beide Dokumente finden sich in Anhang A und B der vorliegenden schriftlichen Stellungnahme.</p> <p>Die Studie ESCAPE-TRD wurde an zahlreichen erfahrenen Zentren und Kliniken durchgeführt, welche die Prinzipien der Guten klinischen Praxis einhalten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ergänzung der Ereigniszeitanalysen in Tabelle 12 und Berücksichtigung dieser bei der Ableitung des Zusatznutzens	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> Entfernung der Kennzeichnung „g“ bei der MADRS in Tabelle 11 	
S. I.40, Z. 11 ff.	<p>3.2 Esketamin zeigt im Rahmen der Studie ESCAPE-TRD signifikante Vorteile in der Kategorie Sicherheit</p> <p>Zitat IQWiG</p> <p><i>Nachteile bei den Endpunkten Abbruch wegen UEs, Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC], UEs) und psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs).</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Janssen weist darauf hin, dass in der Studie ESCAPE-TRD für Esketamin kein Nachteil, sondern ein signifikanter Vorteil bei dem Endpunkt Abbruch wegen UEs gezeigt werden konnte. Wie bereits im Dossier ausgeführt, zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes Gesamtrate – UE, die zum Therapieabbruch führen, zu Woche 8 im Esketamin-Arm 8 Ereignisse (2,4 %) und im Kontrollarm 31 Ereignisse (9,2 %). Entsprechend zeigt sich ein signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Esketamin (RR=0,26 [0,12; 0,56]; p=0,0005). Auch zu Woche 32 ist der Unterschied zugunsten von Esketamin signifikant: Es zeigen sich im Behandlungsarm mit Esketamin 14 Ereignisse (4,2 %) und im Kontrollarm 37 Ereignisse (11,0 %) (RR=0,38 [0,21; 0,69]; p=0,0015). Das bedeutet, dass über den gesamten Studienzeitraum</p>	<p><i>SUEs und Therapieabbrüche wegen UEs (bis Woche 32)</i></p> <p>Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt SUEs vor, wohingegen sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin gegenüber Quetiapin retard zeigt.</p>

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ca. 2,5 Mal mehr Studienteilnehmer im Quetiapin-Arm als im Esketamin-Arm die Therapie aufgrund von UE abbrechen.</p> <p>Darüber hinaus müssen aus der Sicht von Janssen bei der Bewertung der Gesamtraten, insbesondere der Erkrankungen des Nervensystems und der psychiatrischen Erkrankungen, die Dauer bzw. Transienz der Ereignisse berücksichtigt werden. Um die Transienz der unerwünschten Ereignisse in der Studie ESCAPE-TRD nachzuweisen, wurde eine Analyse der unerwünschten Ereignisse nach MedDRA PT durchgeführt. Bei diesen unerwünschten Ereignissen wurde geprüft, ob der Beginn und das Ende des unerwünschten Ereignisses auf denselben Tag fallen, oder ob das Ende zu einem späteren Zeitpunkt dokumentiert wurde (nicht-transientes Ereignis). Diese Auswertungen hat Janssen im Dossier dargestellt: In der SOC Erkrankungen des Nervensystems hatten 214 (64,1 %) Patienten im Esketamin-Arm ein transientes Ereignis, im Quetiapin-Arm waren es 35 (10,4 %). Demgegenüber hatten 52 % (15,6 %) der Patienten unter Esketamin ein nicht-transientes Ereignis, im Quetiapin-Arm waren es 143 (42,6 %). In der SOC Psychiatrische Erkrankungen hatten 137 (41,0 %) (Esketamin) und 7 (2,1 %) (Quetiapin) Patienten transiente Ereignisse und 40 (12,0 %) (Esketamin) bzw. 42 (12,5 %) Patienten ein nicht-transientes Ereignis (12).</p>	<p><i>Transienz der UEs</i></p> <p>Aus folgenden Gründen findet die Transienz der Ereignisse im Rahmen der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung: Die Verabreichung von Esketamin erfolgte in den Studienzentren unter kontrollierten Bedingungen, die eine systematische Beobachtung erlaubten, während die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Quetiapin retard selbstständig außerhalb des Studienzentrums einnahmen. Dies kann zu einer ungenauen Erfassung der Dauer von unerwünschten Ereignissen unter der Behandlung mit Quetiapin retard führen. Überdies können auch transiente UEs, insbesondere durch häufiges bzw. wiederkehrendes Auftreten, zu patientenrelevanten Belastungen führen.</p>

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie im Dossier dargelegt, sind die Nebenwirkungen von Esketamin bekannt und weitgehend gekoppelt an die Plasmakonzentration von Esketamin sowie deren charakteristischen Verlauf im Anschluss an die intranasale Applikation. Daher treten sie fast ausnahmslos nur innerhalb eines in der Regel eng umrissenen Zeitfensters (maximale Ausprägung nach etwa 40 Minuten, Rückbildung innerhalb von ca. 1,5 Stunden) am Tag der Anwendung auf und nicht an den Tagen dazwischen. Die unter Esketamin häufiger auftretenden transienten Ereignisse, wie beispielsweise Somnolenz, Dissoziation und Sedierung, die zur SOC Erkrankungen des Nervensystems gehören, sind daher pharmakokinetisch bedingt (13, 14). Hierzu passt auch der signifikante Vorteil für Esketamin in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, bei den UE, die zum Therapieabbruch führen aus (Woche 8 (RR=0,20 [0,06; 0,69]; p=0,0103); Woche 32 (RR=0,17 [0,05; 0,56]; p=0,0039)). Das bedeutet, dass über den gesamten Studienzeitraum fast 6 Mal mehr Studienteilnehmer im Quetiapin-Arm als im Esketamin-Arm die Therapie aufgrund von UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems abbrechen (12).</p> <p>Bei beiden SOC sind die Abbruchraten sehr kongruent zu den Raten der nicht-transienten Ereignisse. Dies lässt den Schluss zu, dass die Gesamtraten, die maßgeblich durch transiente Ereignisse bestimmt sind, nur wenig aussagekräftig für die Belastung des Patienten durch diese UE sind. Unter Berücksichtigung der in der Pharmakokinetik</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.36, Tab. 11	<p>begründeten Transienz sind in dem vorliegenden Fall die Therapieabbrüche aussagekräftiger für die Beurteilung der Verträglichkeit als die Gesamtraten der UEs.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Statistisch signifikante Vorteile bei dem Endpunkt Gesamtrate – UE, die zum Therapieabbruch führen.</p> <p>Zitat IQWiG <i>f. potenziell informative Zensierung aufgrund unterschiedlicher Anteile an Studienabbrüchen und Studienabbruchgründen</i></p> <p>Anmerkung: In der Kategorie Sicherheit präsentiert Janssen im Dossier keine Ereigniszeitanalysen, sondern es werden – bei gleichen Beobachtungszeiten zwischen den Armen – die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels stratifizierter CMH-Methode berechnet. Somit trifft die vom IQWiG genannte Problematik einer potenziellen informativen Zensierung bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen nicht zu. Die präsentierten Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit sind valide und für die Bewertung heranzuziehen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Entfernung der Fußnote f in Tabelle 11 bei den Sicherheitsendpunkten.</p>	
	<p>3.3 Die Quality of Life in Depression Scale ist ein Instrument der Kategorie Lebensqualität</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG hat in Tabelle 12 auf Seite I.37 der Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Endpunkt Quality of Life in Depression Scale (QLDS) der allgemeinen depressiven Symptomatik unter der Kategorie Morbidität zugeordnet, entgegen der Einordnung des QLDS im Dossier als Instrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Janssen möchte darauf hinweisen, dass der G-BA in der Beratung im Jahr 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-195) die QLDS ebenfalls als einen Fragebogen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeordnet hat (9). In den Tragenden Gründen zur Vorgangsnummer 2021-03-01-D-659 (15) gab der G-BA folgenden Hinweis:</p> <p><i>„Derzeit wird innerhalb des G-BA diskutiert, ob die Zuordnung des QLDS zur Kategorie Morbidität oder zur Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sachgerecht ist. Da sich</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>aufgrund fehlender klinischer Relevanz des beobachteten Effektes keine Auswirkung auf die Bewertung des Zusatznutzens ergibt, wird in dieser Nutzenbewertung von einer endgültigen Zuordnung zu einer Endpunktkategorie abgesehen.“</i></p> <p>Da die QLDS die vom Patienten wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität misst und keiner Interpretation durch Dritte unterliegt, entspricht sie der Definition eines patient-related Outcomes (16). Die QLDS ist kein Maß für die Schwere der depressiven Symptome, sondern für die Auswirkung dieser Symptome bzw. der Therapie auf das Leben des Patienten (17). Sie unterscheidet sich damit deutlich von fremd- oder selbstbeurteilten Kernsymptomen der Depression (16, 17). Unter Berücksichtigung der Evidenzlage ist die QLDS zweifellos ein validiertes und geeignetes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und somit auch dieser Kategorie im Rahmen der Nutzenbewertung zuzuordnen (17-23).</p>	<p>Bei dem QLDS handelt es sich um ein validiertes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Depression.</p>
S. I.8, Z. 26 ff.	<p>3.4 Ergänzende Angaben zur Augmentations- und Kombinationstherapie und EKT</p> <p>Zitat IQWiG:</p> <p><i>Aus den vorgelegten Informationen ist nicht ersichtlich, ob bzw. wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Augmentations- (Lithium und Quetiapin) bzw. eine Kombinationstherapie</i></p>	<p>Die Ausführungen und ergänzenden Angaben des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.9, Z. 4 ff.	<p><i>(Mirtazapin, Trazodon und Mianserin) erhalten haben. Jedoch ist aufgrund des geringen Einsatzes dieser Therapien davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten eine Kombination aus 2 Antidepressiva neben einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard eine mögliche Therapieoption im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>112 Patienten (33,3 %) im Esketamin-Arm und 116 Patienten (34,1 %) im Quetiapin-Arm haben vorausgehend mindestens eine Augmentation und/oder Kombination während der aktuellen depressiven Episode erhalten. 90 Patienten (26,8 %) im Esketamin-Arm und 95 Patienten (27,9 %) im Quetiapin-Arm haben vorausgehend mindestens eine Kombination erhalten und 28 (8,3 %) Patienten im Esketamin-Arm und 33 Patienten (9,7 %) im Quetiapin-Arm mindestens eine Augmentation.</p> <p>Zitat IQWiG:</p> <p><i>Bei therapieresistenten depressiven Episoden spricht die NVL der EKT eine starke Empfehlung aus, insbesondere für Patientinnen und Patienten im höheren Alter oder mit psychotischen Störungen. In der Studie ESCAPE-TRD war aufgrund der Einschlusskriterien der Anteil</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>der Patientinnen und Patienten, für die eine EKT gemäß NVL besonders empfohlen wird, gering. Dennoch geht aus den Empfehlungen der NVL nicht hervor, dass eine EKT ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit einer psychotischen Störung und / oder im höheren Alter indiziert sei. So musste die Ärztin bzw. der Arzt beim Screening für die Studie ESCAPE-TRD im elektronischen Prüfbogen (eCRF) angeben, ob auch eine EKT für die Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, wenn sie nicht in die Studie eingeschlossen wären. Angaben dazu, für wie viele Patientinnen und Patienten der Studie ESCAPE-TRD dies der Fall war, liegen nicht vor. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten für einen Einschluss in die Studie ESCAPE-TRD keine depressiven Symptome haben, die zuvor nicht auf eine EKT angesprochen hatten, und eine EKT war Teil der Standardtherapie für Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen. Der pU legt jedoch keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten nach Abbruch der Therapie eine EKT im Rahmen einer Standardtherapie bekamen.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Auswertung der Frage zur EKT bei Screening gemäß eCRF, ob die Patienten für eine Behandlung mit einer EKT geeignet wären, wenn sie nicht in die klinische Studie eingeschlossen wären, zeigt, dass die Studienärzte die Eignung mit einem Anteil von 19,4 % der Studienteilnehmer als eher gering einstufen. Diese</p>	

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienteilnehmer waren gleich über die beiden Behandlungsarme verteilt (ESK: 18,8 % und Quetiapin: 20,0 %). Unklar ist zudem, wie viele dieser Patienten überhaupt der Durchführung einer EKT zugestimmt oder sie beispielsweise nach weiterführenden diesbezüglichen Abklärungen tatsächlich erhalten hätten. Während des Follow-ups wurde lediglich bei einer Studienteilnehmerin eine EKT durchgeführt.</p>	
S. I.39, Tab. 12	<p>3.5 Analysen zur funktionalen Remission gemäß SDS Zitat IQWiG <i>d. definiert als SDS-Gesamtscore ≤ 6, dabei jedes einzelne Item mindestens ≤ 2 Punkte</i></p> <p>Anmerkung: Janssen kann das Vorgehen des IQWiG in der Berechnung des Endpunktes funktionale Remission gemäß Sheehan Disability Scale (SDS) nachvollziehen. Die gewählte Operationalisierung basiert auf den Analysen aus dem Clinical Study Report (CSR) und der Definition gemäß Statistical Analysis Plan (SAP). Es bestehen jedoch Unterschiede in der Operationalisierung dieses Endpunktes zwischen dem SAP und dem Health Technology Assessment Statistical Analysis Plan for Germany (HTA-SAP). Im SAP ist der Endpunkt wie folgt operationalisiert: SDS-Gesamtscore ≤ 6, dabei jedes einzelne Item mindestens ≤ 2 Punkte.</p>	<p>Die Ausführungen und ergänzenden Angaben des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im HTA-SAP ist der Endpunkt wie folgt operationalisiert: SDS-Gesamtscore ≤ 6.</p> <p>Beide Definitionen sind in der Literatur zu finden. In einer Studie des Entwicklers dieser Skala wird nur das Kriterium "SDS-Gesamtscore ≤ 6" verwendet, ohne die Bedingung für die einzelnen Items (24).</p> <p>Janssen reicht daher vollständigshalber die stratifizierten Last observation carried forward (LOCF) Analysen mit der Operationalisierung SDS-Gesamtscore ≤ 6 nach. Die Analysen finden sich in Anhang C.</p> <p>Bei der Gegenüberstellung der im Dossier präsentierten Analysen, die mittels Non-Responder Imputation ausgewertet wurden, und den nachgereichten Analysen mittels LOCF zeigt sich, dass die Ergebnisse zu Woche 32 (RR=1,55 [1,22; 1,96]; $p < 0,0001$) auch in der LOCF Analyse weiterhin statistisch signifikant sind.</p>	
S. I.39, Tab. 12	<p>3.6 Analysen zu den Subskalen des SF-36v2</p> <p>Zitat IQWiG</p> <p><i>m. Zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Janssen hat die Ergebnisse der Subskalen des SF-36v2 also des psychischen Summenscores (MCS) und des körperlichen</p>	Die Ausführungen und ergänzenden Angaben des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Summenscores (PCS) im Dossier dargestellt. Daher interpretiert Janssen die Fußnote in Tabelle 12 der IQWiG Nutzenbewertung so, dass das IQWiG Daten zu den einzelnen Domänen der Subskalen der MCS und PCS sehen möchte. Folglich liefert Janssen die im HTA-SAP präspezifizierten Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analysen der einzelnen Domänen nach. Diese sind in Anhang D zu finden.</p>	
<p>S. I.43, Z. 7 u. 8</p>	<p>3.7 Keine fehlenden Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft Zitat IQWiG <i>Fehlende Informationen: Anwendung in der Schwangerschaft</i> Anmerkung: Janssen hat diese Informationen in Modul 3A im Kapitel 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bereitgestellt (siehe Seite 122-123) (25). Diese Angaben sind der Fachinformation von Esketamin entnommen (3). Vorgeschlagene Änderung: Entfernung der Anmerkung zu fehlenden Informationen bzgl. der Anwendung in der Schwangerschaft.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Esketamin (therapieresistente Major Depression). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). DOSSIERBEWERTUNG. Projekt: A23-18. Version: 1.0. Stand: 12.06.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1573. 2023* [abgerufen am: 04.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6457/2023-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Esketamin_D-930.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Esketamin (Neubewertung nach Fristablauf: Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2023* [abgerufen am: 04.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931/#nutzenbewertung>.
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung. Stand Dezember 2022. 2022.*
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI). Beschluss vom: 19. August 2021. 2021* [abgerufen am: 08.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4982/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI). 2021* [abgerufen am: 09.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_TrG.pdf.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0. 2022* [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3>.
7. GlaxoSmithKline GmbH & Co. K. G. *Fachinformation Quilonum® retard. Stand: Juli 2015. 2015.* www.fachinfo.de.
8. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Seroquel Prolong® Retardtabletten. Stand: März 2022. 2022.*
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Nutzen-V. Beratungsanforderung 2018-B-195. Esketaminhydrochlorid. 15. Januar 2019. 2019.*
10. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905-1917.*

11. Jaffe DH, Rive B, Denee TR. *The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study*. BMC psychiatry. 2019;19(1):247.
12. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Esketaminhydrochlorid (Spravato®). Modul 4 A. Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Stand: 14.03.2023*. 2023 [abgerufen am: 04.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6456/2023_03_14_Modul4A_Esketamin.pdf.
13. Fu D-J, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, 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)*. The Journal of clinical psychiatry. 2020;81(3).
14. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, 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)*. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2021;24(1):22-31.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Esketamin (Depression, akute Kurzzeitbehandlung, Kombinationstherapie). Vom 19. August 2021* 2021 [abgerufen am: 09.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7781/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin_D-659_TrG.pdf.
16. Department of Health US Food and Drug Administration (FDA). *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Guidance for Industry*. 2009 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.regulations.gov/document/FDA-2006-D-0362-0006>.
17. McKenna SP, Hunt SM. *A new measure of quality of life in depression: testing the reliability and construct validity of the QLDS*. Health Policy. 1992;22(3):321-330.
18. Hunt SM, McKenna SP. *The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression*. Health Policy. 1992;22(3):307-319.
19. Tuynman-Qua H, de Jonghe F, McKenna SP. *Quality of life in depression scale (QLDS). Development, reliability, validity, responsiveness and application*. Eur Psychiatry. 1997;12(4):199-202.
20. McKenna SP, Doward LC, Kohlmann T, Mercier C, Niero M, Paes M, et al. *International development of the Quality of Life in Depression Scale (QLDS)*. J Affect Disord. 2001;63(1-3):189-199.
21. Viola R, Lovas K, Szabo Z, Czenner Z, Meads DM, Soos G, et al. *Evaluation of the psychometric properties of the Hungarian quality of life in depression scale*. Eur Psychiatry. 2008;23(1):49-52.

22. Berle J, McKenna SP. *Quality of Life in Depression Scale (QLDS): adaptation and evaluation of the psychometric properties of the Norwegian version*. Nord J Psychiatry. 2004;58(6):439-446.
23. Cervera-Enguix S, Ramírez N, Giralá N, McKenna SP. *The development and validation of a Spanish version of the quality of life in depression scale (QLDS)*. Eur Psychiatry. 1999;14(7):392-398.
24. Florea I, Loft H, Danchenko N, Rive B, Brignone M, Merikle E, et al. *The effect of vortioxetine on overall patient functioning in patients with major depressive disorder*. Brain Behav. 2017;7(3):e00622.
25. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Esketaminhydrochlorid (Spravato®). Modul 3 A. Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Stand: 14.03.2023. 2023 [abgerufen am: 04.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6455/2023_03_14_Modul3A_Esketamin.pdf.*

Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von Janssen-Cilag GmbH

Datum	28.07.2023
Stellungnahme zu	Esketamin/ Spravato®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Nachgang zur mündlichen Anhörung am 24.07.2023 zum Wirkstoff Esketamin (D-930) bittet der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) darum, folgende Angaben nachzuliefern:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Angaben zu tatsächlichen Behandlungs- und tatsächlichen Beobachtungsdauern2. Spezifische Angaben dazu, wie viele Patienten mit welcher Ersetzungsstrategie ersetzt wurden <p>Im Folgenden reicht Janssen diese Informationen nach. Analysen zu Punkt 2 finden sich im Anhang am Ende dieses Dokuments.</p>	<p>Die Ausführungen und ergänzenden Angaben des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die im Dossier dargestellten Analysen beziehen sich ausschließlich auf die ITT-Population. Diese ITT-Population setzt sich zusammen aus:</p> <ul style="list-style-type: none">• Studienteilnehmern, die bis zum Studienende die Studienintervention erhalten haben sowie• Studienteilnehmern, die zwar im Studienverlauf die Studienintervention abgebrochen haben, aber weiter in der Studie (inkl. aller Erhebungen) verblieben sind sowie• imputierten Werten für Patienten, die die Studie abgebrochen haben (NRI) sowie• imputierten Werten für Patienten, für die im Studienverlauf einzelne Erhebungen fehlen (LOCF). <p>Im Folgenden werden die Beobachtungsdauern für diese in der ITT-Population eingeschlossenen Studienteilnehmer, sowie die Anzahl an fehlenden Werten zu den jeweils durchgeführten Imputationsmethoden dargestellt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Angaben zu tatsächlichen Behandlungs- und tatsächlichen Beobachtungsdauern</p> <p><i>Tabelle 1: Ergebnisse zur Beobachtungsdauer nach Behandlungsarm [Tage]</i></p> <table border="1" data-bbox="291 691 1496 879"> <thead> <tr> <th>Study treatment</th> <th>N Obs</th> <th>N</th> <th>Lower Quartile</th> <th>Median</th> <th>Upper Quartile</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Esketamine NS</td> <td>336</td> <td>336</td> <td>224,0</td> <td>230,0</td> <td>234,5</td> </tr> <tr> <td>Quetiapine XR</td> <td>340</td> <td>340</td> <td>179,0</td> <td>238,0</td> <td>240,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wie in Tabelle 1 dargestellt, beträgt die Beobachtungsdauer in der Studie (gleichbedeutend mit der Zeit unter Behandlung, entweder mit der Studienintervention oder – nach deren Abbruch – mit einer anderen Standardtherapie im Ermessen des behandelnden Arztes) in beiden Behandlungsarmen im Median mehr als 225 Tage. Das heißt in beiden Studienarmen liegt eine mediane Behandlungs- und Beobachtungsdauer bis zum Studienende von 32 Wochen (32 Wochen = 224 Tage + Safety Follow-Up) vor.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse zur Beobachtungsdauer pro Erhebungsinstrument nach Behandlungsarm [Tage]</p>		Study treatment	N Obs	N	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Esketamine NS	336	336	224,0	230,0	234,5	Quetiapine XR	340	340	179,0	238,0	240,0	Die Ausführungen des Stellungnehmers sowie die nachgereichten Daten werden zur Kenntnis genommen und entsprechend berücksichtigt (siehe auch Addendum A23-75 des IQWiG).
Study treatment	N Obs	N	Lower Quartile	Median	Upper Quartile															
Esketamine NS	336	336	224,0	230,0	234,5															
Quetiapine XR	340	340	179,0	238,0	240,0															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																				
<table border="1" data-bbox="293 539 1467 1184"> <thead> <tr> <th>TRTMNT</th> <th>N Obs</th> <th>Label</th> <th>N</th> <th>Lower Quartile</th> <th>Median</th> <th>Upper Quartile</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="9">Esketamine NS</td> <td rowspan="9">336</td> <td>Observation duration on MADRS</td> <td>336</td> <td>222.0</td> <td>225.0</td> <td>226.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on CGI-S</td> <td>336</td> <td>222.0</td> <td>225.0</td> <td>226.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on PHQ-9</td> <td>336</td> <td>222.0</td> <td>225.0</td> <td>226.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on SDS without imputation</td> <td>336</td> <td>141.0</td> <td>224.0</td> <td>225.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on SDS with imputation</td> <td>336</td> <td>221.5</td> <td>225.0</td> <td>226.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on EQ-5D-5L VAS</td> <td>336</td> <td>222.0</td> <td>225.0</td> <td>226.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on QLDS</td> <td>336</td> <td>222.0</td> <td>225.0</td> <td>226.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on SF-36 MCS</td> <td>336</td> <td>222.0</td> <td>225.0</td> <td>226.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on C-SSRS Max score</td> <td>336</td> <td>222.0</td> <td>225.0</td> <td>226.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="9">Quetiapine XR</td> <td rowspan="9">340</td> <td>Observation duration on MADRS</td> <td>340</td> <td>151.0</td> <td>225.0</td> <td>226.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on CGI-S</td> <td>340</td> <td>147.5</td> <td>225.0</td> <td>225.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on PHQ-9</td> <td>340</td> <td>158.5</td> <td>225.0</td> <td>226.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on SDS without imputation</td> <td>340</td> <td>36.0</td> <td>223.0</td> <td>225.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on SDS with imputation</td> <td>340</td> <td>144.5</td> <td>224.0</td> <td>225.0</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on EQ-5D-5L VAS</td> <td>340</td> <td>147.5</td> <td>225.0</td> <td>225.5</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on QLDS</td> <td>340</td> <td>147.5</td> <td>225.0</td> <td>225.5</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on SF-36 MCS</td> <td>340</td> <td>147.5</td> <td>225.0</td> <td>225.5</td> </tr> <tr> <td>Observation duration on C-SSRS Max score</td> <td>340</td> <td>147.5</td> <td>225.0</td> <td>225.0</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 1209 1518 1313">Tabelle 2 zeigt, dass für alle Erhebungsinstrumente, d. h. über alle Endpunkte hinweg, der Median in beiden Studienarmen immer dem Studienende (Woche 32) der Studie ESCAPE-TRD entspricht.</p>							TRTMNT	N Obs	Label	N	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Esketamine NS	336	Observation duration on MADRS	336	222.0	225.0	226.0	Observation duration on CGI-S	336	222.0	225.0	226.0	Observation duration on PHQ-9	336	222.0	225.0	226.0	Observation duration on SDS without imputation	336	141.0	224.0	225.0	Observation duration on SDS with imputation	336	221.5	225.0	226.0	Observation duration on EQ-5D-5L VAS	336	222.0	225.0	226.0	Observation duration on QLDS	336	222.0	225.0	226.0	Observation duration on SF-36 MCS	336	222.0	225.0	226.0	Observation duration on C-SSRS Max score	336	222.0	225.0	226.0	Quetiapine XR	340	Observation duration on MADRS	340	151.0	225.0	226.0	Observation duration on CGI-S	340	147.5	225.0	225.0	Observation duration on PHQ-9	340	158.5	225.0	226.0	Observation duration on SDS without imputation	340	36.0	223.0	225.0	Observation duration on SDS with imputation	340	144.5	224.0	225.0	Observation duration on EQ-5D-5L VAS	340	147.5	225.0	225.5	Observation duration on QLDS	340	147.5	225.0	225.5	Observation duration on SF-36 MCS	340	147.5	225.0	225.5	Observation duration on C-SSRS Max score	340	147.5	225.0	225.0
TRTMNT	N Obs	Label	N	Lower Quartile	Median	Upper Quartile																																																																																																					
Esketamine NS	336	Observation duration on MADRS	336	222.0	225.0	226.0																																																																																																					
		Observation duration on CGI-S	336	222.0	225.0	226.0																																																																																																					
		Observation duration on PHQ-9	336	222.0	225.0	226.0																																																																																																					
		Observation duration on SDS without imputation	336	141.0	224.0	225.0																																																																																																					
		Observation duration on SDS with imputation	336	221.5	225.0	226.0																																																																																																					
		Observation duration on EQ-5D-5L VAS	336	222.0	225.0	226.0																																																																																																					
		Observation duration on QLDS	336	222.0	225.0	226.0																																																																																																					
		Observation duration on SF-36 MCS	336	222.0	225.0	226.0																																																																																																					
		Observation duration on C-SSRS Max score	336	222.0	225.0	226.0																																																																																																					
Quetiapine XR	340	Observation duration on MADRS	340	151.0	225.0	226.0																																																																																																					
		Observation duration on CGI-S	340	147.5	225.0	225.0																																																																																																					
		Observation duration on PHQ-9	340	158.5	225.0	226.0																																																																																																					
		Observation duration on SDS without imputation	340	36.0	223.0	225.0																																																																																																					
		Observation duration on SDS with imputation	340	144.5	224.0	225.0																																																																																																					
		Observation duration on EQ-5D-5L VAS	340	147.5	225.0	225.5																																																																																																					
		Observation duration on QLDS	340	147.5	225.0	225.5																																																																																																					
		Observation duration on SF-36 MCS	340	147.5	225.0	225.5																																																																																																					
		Observation duration on C-SSRS Max score	340	147.5	225.0	225.0																																																																																																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anzumerken ist an dieser Stelle, wie bereits im Dossier dargestellt, dass der Endpunkt „Funktionale Remission gemäß SDS Gesamtscore“ hinsichtlich der verwendeten Imputationsmethode einen Sonderfall darstellt. Das Fehlen einer Antwort zu einem der drei Items aus den drei Lebensbereichen führt zum Fehlen des SDS Gesamtscores und der Fragebogen wird so insgesamt als „nicht erhalten“ gewertet. Dies ist beispielsweise häufig bei Studienteilnehmern, die arbeitslos sind, der Fall. Entsprechend wurde für die SDS eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt und im Dossier dargestellt („SDS with imputation“), in der bei exakt einer fehlenden Antwort der fehlende SDS Gesamtscore imputiert wird als die Summe der Scores aus den vorhandenen Antworten zu zwei Lebensbereichen, multipliziert mit 3 und dividiert durch 2 (gleichbedeutend mit einer Imputation als Mittelwert aus den 2 vorhanden Scores). Dennoch liegt die mediane Behandlungsdauer beim SDS (sowohl mit als auch ohne Imputation) auch zwischen 223 und 225 Tagen.</p>	
	<p>2. Spezifische Angaben dazu, wie viele Patienten mit welcher Ersetzungsstrategie ersetzt wurden</p> <p>Wie einleitend bereits erläutert, wurden für die im Dossier dargestellten binären Auswertungen die Imputationsmethoden NRI und LOCF angewendet. Im Dossier wurden die Imputationsmethoden in Kapitel 4.2.5.2.4 „Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik“ dargestellt. Hierzu möchte Janssen eine korrigierende Angabe machen: Fehlende Werte für Patienten, die die Studie abbrechen, werden in den binären Auswertungen mittels NRI imputiert. Dies entspricht dem Vorgehen, wie in 4.6.2.1 des HTA-SAPs erläutert. Dagegen werden fehlende Werte für Analysen über die Zeit bis zum</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers sowie die nachgereichten Daten werden zur Kenntnis genommen und entsprechend berücksichtigt (siehe auch Addendum A23-75 des IQWiG).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignis/Verbesserung/Verschlechterung abweichend von der Erläuterung der statistischen Methodik im Dossier nicht mittels NRI imputiert.</p> <p>Eine Ausnahme bei der Imputation bildet der Endpunkt „potenzielle suizidale Gedanken und Verhaltensweisen gemäß C-SSRS“, für den eine Observed Case Auswertung angewendet wurde und Patienten mit fehlenden Werten aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Daher wurde für diesen Endpunkt keine Imputation angewendet.</p> <p>Im Anhang sind die spezifischen Angaben zur Anzahl imputierter Werte sowie der jeweiligen Imputationsmethoden nach Erhebungsinstrument, Auswertungszeitpunkt und Studienarm dargestellt. In die binären Auswertungen fließen, wie dargestellt, die folgenden Werte ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N_Observed = Anzahl beobachteter Werte; keine Imputation • N_NRI_discontinuation = Werte für Studienabbrecher werden gemäß NRI als „ohne Ereignis“ imputiert. • N_LOCF = einzelne fehlende Werte werden mittels LOCF als „mit Ereignis“ oder „ohne Ereignis“ je nach vorangegangenem post-Baseline Wert imputiert. • N_NRI_no_data = einzelne fehlende Werte von Patienten, die weiterhin in der Studie sind, für die bisher aber kein post-Baseline Wert verfügbar ist, werden mittels NRI als „ohne Ereignis“ imputiert. <p>Die NRI-Imputation wird generell als eine konservative Imputationsmethode angesehen, da sie das Auftreten eines bestimmten Ereignisses systematisch unterschätzt. Da in der Studie ESCAPE-TRD mehr Patienten im Quetiapin-Arm die Studie abgebrochen haben als im</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Esketamin-Arm (siehe Tabellen im Anhang; 30 % vs. 17 %), werden entsprechend mehr fehlende Werte im Quetiapin-Arm mittels NRI imputiert als im Esketamin-Arm. Im Quetiapin-Arm haben fast doppelt so viele Studienteilnehmer die Studienintervention aufgrund von fehlender Wirksamkeit abgebrochen wie im Esketamin-Arm (siehe CSR Table 3; 15 % vs. 8,3 %). Die Anzahl an mittels NRI imputierten Werten je Studienarm und damit das Ausmaß an systematischer Unterschätzung korrespondiert mit den Unterschieden in den Therapieabbrüchen aufgrund fehlender Wirksamkeit. Demnach stellt die NRI-Imputation im vorliegenden Fall eine geeignete Schätzung für den Vergleich der beiden Studienarme dar.</p> <p>Die im Dossier dargestellten binären Auswertungen auf Basis der hier im Detail dargelegten (Imputations-)Methodik ergeben über alle Endpunkte hinweg deutlich signifikante Ergebnisse. Diese Ergebnisse sind konsistent zu den weiteren im Dossier dargestellten Analysen mit unterschiedlicher Berücksichtigung fehlender Werte (MMRM und Ereigniszeitanalysen). Folglich sind die im Dossier dargestellten Analysen und Ergebnisse, unabhängig von der angewendeten Ersetzungsstrategie, durchweg interpretierbar und zeigen konsistent den beträchtlichen Zusatznutzen von Esketamin.</p>	

Anhang:**Endpoint=EQ-5D-5L VAS improved by 10 Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)**

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	79	21	2	5	107
Esketamine NS	Yes	227	0	2	0	229
Quetiapine XR	No	100	44	8	3	155
Quetiapine XR	Yes	181	0	4	0	185

Endpoint=EQ-5D-5L VAS improved by 10 Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	60	56	2	4	122
Esketamine NS	Yes	211	0	3	0	214
Quetiapine XR	No	56	101	3	1	161
Quetiapine XR	Yes	174	0	5	0	179

Endpoint=EQ-5D-5L VAS improved by 15 Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	124	21	3	5	153
Esketamine NS	Yes	182	0	1	0	183
Quetiapine XR	No	137	44	11	3	195
Quetiapine XR	Yes	144	0	1	0	145

Endpoint=EQ-5D-5L VAS improved by 15 Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	78	56	3	4	141
Esketamine NS	Yes	193	0	2	0	195
Quetiapine XR	No	76	101	4	1	182
Quetiapine XR	Yes	154	0	4	0	158

Endpoint=EQ-5D-5L VAS improved by 7 Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	78	21	2	5	106
Esketamine NS	Yes	228	0	2	0	230
Quetiapine XR	No	97	44	8	3	152
Quetiapine XR	Yes	184	0	4	0	188

Endpoint=EQ-5D-5L VAS improved by 7 Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	59	56	2	4	121
Esketamine NS	Yes	212	0	3	0	215
Quetiapine XR	No	55	101	3	1	160
Quetiapine XR	Yes	175	0	5	0	180

Endpoint=Functional remission (SDS<=6) Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	210	22	18	42	292
Esketamine NS	Yes	43	0	1	0	44
Quetiapine XR	No	200	45	19	45	309
Quetiapine XR	Yes	30	0	1	0	31

Endpoint=Functional remission (SDS<=6) Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	112	58	32	25	227

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	Yes	99	0	10	0	109
Quetiapine XR	No	127	102	24	28	281
Quetiapine XR	Yes	55	0	4	0	59

Endpoint=Functional remission (SDS<=6) with imputation Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	249	21	6	8	284
Esketamine NS	Yes	52	0	0	0	52
Quetiapine XR	No	236	44	12	5	297
Quetiapine XR	Yes	43	0	0	0	43

Endpoint=Functional remission (SDS<=6) with imputation Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	147	56	8	4	215
Esketamine NS	Yes	118	0	3	0	121
Quetiapine XR	No	155	101	10	2	268
Quetiapine XR	Yes	70	0	2	0	72

Endpoint=PHQ-9 improved by 5 Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	79	21	2	3	105
Esketamine NS	Yes	229	0	2	0	231
Quetiapine XR	No	81	45	10	6	142
Quetiapine XR	Yes	194	0	4	0	198

Endpoint=PHQ-9 improved by 5 Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	41	58	2	3	104
Esketamine NS	Yes	228	0	4	0	232
Quetiapine XR	No	41	101	3	3	148
Quetiapine XR	Yes	190	0	2	0	192

Endpoint=QLDS improved by 6 Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	86	21	4	4	115
Esketamine NS	Yes	219	0	2	0	221
Quetiapine XR	No	111	44	9	6	170

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Quetiapine XR	Yes	167	0	3	0	170

Endpoint=QLDS improved by 6 Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	47	56	1	3	107
Esketamine NS	Yes	224	0	5	0	229
Quetiapine XR	No	54	101	6	4	165
Quetiapine XR	Yes	173	0	2	0	175

Endpoint=QLDS improved by 8 Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	104	21	5	4	134
Esketamine NS	Yes	201	0	1	0	202
Quetiapine XR	No	134	44	9	6	193
Quetiapine XR	Yes	144	0	3	0	147

Endpoint=QLDS improved by 8 Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	60	56	1	3	120
Esketamine NS	Yes	211	0	5	0	216
Quetiapine XR	No	69	101	6	4	180
Quetiapine XR	Yes	158	0	2	0	160

Endpoint=Remission (CGI-S<=2) Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	256	20	4	0	280
Esketamine NS	Yes	56	0	0	0	56
Quetiapine XR	No	254	43	4	1	302
Quetiapine XR	Yes	38	0	0	0	38

Endpoint=Remission (CGI-S<=2) Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	128	56	3	1	188
Esketamine NS	Yes	146	0	2	0	148
Quetiapine XR	No	138	101	9	0	248
Quetiapine XR	Yes	92	0	0	0	92

Endpoint=Remission (MADRS<=10) Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	220	20	3	0	243
Esketamine NS	Yes	92	0	1	0	93
Quetiapine XR	No	227	44	7	1	279
Quetiapine XR	Yes	61	0	0	0	61

Endpoint=Remission (MADRS<=10) Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	101	58	3	0	162
Esketamine NS	Yes	171	0	3	0	174
Quetiapine XR	No	112	101	4	0	217
Quetiapine XR	Yes	122	0	1	0	123

Endpoint=Remission (MADRS<=12) Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	181	20	3	0	204
Esketamine NS	Yes	131	0	1	0	132
Quetiapine XR	No	207	44	7	1	259
Quetiapine XR	Yes	81	0	0	0	81

Endpoint=Remission (MADRS<=12) Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	71	58	3	0	132
Esketamine NS	Yes	201	0	3	0	204
Quetiapine XR	No	83	101	3	0	187
Quetiapine XR	Yes	151	0	2	0	153

Endpoint=Remission (PHQ-9<=9) Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	130	21	3	2	156
Esketamine NS	Yes	179	0	1	0	180
Quetiapine XR	No	146	45	11	2	204
Quetiapine XR	Yes	133	0	3	0	136

Endpoint=Remission (PHQ-9<=9) Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	64	58	4	1	127
Esketamine NS	Yes	207	0	2	0	209
Quetiapine XR	No	63	101	4	0	168
Quetiapine XR	Yes	171	0	1	0	172

Endpoint=Response (CGI-S improved by >=2 or CGI-S<=3) Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	91	20	4	0	115
Esketamine NS	Yes	221	0	0	0	221
Quetiapine XR	No	133	43	4	1	181
Quetiapine XR	Yes	159	0	0	0	159

Endpoint=Response (CGI-S improved by >=2 or CGI-S<=3) Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	26	56	3	1	86
Esketamine NS	Yes	248	0	2	0	250
Quetiapine XR	No	44	101	6	0	151
Quetiapine XR	Yes	186	0	3	0	189

Endpoint=Response (MADRS improved by >=50% or MADRS<=10) Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	133	20	3	0	156
Esketamine NS	Yes	179	0	1	0	180
Quetiapine XR	No	157	44	7	1	209
Quetiapine XR	Yes	131	0	0	0	131

Endpoint=Response (MADRS improved by >=50% or MADRS<=10) Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	42	58	2	0	102
Esketamine NS	Yes	230	0	4	0	234
Quetiapine XR	No	55	101	3	0	159
Quetiapine XR	Yes	179	0	2	0	181

Endpoint=Response (MADRS improved by >=50% or MADRS<=12) Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	131	20	3	0	154

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	Yes	181	0	1	0	182
Quetiapine XR	No	156	44	7	1	208
Quetiapine XR	Yes	132	0	0	0	132

Endpoint=Response (MADRS improved by $\geq 50\%$ or MADRS ≤ 12) Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	41	58	2	0	101
Esketamine NS	Yes	231	0	4	0	235
Quetiapine XR	No	54	101	3	0	158
Quetiapine XR	Yes	180	0	2	0	182

Endpoint=Response (PHQ-9 improved by $\geq 50\%$ or PHQ-9 ≤ 9) Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	114	21	3	3	141
Esketamine NS	Yes	194	0	1	0	195
Quetiapine XR	No	137	45	11	7	200
Quetiapine XR	Yes	137	0	3	0	140

Endpoint=Response (PHQ-9 improved by $\geq 50\%$ or PHQ-9 ≤ 9) Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	58	58	4	3	123
Esketamine NS	Yes	211	0	2	0	213
Quetiapine XR	No	55	101	3	4	163
Quetiapine XR	Yes	175	0	2	0	177

Endpoint=SDS (with imputation) improved by 5 Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	95	21	3	12	131
Esketamine NS	Yes	202	0	3	0	205
Quetiapine XR	No	112	44	11	9	176
Quetiapine XR	Yes	164	0	0	0	164

Endpoint=SDS (with imputation) improved by 5 Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	51	56	3	7	117
Esketamine NS	Yes	212	0	7	0	219
Quetiapine XR	No	53	101	2	7	163

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Quetiapine XR	Yes	168	0	9	0	177

Endpoint=SDS improved by 5 Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	79	22	10	46	157
Esketamine NS	Yes	170	0	9	0	179
Quetiapine XR	No	97	45	12	47	201
Quetiapine XR	Yes	131	0	8	0	139

Endpoint=SDS improved by 5 Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	39	58	12	28	137
Esketamine NS	Yes	170	0	29	0	199
Quetiapine XR	No	46	102	11	32	191
Quetiapine XR	Yes	133	0	16	0	149

Endpoint=SF-36 MCS improved by 9.6 Visit=Week 08 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	91	21	1	43	156
Esketamine NS	Yes	178	0	2	0	180
Quetiapine XR	No	107	45	9	41	202
Quetiapine XR	Yes	137	0	1	0	138

Endpoint=SF-36 MCS improved by 9.6 Visit=Week 32 Analysis=NRI (with FU)

Treatment	Outcome	N_Observed	N_NRI_discontinuation	N_LOCF	N_NRI_no_data	N_total
Esketamine NS	No	56	57	2	26	141
Esketamine NS	Yes	192	0	3	0	195
Quetiapine XR	No	53	102	3	32	190
Quetiapine XR	Yes	147	0	3	0	150

Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH zur Benennung von Kombinationspartnern

Datum	06.07.2023
Stellungnahme zu	Esketamin/ Spravato®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat im Rahmen des Verfahrens zur Erhebung eines Kombinationsabschlages nach § 130e Abs. 1 SGB V einen Entwurf für die Benennung von Kombinationen von Esketamin (Spravato®) nach § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V vorgelegt. Ausweislich des Entwurfs beabsichtigt der G-BA, das Arzneimittel Vortioxetin (Brintellix®) als Kombinationspräparat zu Esketamin (Spravato®) für die Indikation „Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben“ zu benennen (1).</p> <p>Nach § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V kann der G-BA nur solche Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen als Kombinationspartner benennen, <i>„die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel“</i> (= vorliegend Esketamin) für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können. Diese Voraussetzung liegt in Bezug auf Vortioxetin (Brintellix®) nicht vor:</p> <p>(1) Esketamin (Spravato®) ist in der vom G-BA genannten Indikation <i>„in Kombination mit einem SSRI oder SNRI“</i> zugelassen (2). Vortioxetin (Brintellix®) ist weder ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) noch ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI).</p>	<p>Für Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, wird kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen benannt, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(a) Dies ergibt sich bereits aus der Zulassung von Vortioxetin (Brintellix®) und den diesbezüglichen Angaben zum Wirkmechanismus in der Fachinformation. Danach weist der Wirkstoff eine multimodale Aktivität mit einer zusätzlichen Modulation verschiedener Serotonin(5-HT)-Rezeptoren auf (3). Die Wirkung von Vortioxetin (Brintellix®) bezieht sich damit nicht auf eine bloße selektive Blockade von Serotonin-Transportern und es handelt sich daher um keinen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Zudem kann Vortioxetin (Brintellix®) mangels Blockade der Wiederaufnahme von Noradrenalin auch nicht der Substanzklasse der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) zugeordnet werden.</p> <p>(b) Auch der G-BA selbst hat in seinem Beschluss vom 19.08.2021 zu Esketamin (Spravato®) festgestellt, dass Vortioxetin (Brintellix®) nicht der Gruppe der SSRI oder der SNRI angehört. In den Tragenden Gründen zur Begründung der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ordnet er die einzelnen Antidepressiva den jeweiligen Substanzklassen zu und stuft dabei Vortioxetin (Brintellix®) weder als SSRI noch als SNRI ein (4).</p> <p>Vortioxetin (Brintellix®) kann daher nicht „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ mit Esketamin (Spravato®) kombiniert werden und somit auch nicht als Kombinationspartner von Esketamin (Spravato®) nach § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V benannt werden.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(2) Soweit der G-BA in seinem Entwurf für die Benennung von Kombinationen von Esketamin (Spravato®) darauf abstellt, dass sich die Anwendungsgebiete von Vortioxetin (Brintellix®) und Esketamin (Spravato®) zumindest in Teilen überschneiden, kann dies allein die Benennung von Vortioxetin (Brintellix®) als Kombinationspartner von Esketamin (Spravato®) i.S.d. § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V nicht begründen. Denn für die Benennung ist zusätzlich auch darauf abzustellen, ob „aufgrund der <i>arzneimittelrechtlichen Zulassung</i>“ eine Kombination von Esketamin (Spravato®) mit Vortioxetin (Brintellix®) möglich ist. Dies ist aber – wie oben unter Ziff. 1 ausgeführt – gerade nicht der Fall und die Benennung von Vortioxetin (Brintellix®) durch den G-BA würde damit nicht den gesetzlichen Vorgaben entsprechen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Vorgangsnummer 2023-03-15-D-930. Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels: Esketamin. Zu bewertendes Anwendungsgebiet: 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. Datum der Veröffentlichung: 15. Juni 2023. 2023 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6458/2023-03-15_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Esketamin_D-930.pdf.*
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung. Stand: Dezember 2022. 2022.*
3. European Medicines Agency (EMA). *Brintellix: EPAR - product information. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Last updated: 27/09/2021. 2021 [abgerufen am: 05.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brintellix-epar-product-information_de.pdf.*
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI). 2021 [abgerufen am: 09.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_TrG.pdf.*

5.2 Stellungnahme des kbo-Klinikums

Datum	<< 29.06.2023 >>
Stellungnahme zu	<< Esketamin >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. P. Zwanzger, kbo-Inn-Salzach-Klinikum >> << Prof. Dr. M. Landgrebe, kbo- Lech-Mangfall -Klinikum >> << PD Dr. S. Seemüller, kbo-Inn-Lech-Mangfall-Klinikum >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. P. Zwanzger, Prof. Dr. M. Landgrebe, PD Dr. S. Seemüller: kbo-Klinikum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Hintergrund:</i> Im Rahmen der Bewertung von Esketamin im Hinblick auf einen möglichen Zusatznutzen bei therapieresistenter Depression stellt nach Ansicht des G-BA Quetiapin nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) dar. Vielmehr müsse diesbezüglich das gesamte Spektrum möglicher alternativer Strategien neben Esketamin berücksichtigt werden. Unter diesen Therapieverfahren seien neben Quetiapin eine Lithium-Augmentation, eine Kombinationsbehandlung, der Wechsel des Antidepressivums auf ein Präparat einer anderen Wirkstoffklasse sowie die Elektrokonvulsionstherapie einzubeziehen. Eine Single-Comparator-Studie sei nicht angemessen.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI 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, wird vom GBA eine Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard (jeweils als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie) oder Kombination zweier Antidepressiva bestimmt.</p>
<p><i>Einschätzung:</i> Im Rahmen unserer langjährigen Tätigkeit in der chefärztlichen Leitung bayerischer Versorgungskliniken mit zusammengefasst über 1100 Therapieplätzen und Schwerpunkt auf affektive Störungen möchten wir die Stellungnahme des GBA im Hinblick auf die vorgelegte Studie kommentieren. Allein in der stationären Behandlung sehen wir an unseren Kliniken über 2000 depressive Patienten im Jahr, von denen ca. 25 % einen therapieresistenten Verlauf aufweisen. Daher sind wir in unseren Kliniken mit der Frage der Therapieentscheidung bei Therapieresistenz im Hinblick auf eine alternative antidepressive Therapiestrategie regelmäßig konfrontiert.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. P. Zwanzger, Prof. Dr. M. Landgrebe, PD Dr. S. Seemüller: kbo-Klinikum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorgeschlagene Strategie einer Basket-Studie ist aus unserer Sicht aus medizinisch fachlich-psychiatrischer Sicht verfehlt. Dabei wird nämlich unterstellt, dass es sich bei den insgesamt 5 Einzelstrategien (Quetiapin/Wechsel des Antidepressivums/Kombinationstherapie/Lithium-Augmentation/EKT) um <i>gleichwertige</i> Interventionen handelt, die genau in diesem Stadium der Therapieentscheidung unabhängig von Erkrankungsstadium, Schweregrad, Indikation, Nebenwirkung, Patientenpräferenz und Verfügbarkeit anwendbar wären. Vielmehr verhält es sich so, dass die Indikationsstellung in der klinischen Praxis ganz unterschiedlich ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. P. Zwanzger, Prof. Dr. M. Landgrebe, PD Dr. S. Seemüller: kbo-Klinikum

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quetiapin: Hierbei handelt es sich um die mit Abstand häufigste Interventionsstrategie, die den logisch nächsten Schritt im Rahmen des Therapieresistenz-Algorithmus darstellt. Es handelt sich um die Therapieform, die im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit die breiteste Akzeptanz findet. Alle anderen Alternativen sind dabei entweder bereits durchlaufen oder als nachrangige Eskalationsschritte zu betrachten. Dies zeigt sich auch seit Jahren in den an den Stichtagen in allen bayerischen Versorgungskliniken erhobene BIDAQ-Daten, wo Quetiapin regelmäßig das am häufigsten verschriebene Medikament in der Indikation Depression ist. • Wechsel des Antidepressivums: Ein Wechsel des Antidepressivums ist bei dieser Patientengruppe in diesem Stadium in der Regel erfolgt und kommt daher als therapeutische Option nicht in Frage. Zudem wird auch in der aktuellen S3-Leitlinie ein zweiter Wechsel eine 	<p>Als evidenzbasierte Therapieoptionen einer Eskalation nach Nichtansprechen auf eine antidepressive Monotherapie werden in der aktuellen NVL neben der Kombination mit Psychotherapie folgende Optionen genannt: eine Augmentation mit Lithium bzw. einem Antipsychotikum der zweiten Generation (in Deutschland ist nur Quetiapin retard zur Augmentation zugelassen) zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie, die Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse. Nach mehrfachem Nichtansprechen kommt gemäß der NVL zusätzlich eine EKT infrage.</p> <p>Das grundsätzliche Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Psychotherapie bei der therapieresistenten Depression wird durch Evidenz aus Metaanalysen und klinischen Leitlinien durchgehend unterstützt. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer klinischen Studie angeboten werden. Die Art und der Umfang der psychotherapeutischen Maßnahmen sind zu dokumentieren.</p> <p>Unter den pharmakotherapeutischen Optionen weisen die Augmentation der bestehenden antidepressiven Therapie mit</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Antidepressivums nicht mehr empfohlen und als „unethisch“ eingestuft.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie: Aus klinisch-pharmakologischer Sicht sind die Optionen aus einer psychopharmakologisch sinnvollen Kombination begrenzt. Zu den wenigen nachweislich effektiven und neurobiologisch sinnvollen Kombinationen gehört im Wesentlichen die Kombination des noradrenergen und spezifisch serotonergen (NaSSa) Antidepressivums Mirtazapin mit dem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) Venlafaxin. • Lithium-Augmentation: Aufgrund der bei Patienten mit TRD hoch prävalenten Kontraindikationen wie Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen oder einige Hauterkrankungen (Psoriasis, Akne) besteht von vornherein nur eine sehr begrenzte Anwendbarkeit bei dieser Klientel. Die zudem mit Nebenwirkungen verbundene und im ambulanten Rahmen mit nicht unerheblichen Organisationsaufwand verknüpfte Augmentations-Strategie ist daher im Vergleich zur Augmentation mit Quetiapin, für das mittlerweile überdies die bessere Evidenz besteht, als nachrangig zu betrachten 	<p>Lithium bzw. mit Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Empfehlungsgrad auf. Für letztere Option kommt gemäß der NVL eine Kombination von SSRI, SNRI oder Tri- bzw. Tetrazyklika (TZA) mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon infrage.</p> <p>Auch der Wechsel der antidepressiven Monotherapie (Switch) wird in der NVL genannt. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen, der zugrundeliegenden Evidenz sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften ist diese Option jedoch als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Kombinationen anzusehen. Zudem wird maximal ein einmaliger Switch mit Wechsel der Wirkstoffklasse empfohlen. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch insbesondere im vorliegenden Anwendungsgebiet nach mindestens zweimaligem Nichtansprechen auf Antidepressiva nicht sachgerecht. Daher wird der Wechsel des Antidepressivums nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Es liegt ebenfalls Evidenz für die Wirksamkeit der EKT im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression vor. Gemäß der NVL soll die EKT als Option bei therapieresistenter Depression, insbesondere im höheren Lebensalter oder bei psychotischer Symptomatik, angeboten werden.</p> <p>Auch wenn für einen Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet die EKT eine relevante Therapieoption darstellt,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und daher in diesem Stadium nicht der folgerichtige nächste Algorithmus-Schritt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elektrokonvulsionstherapie (EKT): Die Elektrokonvulsionstherapie gehört nachweislich zu den wirksamsten Verfahren bei Therapieresistenz, ist jedoch mit einem massiven medizinischen und organisatorischen Aufwand verbunden und kommt nur bei einem Teil der Patienten mit Therapieresistenz in Betracht. Es handelt sich eindeutig um einen nachrangig zu betrachtenden Algorithmus Schritt für Patienten mit langdauernden und sehr schweren, ggf. suprathesieresistenten Verläufen. Auch ist die Akzeptanz der Elektrokonvulsionstherapie im klinischen Alltag von Seiten der Patienten und deren Angehörigen begrenzt. Im Hinblick auf die Indikationsstellung sei angemerkt, dass die besondere Indikation „psychotische Depression“, welche besondere Responderaten bei EKT zeigt und daher primäre Indikation ist in oben genannter Studie unter Ausschlusskriterien firmiert. Hinzu kommt aus praktischer Sicht, dass EKT-Therapieplätze begrenzt sind und viele Kliniken auch weiterhin keine EKT- 	<p>ist diese Option auf Basis der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität sowie unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen.</p> <p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. P. Zwanzger, Prof. Dr. M. Landgrebe, PD Dr. S. Seemüller: kbo-Klinikum

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieplätze anbieten können. Wartezeiten auf einen Platz betragen in der Regel mehrere Monate, was im Falle einer schweren Depression mit erheblichem Leid für die Patienten bishin zum Suizidrisiko verbunden ist. Esketamin stellt in dieser Situation eine sofort verfügbare und jederzeit einsetzbare Behandlungsoption dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zusammengefasst ist aus unserer Sicht die Stellungnahme des GBA zu vorgelegter Single-Comparator-Studie nicht angemessen. Vielmehr wird übersehen, dass für Patienten mit therapieresistenter Depression in dem beschriebenen Anwendungsgebiet eine Therapie mit Quetiapin sinnvoll ist. Dies bildet sich auch im Entscheidungsalgorithmus in der klinischen Praxis in der stationären Versorgung therapieresistent depressiver Patienten ab. Wir möchten daher anregen, die Entscheidung der Empfehlung der genannten Basket-Studie zu überdenken und für diese Fragestellung die vorgelegte Single-Comparator-Studie zuzulassen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. P. Zwanzger, Prof. Dr. M. Landgrebe, PD Dr. S. Seemüller: kbo-Klinikum

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0. 2022. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). DOI: 10.6101/AZQ/000493. www.leitlinien.de/depression. Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html

5.3 Stellungnahme der Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Datum	03.Juli.2023
Stellungnahme zu	Esketamin intranasal / Spravato (Therapieresistente Major Depression)
Stellungnahme von	Prof. Dr. Andreas Reif

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieresistente Depressionen bzw. schwer zu behandelnde Depressionen machen einen erheblichen Teil der an Depressionen leidenden Patienten aus. Je nach Studie sprechen nur 30% bis 50% aller Patienten auf ein medikamentöses Erstlinienverfahren an, ca. 30% der Patienten sprechen auch auf mehrere adäquate Therapien nicht ausreichend an (umfangreiche Zusammenfassung der Literatur vgl. NVL „Unipolare Depression, Kapitel 7), was dann als „Therapieresistente Depression“ (TRD) bezeichnet wird.</p> <p>Es existiert eine ausgesprochene Heterogenität der Definition der TRD und damit auch der Therapiestudien zu TRD, was Vergleiche zwischen einzelnen Studien und daraus abgeleitete Therapieempfehlungen erschwert. In der aktuellen NVL S3-Leitlinie Depression werden mehrere Maßnahmen bei Nichtansprechen empfohlen, wobei zunächst Maßnahmen bei Nichtansprechen auf die Erstlinientherapie genannt werden, und kein expliziter Entscheidungsalgorithmus bei TRD. Vielmehr werden zum einen die Kombination mit Psychotherapie, als auch hinzukommend mehrere Alternativen (antidepressive Kombinationstherapie von SSRI/SNRI/TCA einerseits und Mirtazapin, Mianserin und Trazodon andererseits, Augmentation mit Lithium; Augmentation mit Antipsychotika der zweiten Generation [Quetiapin, Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin]; rTMS; EKT; sowie mit niedrigerem Empfehlungsgrad ein einmaliger Wechsel des Antidepressivums auf eine andere Wirkstoff-Klasse) genannt, die sequentiell durchgeführt werden können. Außer der Augmentation mit Quetiapin retard und Lithium ist derzeit explizit kein Medikament in der Indikation TRD zugelassen. Daher sind neue pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmaßnahmen, die zu einer größeren Remissionsrate bei TRD</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führen, dringend wünschenswert und ein „<i>unmet medical need</i>“. Behandlungsformen mit einem neuen, bisher nicht verfügbaren Wirkmechanismus, wie es bspw. bei Esketamin der Fall ist, stellen eine große Bereicherung des Behandlungsspektrums dar.</p> <p>Die DGPPN weist seit Jahren auf die Notwendigkeit hin, den Ansprüchen des AMNOG Rechnung zu tragen und Vergleichsstudien gegen in der jeweiligen Indikation etablierte und in den Leitlinien der AWMF empfohlene Therapien durchzuführen. Erfreulicherweise führte der pharmazeutische Unternehmer hier eine Studie gegen eine der vom G-BA aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien, Quetiapin retard, über einen vergleichsweise langen Zeitraum durch (insgesamt 32 Wochen).</p>	
<p>Es ist unverständlich, dass in der schriftlichen Beratung zu den Themenbereichen „Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis“ keine psychiatrisch-fachärztliche Expertise einbezogen wurde.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16	<p>Anmerkung: in der Tabelle ist mit Hochstellung „c“ nach dem Satz „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von“ verknüpft: „Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend“. Diese Schlussfolgerung kann nicht auf der Basis der NVL Unipolare Depression getroffen werden.</p> <p>Aktuell empfiehlt die NVL Unipolare Depression von den genannten Strategien die Augmentation mit den Zweitgenerations-Antipsychotika (SGA) Quetiapin (zugelassen), Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon (jeweils off-label), die Augmentation mit Lithium sowie die Kombination von SSRI, SNRI oder TZA einerseits mit Mianserin oder Mirtazapin oder Trazodon andererseits (Empfehlungen 7-6, 7-7, 7-11) mit „sollte“. Ein einmaliger Wechsel auf ein Antidepressivum mit anderem Wirkmechanismus wird mit dem Empfehlungsgrad „kann“ versehen (Empfehlung 7-12), wie auch die Kombination mit Esketamin (Empfehlung 7-24). Die Durchführung einer EKT wird mit dem Empfehlungsgrad „soll“ versehen, aus dem Hintergrundtext wird erkennbar, dass eine Anwendung in dritter oder vierter Therapielinie angestrebt wird („Die Leitliniengruppe verzichtet darauf, die vor einer EKT notwendige Zahl und Art der Therapieversuche genauer zu</p>	<p>Als evidenzbasierte Therapieoptionen einer Eskalation nach Nichtansprechen auf eine antidepressive Monotherapie werden in der aktuellen NVL neben der Kombination mit Psychotherapie folgende Optionen genannt: eine Augmentation mit Lithium bzw. einem Antipsychotikum der zweiten Generation (in Deutschland ist nur Quetiapin retard zur Augmentation zugelassen) zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie, die Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse. Nach mehrfachem Nichtansprechen kommt gemäß der NVL zusätzlich eine EKT infrage.</p> <p>Das grundsätzliche Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Psychotherapie bei der therapieresistenten Depression wird durch Evidenz aus Metaanalysen und klinischen Leitlinien durchgehend</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.“, S. 148, NVL Depression).</p> <p>Zusammenfassend also werden die Therapiemöglichkeiten Augmentation mit SGA (zugelassen nur Quetiapin retard), Lithium und antidepressive Kombinationstherapie empfohlen, mit Abstrichen Wechsel des Antidepressivums bzw. EKT.</p> <p>Eine differentielle Therapieempfehlung zwischen diesen Optionen gibt die NVL nicht, da es letztlich keine direkten Komparator-Studien gibt; in der bislang größten Studie zu diesem Thema, der STAR*D-Studie (Rush et al., 2006 Am J Psychiat) wurde weder Augmentation mit SGA noch EKT untersucht, eine Kombinationstherapie SNRI+Mirtazapin nur im vierten Therapieschritt bei n=51 Patienten, eine Augmentationstherapie mit Lithium bei n=69 Patienten im dritten Therapieschritt. Entsprechend schlussfolgern die NVL-Autoren „Ab der zweiten oder spätestens dritten Therapiestufe existiert jedoch keine spezifische Evidenz mehr, da in den Studien Patient*innen mit einer ganz unterschiedlichen Art und Anzahl von Vorbehandlungen eingeschlossen wurden.“ (S.127, NVL Unipolare Depression). Die für die angefragte Indikation in Frage kommende Population ist genau jene ab dem zweiten Therapieschritt. Insofern</p>	<p>unterstützt. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer klinischen Studie angeboten werden. Die Art und der Umfang der psychotherapeutischen Maßnahmen sind zu dokumentieren.</p> <p>Unter den pharmakotherapeutischen Optionen weisen die Augmentation der bestehenden antidepressiven Therapie mit Lithium bzw. mit Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Empfehlungsgrad auf. Für letztere Option kommt gemäß der NVL eine Kombination von SSRI, SNRI oder Tri- bzw. Tetracyklica (TZA) mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon infrage.</p> <p>Auch der Wechsel der antidepressiven Monotherapie (Switch) wird in der NVL genannt. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen, der zugrundeliegenden Evidenz sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften ist diese Option jedoch als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Kombinationen anzusehen. Zudem wird maximal ein einmaliger Switch mit Wechsel der Wirkstoffklasse empfohlen. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch insbesondere im vorliegenden Anwendungsgebiet nach mindestens zweimaligem Nichtansprechen auf Antidepressiva nicht sachgerecht. Daher wird der Wechsel des Antidepressivums nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist wahrscheinlich die Aussage „nach ärztlicher Maßgabe“ des Dossiers zu interpretieren, die sich allerdings nicht der Leitlinie entnehmen läßt; gemeint ist wohl, dass die Wahl der Strategie von den Präferenzen und Einschätzungen des Arztes abhängt (im Gegensatz dazu allerdings empfiehlt die NVL eine partizipative Entscheidungsfindung!). Dies wird bei mehreren, nach Evidenzlage gleichermaßen wirksamen Therapien immer so sein – auf Basis von Präferenzen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen wird die Auswahl erfolgen und nicht „zufällig“.</p> <p>In diesem Szenario ist zu prüfen, ob die Aussage „Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann“ korrekt ist. Dies ist zu verneinen. Quetiapin retard kommt bei dem weit überwiegenden Teil der Patienten als geeignete Therapie in Frage, es existieren keine absoluten Kontraindikation, sondern lediglich einige wenige relative KI (schwere Leber- und Nierenerkrankungen, die auch KI bei den anderen Strategien eine relative KI wären). Dies lässt sich auch aus der klinischen Praxis bestätigen, in der Quetiapin retard bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten in Frage kommt und als geeignete Therapie bestimmt werden kann. Dementsprechend ist es in der Indikation TRD das dritthäufigst verwendete Medikament (Heerlein et al., 2022), mit weitem Abstand vor anderen SGA und Lithium. Lithium hingegen hat zahlreiche Kontraindikationen und Nebenwirkungen,</p>	<p>Es liegt ebenfalls Evidenz für die Wirksamkeit der EKT im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression vor. Gemäß der NVL soll die EKT als Option bei therapieresistenter Depression, insbesondere im höheren Lebensalter oder bei psychotischer Symptomatik, angeboten werden.</p> <p>Auch wenn für einen Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet die EKT eine relevante Therapieoption darstellt, ist diese Option auf Basis der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität sowie unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen.</p> <p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weshalb es bspw. in der S3-Leitlinie „Bipolare Störungen“ in der Indikation „akute Manie“ (hier beste Evidenz für die Effektivität von Lithium) von „soll“ auf „sollte“ herabgestuft wurde. Es kommt also sicherlich für vergleichsweise weniger Patienten in Frage als Quetiapin, und diejenigen, für die Lithium in Frage kommt, sind in aller Regel auch geeignet für eine Quetiapin-Therapie. Wie erwähnt, sind lediglich Quetiapin retard und Lithium explizit zugelassen für die Augmentationstherapie bei TRD. Im direkten Vergleich dieser beiden Strategien (Komparator-Studie) zeigte sich in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie (Bauer et al., JAD 2013) Quetiapin retard Lithium nicht unterlegen, sondern zu allen Zeitpunkten signifikant überlegen.</p> <p>Zusammenfassend ist also die Aussage „Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann“ nicht zutreffend. Ganz im Gegenteil ist Quetiapin retard für den überwiegenden Teil der Patienten als geeignet anzusehen, und einer anderen Strategie (nämlich der Lithium-Augmentation) sogar überlegen. Mit Wahl von Quetiapin retard wurde also die für die meisten Patienten geeignete und auch effektivste Therapie in ESCAPE-TRD als Komparator verwendet.</p> <p>Da der erste Teil des Satzes nicht zutrifft, kann aus logischen Gründen auch der Nachsatz „ist in der Regel eine Single-Komparator-</p>	<p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie nicht ausreichend“ nicht zutreffen. Dennoch sei hier angemerkt, dass eine Multi-Komparator-Studie im genannten Szenario kaum durchführbar ist und auch wissenschaftlich kaum aussagekräftig wäre. Es kämen, selbst wenn man die Strategie „Wechsel des AD“ (die in den TRANSFORM-Studien zum Einsatz kam) nicht berücksichtigt, als Vergleichsarm insgesamt min. 57 mögliche Therapien zum Einsatz (Augmentation mit Quetiapin retard, Augmentation mit Lithium, Kombination der insg. ca. 18 SSRI/SNRI/TCA mit jeweils 3 möglichen Kombinationspartnern = 54 Kombinationen, EKT), für die ganz unterschiedliche KI, Nebenwirkungen usw. bestehen; um eine solche Studie wissenschaftlich solide zu machen, wäre eine so große Zahl von eingeschlossenen Patienten erforderlich, dass die Machbarkeit im Grundsatz nicht mehr gegeben wäre.</p> <p>Die vom IQWiG vorgeschlagene Multi-Komparator-Studie ist also weder erforderlich, noch machbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der Fußnote c, Tabelle 2, Seite 16.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16	<p>Anmerkung: „Die Begründung des pU zur Eignung einer Single-Komparator Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin retard als Vergleichstherapie ist insgesamt nicht ausreichend.“ Diese Einschätzung wird nicht begründet und ist aus unserer Sicht nicht zutreffend (vgl. Anmerkung oben).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung dieses Satzes.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obigen Erläuterungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.
S. 17	<p>Anmerkung: „Abweichend vom Vorgehen des pU wird die RCT ESCAPE-TRD nicht für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.“ Dies ist aus o.g. Gründen nicht zutreffend.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Die RCT ESCAPE-TRD wird für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt ist.“</p>	
S. 18	<p>Anmerkung: „Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ESCAPE-TRD nicht umgesetzt</p> <p>Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>haben, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, einer EKT sowie einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse benannt.</p> <p>In Modul 4 A argumentiert der pU, dass eine Augmentation mit Quetiapin retard eine repräsentative und aussagekräftige Therapieoption im Anwendungsgebiet darstelle. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht.“ Wie oben ausgeführt, ist die ZVT nach unserer Lesart der NVL durchgeführt worden. Darüber hinaus ist der Terminus „nach ärztlicher Maßgabe“ unscharf definiert. Es erschließt sich nicht, warum die Argumentation des pU nicht sachgerecht sein soll, ganz im Gegenteil, die Argumentation des IQWiG ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Entsprechende Änderung der Überschrift. Streichung des Satzes „Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht.“</p>	
S. 18	<p>Anmerkung: „Gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie (NVL) werden für die therapieresistente Depression unter den möglichen Therapieoptionen eine Augmentation mit Lithium oder Quetiapin sowie die Kombination mit einem 2. Antidepressivum (Mirtazapin, Mianserin oder Trazodon) als Therapie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Monotherapie betrachtet und auch in</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>späteren Therapielinien als Option benannt. Aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen wird für die beiden Therapieoptionen in der NVL jedoch eine abgeschwächte Empfehlung ausgesprochen.“</p> <p>Die Abschwächung der Empfehlung ist aus der NVL nicht ableitbar (wo wurde dies gemacht?). Der Bezug des letzten Satzes ist unklar; es wird von zwei Therapieoptionen gesprochen, einleitend werden jedoch drei Optionen erwähnt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Revision dieses Satzes</p>	
S. 18	<p>Anmerkung: „Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass nur wenige Patientinnen und Patienten zuvor bereits eine Therapie mit Lithium oder Quetiapin hatten bzw. ein geringer Anteil kein Ansprechen auf Mirtazapin, Trazodon oder Mianserin hatte. Aus den vorgelegten Informationen ist nicht ersichtlich, ob bzw. wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Augmentations- (Lithium und Quetiapin) bzw. eine Kombinationstherapie (Mirtazapin, Trazodon und Mianserin) erhalten haben. Jedoch ist aufgrund des geringen Einsatzes dieser Therapien davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten eine Kombination aus 2 Antidepressiva neben einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard eine mögliche Therapieoption im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.“ Diese Exegese der Leitlinie ist nachvollziehbar, da, wie oben erwähnt, weder eine differentielle Therapieempfehlung</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>besteht noch Evidenz dafür besteht, dass das Ansprechen auf Quetiapin retard in irgendeiner Weise von vorherigen Therapieschritten abhängt. Insofern ist es unerheblich, wie hoch der Anteil an Patienten ist, der eine Kombinationstherapie bzw. Lithium-Augmentation hatte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der Sätze wg. Irrelevanz.</p>	
S. 18/S. 19	<p>Anmerkung: „Darüber hinaus geht aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie aus den Patientencharakteristika nicht hervor, warum eine Augmentation mit Quetiapin retard für die in die Studie ESCAPE-TRD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gegenüber den weiteren vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Optionen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (insbesondere gegenüber der Kombination mit einem 2. Antidepressivum) zu bevorzugen wäre.“ Wie bereits oben aufgeführt, gibt es keine differentielle Therapieempfehlung. Ein Vergleich gegen die mindestens 57 möglichen Kombinationstherapien ist methodisch fragwürdig. Es bestehen keine Hinweise darauf, warum eine Kombinationstherapie der Augmentation mit Quetiapin retard überlegen sein sollte. Eine explizite Zulassung für Kombinationstherapien besteht u.W.n. nicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Satzes.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19	<p>Anmerkung: erster Absatz, sowie: „Es ist daher insgesamt davon auszugehen, dass für die in der Studie ESCAPE-TRD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine EKT neben einer Augmentation und einer Kombination aus 2 Antidepressiva eine mögliche Therapieoption darstellt.“ Wie oben erwähnt, liegt der Stellenwert der EKT gemäß NVL eher in der dritten bis vierten Therapielinie. Eine Multi-Komparator-Studie einschließlich der Therapieoption EKT durchzuführen, ist kaum machbar und bildet auch nicht die Versorgungsrealität ab, in der die EKT im Wesentlichen Patienten mit hohem Maß an Therapieresistenz zur Verfügung steht. Darüber hinaus ist die EKT nicht im ambulanten Rahmen anwendbar und kann allein deshalb nicht als ZVT über einen Zeitraum von 32 Wochen zum Einsatz kommen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Absatzes „EKT“.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obigen Erläuterungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.
S. 20	<p>Anmerkung zur Zusammenfassung: der Schlussfolgerung können wir uns in toto nicht anschließen. Aus unserer Sicht stellt die Quetiapin retard-Augmentation eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie ESCAPE-TRD umgesetzt.“</p> <p>Tabelle 3 muss entsprechend geändert werden.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22	Tabelle 4 sollte analog Tabelle 2 geändert werden (Streichung der Fußnote c).	
S. 23	<p>Anmerkung: „Die Begründung des pU zur Eignung einer Single-Komparator Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin retard als Vergleichstherapie ist insgesamt nicht ausreichend (siehe Kapitel I 3). Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.“</p> <p>Siehe die Anmerkungen oben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung, bzw. Bewertung, dass die Single-Komparator-Studie ausreichend ist.</p>	
S. 24	<p>Der Ausschluss der ESCAPE-TRD Studie ist aus o.g. Gründen nicht statthaft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Heranziehung der ESCAPE-TRD Studie zur Nutzenbewertung.</p>	
S. 26	Kapitel „Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ESCAPE-TRD nicht umgesetzt“ ff. – siehe die Anmerkungen oben. Aus unserer Sicht wurde die ZVT umgesetzt.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Andreas Reif / Universitätsklinikum Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch im weiteren Fließtext incl. Zusammenfassung werden die bereits oben kritisierten Punkte wieder aufgegriffen, auf eine detaillierte Bewertung wird an dieser Stelle verzichtet, da es sich um Folgefehler handelt.	
S 44	Anmerkung: Endpunkt „Rückfall“, Fußnote f. Wir widersprechen der Einschätzung des IQWiG, dass die Operationalisierung ungeeignet zur Erfassung von Rückfall ist. Die genannten Endpunkte sind „ODER“-verknüpft, nicht „UND“-verknüpft; ein MADRS>21 ist die Schwelle zwischen leichter und mittelgradiger Depression. Aus klinischer Sicht ist dies ein pragmatisches und weithin anerkanntes Kriterium für den Rückfall. Vorgeschlagene Änderung: Akzeptierung der Operationalisierung für „Rückfall“.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
S. 50	Anmerkung: „Nachteil [für Esketamin] für den Endpunkt Abbruch wegen UEs“. Dies ist sachlich falsch, wie aus Tabelle 13 (Seite 48) hervorgeht, kam es im Esketamin-Arm zu 14 Abbrüchen wegen UEs (4,2%), im Quetiapin-Arm hingegen zu 37 Abbrüchen (11%). Vorgeschlagene Änderung: Streichung der falschen Passage.	Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt SUEs vor, wohingegen sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin gegenüber Quetiapin retard zeigt.

Literaturverzeichnis

- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905. PMID: 17074942.
- Heerlein K, De Giorgi S, Degraeve G, Frodl T, Hagedoorn W, Oliveira-Maia AJ, Otte C, Perez Sola V, Rathod S, Rosso G, Sierra P, Vita A, Morrens J, Rive B, Mulhern Haughey S, Kambarov Y, Young AH. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Healthcare resource utilization. *J Affect Disord*. 2022 Feb 1;298(Pt A):442-450. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.004. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34742998.
- Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, Pitchot W, Dencker Vansvik E, Köhler J, Jørgensen L, Montgomery SA. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013 Oct;151(1):209-19. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.079. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23810357.

Sowie die NVL-Leitlinie "Unipolare Depression", Stand 29.09.2022.

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	04.07.2023
Stellungnahme zu	Esketamin/Spravato®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Esketamin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf das aktuelle Verfahren:</p> <p>Esketamin, in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.</p> <p>Die nationale Versorgungsleitlinie für unipolare Depression empfiehlt, dass Patient:innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, eine Augmentation von Antidepressiva unter anderem mit dem Antipsychotikum Quetiapin, um depressive Symptome zu reduzieren, angeboten werden sollte (1).</p> <p>In der Studie ESCAPE-TRD wurden Esketamin und Quetiapin retard entsprechend der jeweiligen Fachinformation verabreicht.</p> <p>Außerdem bestätigt das IQWiG in Abschnitt I.7, dass eine Erhebung patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt wurde.</p> <p>Daher sollte die Studie ESCAPE-TRD für die Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht den Wechsel des Antidepressivums als nachrangige Therapieoption bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum und empfiehlt zudem maximal einen einmaligen Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch als Optimierungsmöglichkeit nach mindestens zwei unterschiedlichen Therapieversuchen mit Antidepressiva nicht weiter sachgerecht.</p> <p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Auch wenn die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie aus den oben genannten Gründen nicht als mit den pharmakotherapeutischen Strategien gleichwertige therapeutische Option im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesehen und daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>
<p>Stellungnahme zur Benennung der Kombinationen:</p> <p>Zum 15.06. wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, veröffentlicht.</p> <p>Da keine Tragenden Gründe vorliegen, bittet MSD um Erläuterung des Vorgehens der Benennung der Kombinationstherapie, damit die Auflistung transparent und nachvollziehbar ist und im Stellungsverfahren ggfs. gewürdigt werden kann.</p>	<p>Für Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, wird kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen benannt, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression; 2022, verfügbar unter:
<https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/nationale-versorgungsleitlinie-unipolare-depression>

5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	05.07.2023
Stellungnahme zu	Esketamin – Spravato® (2023-03-15-D-930)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.06.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Esketamin im folgenden Anwendungsgebiet:</p> <p>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 (Europäische Kommission, 2023).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023).</p> <p>Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung von psychischen Erkrankungen. Die Initiativen von BI beinhalten auch die Forschung und Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von Depression.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Esketamin.</p>	<p>Die einleitenden und weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2023). Spravato - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved June 29, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=n
- [2]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023). IQWiG-Berichte – Nr. 1573 Esketamin (therapieresistente Major Depression) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved June 29, 2023, from <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/931/#nutzenbewertung>

5.6 Stellungnahme der DGPPN

Datum	6. Juli.2023
Stellungnahme zu	Esketamin intranasal / Spravato (Therapieresistente Major Depression)
Stellungnahme von	DGPPN

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieresistente Depressionen bzw. schwer zu behandelnde Depressionen machen einen erheblichen Teil der an Depressionen leidenden Patienten aus. Je nach Studie sprechen nur 30% bis 50% aller Patienten auf ein medikamentöses Erstlinienverfahren an, ca. 30% der Patienten sprechen auch auf mehrere adäquate Therapien nicht ausreichend an (umfangreiche Zusammenfassung der Literatur vgl. NVL „Unipolare Depression, Kapitel 7), was dann als „Therapieresistente Depression“ (TRD) bezeichnet wird.</p> <p>Es existiert eine ausgesprochene Heterogenität der Definition der TRD und damit auch der Therapiestudien zu TRD, was Vergleiche zwischen einzelnen Studien und daraus abgeleitete Therapieempfehlungen erschwert. In der aktuellen NVL S3-Leitlinie Depression werden mehrere Maßnahmen bei Nichtansprechen empfohlen, wobei zunächst Maßnahmen bei Nichtansprechen auf die Erstlinientherapie und kein expliziter Entscheidungsalgorithmus bei TRD genannt werden. Vielmehr werden zum einen die Kombination mit Psychotherapie, als auch hinzukommend mehrere Alternativen (antidepressive Kombinationstherapie von SSRI/SNRI/TCA einerseits und Mirtazapin, Mianserin und Trazodon andererseits, Augmentation mit Lithium; Augmentation mit Antipsychotika der zweiten Generation [Quetiapin, Risperidon, Aripiprazol, Olanzapin]; rTMS; EKT; sowie mit niedrigerem Empfehlungsgrad ein einmaliger Wechsel des Antidepressivums auf eine andere Wirkstoff-Klasse) genannt, die sequentiell durchgeführt werden können. Außer der Augmentation mit Quetiapin retard und Lithium ist derzeit explizit kein Medikament in der Indikation TRD zugelassen. Daher sind neue pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmaßnahmen, die zu einer größeren Remissionsrate bei TRD</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führen, dringend wünschenswert und ein „<i>unmet medical need</i>“. Behandlungsformen mit einem neuen, bisher nicht verfügbaren Wirkmechanismus, wie es bspw. bei Esketamin der Fall ist, stellen eine große Bereicherung des Behandlungsspektrums dar.</p> <p>Die DGPPN weist seit Jahren auf die Notwendigkeit hin, den Ansprüchen des AMNOG Rechnung zu tragen und Vergleichsstudien gegen in der jeweiligen Indikation etablierte und in den Leitlinien der AWMF empfohlene Therapien durchzuführen. Erfreulicherweise führte der pharmazeutische Unternehmer hier eine Studie gegen eine der vom G-BA aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien, Quetiapin retard, über einen vergleichsweise langen Zeitraum durch (insgesamt 32 Wochen).</p>	
<p>Es ist unverständlich, dass in der schriftlichen Beratung zu den Themenbereichen „Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis“ keine psychiatrisch-fachärztliche Expertise einbezogen wurde.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16	<p>Anmerkung: in der Tabelle ist mit Hochstellung „c“ nach dem Satz „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von“ verknüpft: „Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend“. Diese Schlussfolgerung kann nicht auf der Basis der gegenwärtigen Evidenz und auch nicht der NVL Unipolare Depression getroffen werden.</p> <p>Aktuell empfiehlt die NVL Unipolare Depression von den genannten Strategien die Augmentation mit den Zweitgenerations-Antipsychotika (SGA) Quetiapin (zugelassen), Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon (jeweils off-label), die Augmentation mit Lithium sowie die Kombination von SSRI, SNRI oder TZA einerseits mit Mianserin oder Mirtazapin oder Trazodon andererseits (Empfehlungen 7-6, 7-7, 7-11) mit „sollte“. Ein einmaliger Wechsel auf ein Antidepressivum mit anderem Wirkmechanismus wird mit dem Empfehlungsgrad „kann“ versehen (Empfehlung 7-12), wie auch die Kombination mit Esketamin (Empfehlung 7-24). Die Durchführung einer EKT wird mit dem Empfehlungsgrad „soll“ versehen, aus dem Hintergrundtext wird erkennbar, dass eine Anwendung in dritter oder vierter Therapielinie angestrebt wird („Die Leitliniengruppe verzichtet darauf, die vor einer EKT</p>	<p>Als evidenzbasierte Therapieoptionen einer Eskalation nach Nichtansprechen auf eine antidepressive Monotherapie werden in der aktuellen NVL neben der Kombination mit Psychotherapie folgende Optionen genannt: eine Augmentation mit Lithium bzw. einem Antipsychotikum der zweiten Generation (in Deutschland ist nur Quetiapin retard zur Augmentation zugelassen) zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie, die Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse. Nach mehrfachem Nichtansprechen kommt gemäß der NVL zusätzlich eine EKT infrage.</p> <p>Das grundsätzliche Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Psychotherapie bei der therapieresistenten Depression wird durch</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.“, S. 148, NVL Depression).</p> <p>Zusammenfassend also werden die Therapiemöglichkeiten Augmentation mit SGA (zugelassen nur Quetiapin retard), Lithium und antidepressive Kombinationstherapie empfohlen, mit Abstrichen Wechsel des Antidepressivums bzw. EKT.</p> <p>Eine differentielle Therapieempfehlung zwischen diesen Optionen gibt die NVL nicht, da es letztlich keine direkten Komparator-Studien gibt; in der bislang größten Studie zu diesem Thema, der STAR*D-Studie (Rush et al., 2006) wurde weder Augmentation mit SGA noch EKT untersucht, eine Kombinationstherapie SNRI+Mirtazapin nur im vierten Therapieschritt bei n=51 Patienten, eine Augmentationstherapie mit Lithium bei n=69 Patienten im dritten Therapieschritt. Entsprechend schlussfolgern die NVL-Autoren „Ab der zweiten oder spätestens dritten Therapiestufe existiert jedoch keine spezifische Evidenz mehr, da in den Studien Patient*innen mit einer ganz unterschiedlichen Art und Anzahl von Vorbehandlungen eingeschlossen wurden.“ (S.127, NVL Unipolare Depression). Die für die angefragte Indikation in Frage kommende Population ist genau</p>	<p>Evidenz aus Metaanalysen und klinischen Leitlinien durchgehend unterstützt. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer klinischen Studie angeboten werden. Die Art und der Umfang der psychotherapeutischen Maßnahmen sind zu dokumentieren.</p> <p>Unter den pharmakotherapeutischen Optionen weisen die Augmentation der bestehenden antidepressiven Therapie mit Lithium bzw. mit Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Empfehlungsgrad auf. Für letztere Option kommt gemäß der NVL eine Kombination von SSRI, SNRI oder Tri- bzw. Tetracyklica (TZA) mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon infrage.</p> <p>Auch der Wechsel der antidepressiven Monotherapie (Switch) wird in der NVL genannt. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen, der zugrundeliegenden Evidenz sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften ist diese Option jedoch als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Kombinationen anzusehen. Zudem wird maximal ein einmaliger Switch mit Wechsel der Wirkstoffklasse empfohlen. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch insbesondere im vorliegenden Anwendungsgebiet nach mindestens zweimaligem Nichtansprechen auf Antidepressiva nicht</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jene ab dem zweiten Therapieschritt. Insofern ist wahrscheinlich die Aussage „nach ärztlicher Maßgabe“ des Dossiers zu interpretieren, die sich allerdings nicht der Leitlinie entnehmen ist; gemeint ist wohl, dass die Wahl der Strategie von den Präferenzen und Einschätzungen des Arztes abhängt (im Gegensatz dazu allerdings empfiehlt die NVL eine partizipative Entscheidungsfindung!). Dies wird bei mehreren, nach Evidenzlage gleichermaßen wirksamen Therapien immer so sein – auf Basis von Präferenzen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen wird die Auswahl erfolgen und nicht „zufällig“.</p> <p>In diesem Szenario ist zu prüfen, ob die Aussage „Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann“ korrekt ist. Dies ist zu verneinen. Quetiapin retard kommt bei dem weit überwiegenden Teil der Patienten als geeignete Therapie in Frage, es existieren keine absoluten Kontraindikationen, sondern lediglich einige wenige relative und im psychiatrischen Kontext selten angetroffene KI (schwere Leber- und Nierenerkrankungen, die auch KI bei den anderen Strategien eine relative KI wären). Dies lässt sich auch aus der klinischen Praxis bestätigen, in der Quetiapin retard bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten in Frage kommt und als geeignete Therapie bestimmt werden kann. Dementsprechend ist es in der Indikation TRD das dritthäufigst verwendete Medikament (Heerlein et al.,</p>	<p>sachgerecht. Daher wird der Wechsel des Antidepressivums nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Es liegt ebenfalls Evidenz für die Wirksamkeit der EKT im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression vor. Gemäß der NVL soll die EKT als Option bei therapieresistenter Depression, insbesondere im höheren Lebensalter oder bei psychotischer Symptomatik, angeboten werden.</p> <p>Auch wenn für einen Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet die EKT eine relevante Therapieoption darstellt, ist diese Option auf Basis der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität sowie unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen.</p> <p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2022), mit weitem Abstand vor anderen SGA und Lithium. Lithium hingegen hat zahlreiche Kontraindikationen und Nebenwirkungen, weshalb es bspw. in der S3-Leitlinie „Bipolare Störungen“ in der Indikation „akute Manie“ (hier beste Evidenz für die Effektivität von Lithium) von „soll“ auf „sollte“ herabgestuft wurde. Es kommt also sicherlich für vergleichsweise weniger Patienten in Frage als Quetiapin, und diejenigen, für die Lithium in Frage kommt, sind in aller Regel auch geeignet für eine Quetiapin-Therapie. Wie erwähnt, sind lediglich Quetiapin retard und Lithium explizit zugelassen für die Augmentationstherapie bei TRD. Im direkten Vergleich dieser beiden Strategien (Komparator-Studie) zeigte sich in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie (Bauer et al., 2013) Quetiapin retard Lithium nicht unterlegen, sondern zu allen Zeitpunkten signifikant überlegen.</p> <p>Zusammenfassend ist also die Aussage „Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann“ nicht zutreffend. Ganz im Gegenteil ist Quetiapin retard für den überwiegenden Teil der Patienten als geeignet anzusehen, und einer anderen Strategie (nämlich der Lithium-Augmentation) sogar überlegen. Mit Wahl von Quetiapin retard wurde also die für die meisten Patienten geeignete und auch effektivste Therapie in ESCAPE-TRD als Komparator verwendet.</p>	<p>Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da der erste Teil des Satzes nicht zutrifft, kann aus logischen Gründen auch der Nachsatz „ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend“ nicht zutreffen. Dennoch sei hier angemerkt, dass eine Multi-Komparator-Studie (Basket-Trial) im genannten Szenario kaum durchführbar ist und auch wissenschaftlich kaum aussagekräftig wäre. Es kämen, selbst wenn man die Strategie „Wechsel des AD“ (die in den TRANSFORM-Studien zum Einsatz kam) nicht berücksichtigt, als Vergleichsarm insgesamt min. 57 mögliche Therapien zum Einsatz (Augmentation mit Quetiapin retard, Augmentation mit Lithium, Kombination der insg. ca. 18 SSRI/SNRI/TCA mit jeweils 3 möglichen Kombinationspartnern = 54 Kombinationen, EKT), für die ganz unterschiedliche KI, Nebenwirkungen usw. bestehen; um eine solche Studie wissenschaftlich solide zu machen, wäre eine so große Zahl von eingeschlossenen Patienten erforderlich, dass die Machbarkeit im Grundsatz nicht mehr gegeben wäre. Die Durchführung der Nutzenbewertung eines neuen Psychopharmakons auf der Basis einer Vergleichsstudie gegen JEDE verfügbare Vergleichstherapie anstelle des Vergleichs gegen DIE AM BESTEN ETABLIERTE und am weitesten verfügbare würde die Verfügbarkeit neuer Psychopharmaka in Deutschland vollständig beenden. Jedes neue Antidepressivum oder Antipsychotikum müsste sich einem Vergleich mit 10-20 möglichen Vergleichssubstanzen stellen.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom IQWiG vorgeschlagene Multi-Komparator-Studie ist also weder erforderlich noch machbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der Fußnote c, Tabelle 2, Seite 16.</p>	
S. 16	<p>Anmerkung: „Die Begründung des pU zur Eignung einer Single-Komparator Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin retard als Vergleichstherapie ist insgesamt nicht ausreichend.“ Diese Einschätzung wird nicht begründet und ist aus unserer Sicht nicht zutreffend (vgl. Anmerkung oben).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung dieses Satzes.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obigen Erläuterungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.
S. 17	<p>Anmerkung: „Abweichend vom Vorgehen des pU wird die RCT ESCAPE-TRD nicht für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.“ Dies ist aus o.g. Gründen nicht zutreffend.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Die RCT ESCAPE-TRD wird für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt ist.“</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18	<p>Anmerkung: „Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ESCAPE-TRD nicht umgesetzt</p> <p>Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, einer EKT sowie einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse benannt.</p> <p>In Modul 4 A argumentiert der pU, dass eine Augmentation mit Quetiapin retard eine repräsentative und aussagekräftige Therapieoption im Anwendungsgebiet darstelle. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht.“ Wie oben ausgeführt, ist die ZVT nach unserer Lesart der NVL durchgeführt worden. Darüber hinaus ist der Terminus „nach ärztlicher Maßgabe“ unscharf definiert. Es erschließt sich nicht, warum die Argumentation des pU nicht sachgerecht sein soll, ganz im Gegenteil, die Argumentation des IQWiG ist nicht nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Entsprechende Änderung der Überschrift. Streichung des Satzes „Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht.“	
S. 18	<p>Anmerkung: „Gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie (NVL) werden für die therapieresistente Depression unter den möglichen Therapieoptionen eine Augmentation mit Lithium oder Quetiapin sowie die Kombination mit einem 2. Antidepressivum (Mirtazapin, Mianserin oder Trazodon) als Therapie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Monotherapie betrachtet und auch in späteren Therapielinien als Option benannt. Aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen wird für die beiden Therapieoptionen in der NVL jedoch eine abgeschwächte Empfehlung ausgesprochen.“</p> <p>Die Abschwächung der Empfehlung ist aus der NVL nicht ableitbar (wo wurde dies gemacht?). Der Bezug des letzten Satzes ist unklar; es wird von zwei Therapieoptionen gesprochen, einleitend werden jedoch drei Optionen erwähnt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Revision dieses Satzes</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18	<p>Anmerkung: „Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass nur wenige Patientinnen und Patienten zuvor bereits eine Therapie mit Lithium oder Quetiapin hatten bzw. ein geringer Anteil kein Ansprechen auf Mirtazapin, Trazodon oder Mianserin hatte. Aus den vorgelegten Informationen ist nicht ersichtlich, ob bzw. wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Augmentations- (Lithium und Quetiapin) bzw. eine Kombinationstherapie (Mirtazapin, Trazodon und Mianserin) erhalten haben. Jedoch ist aufgrund des geringen Einsatzes dieser Therapien davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten eine Kombination aus 2 Antidepressiva neben einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard eine mögliche Therapieoption im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.“ Diese Exegese der Leitlinie ist nachvollziehbar, da, wie oben erwähnt, weder eine differentielle Therapieempfehlung besteht noch Evidenz dafür besteht, dass das Ansprechen auf Quetiapin retard in irgendeiner Weise von vorherigen Therapieschritten abhängt. Insofern ist es unerheblich, wie hoch der Anteil an Patienten ist, der eine Kombinationstherapie bzw. Lithium-Augmentation hatte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der Sätze wg. Irrelevanz.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18/S. 19	<p>Anmerkung: „Darüber hinaus geht aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie aus den Patientencharakteristika nicht hervor, warum eine Augmentation mit Quetiapin retard für die in die Studie ESCAPE-TRD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gegenüber den weiteren vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Optionen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (insbesondere gegenüber der Kombination mit einem 2. Antidepressivum) zu bevorzugen wäre.“ Wie bereits oben aufgeführt, gibt es keine differentielle Therapieempfehlung. Ein Vergleich gegen die mindestens 54 möglichen Kombinationstherapien ist methodisch fragwürdig und praktisch – alleine aus Gründen der Pharmakovigilanz – undurchführbar. Es bestehen keine Hinweise darauf, warum eine Kombinationstherapie der Augmentation mit Quetiapin retard überlegen sein sollte. Eine explizite Zulassung für Kombinationstherapien besteht u. W. n. nicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Satzes.</p>	
S. 19	<p>Anmerkung: erster Absatz, sowie: „Es ist daher insgesamt davon auszugehen, dass für die in der Studie ESCAPE-TRD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine EKT neben einer Augmentation und einer Kombination aus 2 Antidepressiva eine mögliche Therapieoption darstellt.“ Wie oben erwähnt, liegt der Stellenwert der EKT gemäß NVL eher in der dritten bis vierten Therapielinie. Eine</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obigen Erläuterungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Multi-Komparator-Studie einschließlich der Therapieoption EKT durchzuführen, ist kaum machbar und bildet auch nicht die Versorgungsrealität ab, in der die EKT im Wesentlichen Patienten mit hohem Maß an Therapieresistenz zur Verfügung steht. Darüber hinaus ist die EKT nicht im ambulanten Rahmen anwendbar und kann allein deshalb nicht als ZVT über einen Zeitraum von 32 Wochen zum Einsatz kommen. Dass die EKT keine praktikable Vergleichstherapie in TRD-Studien ist, stellte auch die European Medicines Agency (EMA) in ihrer „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression“ fest: „Feasibility of study protocols including electroconvulsive therapy or deep brain stimulation techniques as control arm seem to be limited.“ (EMA, 2013). An dieser Einschätzung dürfte sich auch seit der Veröffentlichung der Guideline nichts geändert haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Absatzes „EKT“.</p>	
S. 20	<p>Anmerkung zur Zusammenfassung: der Schlussfolgerung können wir uns in toto nicht anschließen. Aus unserer Sicht stellt die Quetiapin retard-Augmentation eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie ESCAPE-TRD umgesetzt.“</p> <p>Tabelle 3 muss entsprechend geändert werden.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22	Tabelle 4 sollte analog Tabelle 2 geändert werden (Streichung der Fußnote c).	
S. 23	<p>Anmerkung: „Die Begründung des pU zur Eignung einer Single-Komparator Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin retard als Vergleichstherapie ist insgesamt nicht ausreichend (siehe Kapitel I 3). Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.“</p> <p>Siehe die Anmerkungen oben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung, bzw. Bewertung, dass die Single-Komparator-Studie ausreichend ist.</p>	
S. 24	<p>Der Ausschluss der ESCAPE-TRD Studie ist aus o.g. Gründen nicht statthaft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Heranziehung der ESCAPE-TRD Studie zur Nutzenbewertung.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26	<p>Kapitel „Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ESCAPE-TRD nicht umgesetzt“ ff. – siehe die Anmerkungen oben. Aus unserer Sicht wurde die ZVT umgesetzt.</p> <p>Auch im weiteren Fließtext incl. Zusammenfassung werden die bereits oben kritisierten Punkte wieder aufgegriffen, auf eine detaillierte Bewertung wird an dieser Stelle verzichtet, da es sich um Folgefehler handelt.</p>	
S. 44	<p>Anmerkung: Endpunkt „Rückfall“, Fußnote f. Wir widersprechen der Einschätzung des IQWiG, dass die Operationalisierung ungeeignet zur Erfassung von Rückfall ist. Die genannten Endpunkte sind „ODER“-verknüpft, nicht „UND“-verknüpft; ein MADRS>21 ist die Schwelle zwischen leichter und mittelgradiger Depression. Aus klinischer Sicht ist dies ein pragmatisches und weithin anerkanntes Kriterium für den Rückfall.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Akzeptierung der Operationalisierung für „Rückfall“.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
S. 50	<p>Anmerkung: „Nachteil [für Esketamin] für den Endpunkt Abbruch wegen UEs“. Dies ist sachlich falsch, wie aus Tabelle 13 (Seite 48) hervorgeht, kam es im Esketamin-Arm zu 14 Abbrüchen wegen Ues (4,2%), im Quetiapin-Arm hingegen zu 37 Abbrüchen (11%).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der falschen Passage.</p>	Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt SUEs vor, wohingegen sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein statistisch signifikanter Vorteil für Esketamin gegenüber Quetiapin retard zeigt.

Literaturverzeichnis

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2. 2022. DOI: 10.6101/AZQ/000505

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905. PMID: 17074942.

Heerlein K, De Giorgi S, Degraeve G, Frodl T, Hagedoorn W, Oliveira-Maia AJ, Otte C, Perez Sola V, Rathod S, Rosso G, Sierra P, Vita A, Morrens J, Rive B, Mulhern Haughey S, Kambarov Y, Young AH. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Healthcare resource utilization. *J Affect Disord*. 2022 Feb 1;298(Pt A):442-450. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.004. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34742998.

Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, Pitchot W, Dencker Vansvik E, Köhler J, Jørgensen L, Montgomery SA. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013 Oct;151(1):209-19. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.079. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23810357.

European Medicines Agency, EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression-revision-2_en.pdf (Zugriff am 30. Juni 2023).

5.7 Stellungnahme Prof. Dr. med. Thomas Messer: Danuviusklinik GmbH Ingolstadt

Datum	04. Juli 2023
Stellungnahme zu	Esketamin / Spravato
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Thomas Messer Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Messer, Danuviusklinik, Ingolstadt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• zur Indikation, Medical Need, Studien und Evidenz: Die Depression ist nach wie vor eine für mindestens 30-40% der Betroffenen schwerbehandelbare Erkrankung. Weniger als 50% der erkrankten respondierten auf die erste Behandlung, weniger als 30% weisen in der Erstbehandlung eine Vollremission auf. Aus klinischer Sicht betrachtet stellt sich häufig das Problem, dass die Erwartung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikaments aus randomisierten kontrollierten Studien, die ihrerseits dann Eingang finden in Leitlinien, nicht erfüllt werden, weil individuelle (z.B. genetische) Faktoren eine erfolgreiche Behandlung verhindern. Erwähnenswert ist überdies, dass bekanntermaßen die Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien streng gestellt werden, sodass sogenannte „real world“ Patient*innen nicht berücksichtigt sind. Auch fokussieren die primären Endpunkte in der Regel auf die Wirksamkeit, viel weniger hingegen auf die Verträglichkeit. Dies relativiert - bei aller methodischer Wertigkeit - die Aussagekraft von RCT. Aus klinischer Sicht ist im Hinblick auf die hohen Prozentsatz von Non-Responder*innen bzw. Non-Remiter*innen gerade im Hinblick auf schwierig zu behandelnde („therapieresistente“) Patient*innen und eine regional sehr unterschiedliche Verfügbarkeit einer EKT die Verfügbarkeit von Esketamin eine sinnvolle Ergänzung des therapeutischen Arsenal, wenn die im	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Messer, Danuviusklinik, Ingolstadt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Algorithmus der NVL vorgesehenen Augmentations- und Kombinationsstrategien erfolglos waren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Messer, Danuviusklinik, Ingolstadt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 18, Absatz 1	<p>„Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ESCAPE-TRD nicht umgesetzt Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, einer EKT sowie einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse benannt.“</p>	<p>Bislang wurde für Erwachsene mit therapieresistenter Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von folgenden Optionen angesehen: Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse (Switch) und EKT.</p>
Seite 16 Tab. 2, Fussnote c	<p>„Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend.“</p>	<p>Auf der Basis der aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen durch die im September 2022 veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression sowie vor dem Hintergrund der eingegangenen Stellungnahmen erachtet der G-BA es als erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p>
Seite 17, Absatz 2	<p>„Abweichend vom Vorgehen des pU wird die RCT ESCAPE-TRD nicht für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.“</p> <p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESCAPE-TRD Studie wurde vom pU auf Grundlage der Beratung durch den GBA aufgesetzt. • Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie hat während der vom pU durchgeführten ESCAPE-TRD Studie mit Beschluss vom 19.08.2021 stattgefunden. Diesbezügliche 	<p>Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht den Wechsel des Antidepressivums als</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Messer, Danuviusklinik, Ingolstadt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 17, 4-7 Zeile	<p>medizinische Rationale nicht klar, da sich weder NVL noch wesentlich die Studienlage in diesem Zeitraum geändert hat.</p> <p>Mögliche Gründe, warum in dieser Indikation eine Single-Comparator-Studie als geeignet erscheint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die in Abb. 13 „Vorgehen bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie“ der Langfassung NVL, S. 128 dargestellten Therapieoptionen sind nicht unbedingt gleichwertig • Es gibt in der NVL keine klar abgrenzbare Therapieindikation/Empfehlung, bei welcher TRD-Patientenpopulation eine Therapieoption klar zu bevorzugen bzw. „alleinig“ einzusetzen wäre. • Die verschiedenen Therapien sind hinsichtlich Wirkeintritt, NW-profilen, Anwendbar-/Verfügbarkeit etc . nicht vergleichbar • Studiendesign und Durchführbarkeit wäre daher schwierig umsetzbar • Argumente hinsichtlich Wirksamkeit: Unter den aufgeführten Therapieoptionen hat Quetiapin retard höchste Evidenz, Augmentation zulassen bzw. bestehende Zulassungsstudien <ul style="list-style-type: none"> ○ Quetiapin retard oder eine AP Augmentation wird in mehreren klinischen Leitlinien empfohlen (CANMAT 2016; NVL 2022; EMA/CHMP Guidelines on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression 2013; WFSBP Guidelines 2013) 	<p>nachrangige Therapieoption bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum und empfiehlt zudem maximal einen einmaligen Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch als Optimierungsmöglichkeit nach mindestens zwei unterschiedlichen Therapieversuchen mit Antidepressiva nicht weiter sachgerecht.</p> <p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Messer, Danuviusklinik, Ingolstadt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lithium ist nicht für jeden Patienten geeignet im direkten Vergleich unterlegen (Bauer et al. J Affect Disord. 2013 Oct;151(1):209-19) ○ Für Kombinationstherapien gibt es kaum Studien, außer z.B. einer Metaanalyse (Henssler et al. JAMA Psychiatry. 2022 Apr 1;79(4):300-312) ○ EKT ggf. erst später im Therapiealgorithmus bzw. bei Sonderfällen, in NVL erst bei "Weitere Optionen bei mehrfachem Nichtansprechen"; EKT steht flächendeckend nicht zur Verfügung <p>Fazit: Eine Single-Comparator mit Quetiapin retard stellt gemäss den NVL-Empfehlung und der hohe(/beste) Evidenz eine adäquate Therapieoption für den Großteil der TRD-Patienten dar</p> <p>Mögliche Punkte, warum Quetiapin retard-Augmentation für den größten Teil der TRD-Patienten ein geeignetes Vorgehen ist und die klinische Praxis repräsentiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • für die weitaus meisten TRD-Patienten ist Quetiapin retard geeignet und adäquate Therapieoption • eine Elektrokrampfbehandlung (EKT) die gemäß Algorithmus der in VL ohnehin nach einer Kombinations- oder Augmentationsbehandlung steht kann nicht als ein Standardverfahren im klinischen Setting angesehen werden, obwohl die Evidenz für die Wirksamkeit außer Zweifel steht. Maßgeblich hierfür sind regionale Ressourcen, aber auch Präferenzen der Patientinnen und Patienten. • keine wesentliche Limitationen hinsichtlich Kontraindikation, Anwendbarkeit und Nebenwirkungen 	<p>zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Auch wenn die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie aus den oben genannten Gründen nicht als mit den pharmakotherapeutischen Strategien gleichwertige therapeutische Option im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression gesehen und daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Messer, Danuviusklinik, Ingolstadt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• kann gut ambulant angewendet werden und steht damit allen Patienten unabhängig vom Setting zur Verfügung <p>Fazit: Quetiapin retard kann für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie verwendet werden</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Quetiapin retard kann im beschriebenen Indikationsgebiet als Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie erachtet werden, so dass die Single-Komparator-Studie eine adäquate Umsetzung der ZVT darstellt</p>	

Literaturverzeichnis

- Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0. 2022. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). DOI: 10.6101/AZQ/000493. www.leitlinien.de/depression. Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html
- Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, Pitchot W, Dencker Vansvik E, Köhler J, Jørgensen L, Montgomery SA. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013 Oct;151(1):209-19.
- Hensler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022 Apr 1;79(4):300-312.
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. [World Federation of Societies of Biological Psychiatry \(WFSBP\) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders](#). *World J Biol Psychiatry*. 2013 Jul;14(5):334-85. doi: 10.3109/15622975.2013.804195.

5.8 Stellungnahme Professor Dr.med. Bernhard Baune: Universitätsklinikum Münster

Datum	<< 02.07.2023 >>
Stellungnahme zu	Esketamin / Spravato <i>[therapieresistente Depression]</i>
Stellungnahme von	<< <i>Professor Dr.med. Bernhard Baune, MPH, MBA, FRANZCP</i> Klinikdirektor, Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster, Münster >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr.med. Bernhard Baune MPH, MBA, FRANZCP, Klinikdirektor, Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster, Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Es besteht ein weiterhin hoher Bedarf an neuen effektiven Medikamenten für die Behandlung der therapieresistenten Depression. Esketamine / SPRAVATO trägt maßgeblich zur verbesserten klinischen Praxis und Behandlung der TRD bei.• Ca 30% der Patienten mit Depression leiden an einer Therapieresistenz, für die es nur wenige wirksame pharmakologische Therapieoptionen gibt.• Die Evidenzlage zur Behandlung der Therapieresistenz ist insgesamt mäßig bis schlecht. Die Qualität von Studien z.B. zur Wirksamkeit von EKT - obwohl die EKT mit zur wirksamsten Therapieoption zählt – ist gering. Dennoch wird die EKT als effektive Methode zur Behandlung einiger ausgewählter Fälle eingesetzt und die Kosten werden mit einem Entgelt vergolten.• Komparator-Studien sind selten in unserem Fachgebiet sowie im Feld der Depressionsforschung und der Therapieresistenz im Speziellen.• Komparator-Studien im TRD Feld sind faktisch unmöglich durchführbar, wenn es Voraussetzung sein sollte, dass alle theoretisch verfügbaren Therapieoptionen als Prüfsubstanzen/Therapiearme im Sinne einer Multi-Komparator-Studie getestet werden sollen. Eine rational begründete und evidenz-basierte Auswahl einer Vergleichssubstanz ist bei einer	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr.med. Bernhard Baune MPH, MBA, FRANZCP, Klinikdirektor, Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster, Münster

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Komparator Studie dringend zu empfehlen. Die Evidenzlage für Quetiapin ist sehr gut. Daher ist eine Single Komparator-Studie allein aus methodischen und statistischen Gründen zu empfehlen und eine Multi-Komparator Studie aus methodischen Gründen abzulehnen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die ESCAPE-TRD Studie weist die Besonderheit auf, dass erstens eine einzigartige Komparator-Studie (Reif A et al., ECNP 2022) im TRD Feld vorgelegt wird, die in unserem Fachgebiet dringend benötigt werden, und zweitens werden die überlegene Wirksamkeit und geringere Nebenwirkungsraten einer neuen Substanzklasse im Vergleich zu einer typischerweise verwendeten Substanz (Quetiapin) zur Behandlung der TRD nachgewiesen.• Die ESCAPE-TRD Studie zeichnet sich außerdem dadurch aus, dass patientenrelevante Endpunkte, wie die funktionelle Remission bewertet werden (Reif A et al., Psychiatry Summit 2023). Damit geht die Studie erstens weit über die üblichen Standards der berichteten Outcomes hinaus und zweitens werden hiermit Endpunkte getestet, die vor allem für Patienten von hoher Bedeutung sind; nämlich die Wiederherstellung der Alltagsfunktionalität und der Lebensqualität.	

Stellungnehmer: Professor Dr.med. Bernhard Baune MPH, MBA, FRANZCP, Klinikdirektor, Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster, Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkungen zu den o.g. Punkten auf Seite 16/17 de IQWiG Berichts durch Prof Baune:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESCAPE-TRD Studie wurde vom pU auf Grundlage der Beratung durch den GBA aufgesetzt. • Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat während der vom pU durchgeführten ESCAPE-TRD Studie mit Beschluss vom 19.08.2021 stattgefunden. • Psychotherapie wurde in beiden Studienarmen der ESCAPE – TRD Studie zugelassen; <p>1. Gründe, warum eine Multi Komparator-Studie gemäß einer Therapieauswahl nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl der oben genannten Therapieoptionen der NVL nicht geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die auf Abb. 13 „Vorgehen bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie“ der Langfassung NVL, S. 128 dargestellten Therapieoptionen sind nicht unbedingt gleichrangig bzw. spezifischen TRD-Patientenpopulationen zuordbar; die TRD Population unterscheidet sich im Hinblick auf die Eignung und Indikation für spezifische Therapieoptionen. So sind z.B. nicht alle TRD Patienten für EKT oder Lithium geeignet, sondern nur jeweils relativ wenige. Hinwegen sind die allermeisten TRD Patienten für eine Therapie mit Quetiapin geeignet und Quetiapin ist bei den meisten TRD Patienten indiziert. 	<p>Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht den Wechsel des Antidepressivums als nachrangige Therapieoption bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum und empfiehlt zudem maximal einen einmaligen Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch als Optimierungsmöglichkeit nach mindestens zwei unterschiedlichen Therapieversuchen mit Antidepressiva nicht weiter sachgerecht.</p> <p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser</p>

Stellungnehmer: Professor Dr.med. Bernhard Baune MPH, MBA, FRANZCP, Klinikdirektor, Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster, Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Es gibt in der NVL keine klare differentielle Therapieindikation/Empfehlung, bei welcher spezifischen TRD-Patientenpopulationen eine Therapieoptionen klar zu bevorzugen wäre; • Die verschiedenen Therapien sind hinsichtlich Wirkeintritt, NW-profilen, Anwendbar-/Verfügbarkeit etc. nicht vergleichbar und daher besteht eine differentielle Indikation. • Ein Studiendesign und Durchführbarkeit einer Multi Komparator Studie ist unter diesen realen klinischen Voraussetzungen praktisch, methodisch und statistisch nicht umsetzbar; <p>Der Single-Comparator gegen Quetiapin retard ist daher angemessen, weil</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quetiapin retard oder eine AP Augmentation wird in mehreren klinischen Leitlinien empfohlen (CANMAT 2016; NVL 2022; EMA/CHMP Guidelines on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression 2013; WFSBP Guidelines 2013) • für die weitaus meisten TRD-Patienten Quetiapin retard geeignet ist und eine adäquate Therapieoption darstellt 	<p>Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Auch wenn die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie aus den oben genannten Gründen nicht als mit den pharmakotherapeutischen Strategien gleichwertige therapeutische Option im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression gesehen und daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als</p>

Stellungnehmer: Professor Dr.med. Bernhard Baune MPH, MBA, FRANZCP, Klinikdirektor, Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster, Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Quetiapin weist höchste Evidenz im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (Augmentation zugelassen bzw. bestehende Zulassungsstudien) auf; ○ Quetiapin ist auch langfristig gut verträglich, vor allem im Vergleich zu Lithium welches nur für relativ wenige Patienten in Frage kommt aufgrund eines erhöhten Risikos für Schilddrüsen- sowie Nierenschäden; ○ Lithium ist nicht für jeden Patienten geeignet und im direkten Vergleich mit Quetiapin unterlegen (Bauer et al. J Affect Disord. 2013 Oct;151(1):209-19) ○ Die überwiegende Zahl der TRD Patienten kommt für eine Behandlung mit Quetiapin in Frage, während das für Lithium, EKT und Kombinationstherapien nicht zutrifft; ○ Für Kombinationstherapien gibt es relativ wenige Studien mit einer kürzlichen Metaanalyse (Henssler et al. JAMA Psychiatry. 2022 Apr 1;79(4):300-312), die bestimmte Kombinationstherapien nahelegt; die klinische Evidenz für Kombinationstherapien von Antidepressiva ist relativ gering; für die Mehrzahl der verfügbaren Antidepressiva wird keine Kombinationstherapie empfohlen; 	zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

Stellungnehmer: Professor Dr.med. Bernhard Baune MPH, MBA, FRANZCP, Klinikdirektor, Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster, Münster

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ EKT wird erst später im Therapiealgorithmus bzw. bei Sonderfällen, in NVL erst bei "Weitere Optionen bei mehrfachem Nichtansprechen" empfohlen; ○ EKT steht nicht flächendeckend zur Verfügung und ist damit keine typische Behandlungsoption für die Mehrzahl der TRD Patienten. • Quetiapin kann gut ambulant angewendet werden und steht damit ALLEN Patienten unabhängig vom Setting zur Verfügung <p>Vorgeschlagene Änderung aufgrund der oben dargelegten fachlichen sowie wissenschaftlich und klinisch basierten Einschätzung durch Prof. Baune:</p> <p>Quetiapin retard kann im beschriebenen Indikationsgebiet als Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der TRD Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie erachtet werden, so dass die vorgestellte Single-Komparator-Studie eine adäquate Umsetzung der ZVT darstellt;</p>	

Literaturverzeichnis

- Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0. 2022. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). DOI: 10.6101/AZQ/000493. www.leitlinien.de/depression. Internet: www.leitlinien.de/www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html
- Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, Pitchot W, Dencker Vansvik E, Köhler J, Jørgensen L, Montgomery SA. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013 Oct;151(1):209-19.
- Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022 Apr 1;79(4):300-312. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):540-60. doi: 10.1177/0706743716659417.
- Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression. 2013; EMA/CHMP/185423/2010 Rev 2;
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Jul;14(5):334-85. doi: 10.3109/15622975.2013.804195.
- Reif A, Buyze J, Mulhern-Haughey S, von Holt C, Godinov Y, Young AH. Esketamine nasal spray improves functioning in patients with treatment resistant depression: Results from ESCAPE-TRD. Presented at Psychiatry Summit 2023, Girne, Cyprus 18–21 May 2023. PS-02
- Reif A, Messer T, Eckhard P, Heerlein K, Milz R, Cebulla K, Rive B, Van Ooren G, von Holt C, Wapenaar R, Godinov Y. Study design of ESCAPE-TRD, a long-term, comparative, randomised phase IIIb clinical trial of esketamine nasal spray in treatment resistant depression. Poster presented at ECNP 2022, Vienna, Austria, 15-18 October 2022. P.0588

5.9 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	05. Juli 2023
Stellungnahme zu	Esketamin / Spravato®
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.06.2023 wurde für Esketamin (Spravato®) die Dossierbewertung (Neubewertung nach Fristablauf) durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 1573) veröffentlicht. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none">• „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 [1]. <p>Die Firma Biogen GmbH befindet sich seinerseits in der Entwicklung einer Therapieoption für das Indikationsgebiet Depression. Somit ist Biogen als pharmazeutischer Unternehmer interessierte Partei und von der erneuten Bewertung von Spravato® betroffen. Mit der vorliegenden Stellungnahme beteiligt sich Biogen am schriftlichen Stellungsnahmeverfahren.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.8	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, einer EKT sowie einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse benannt.“</i></p> <p>Für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Unipolare Depression“ [2] relevant. Gemäß dieser Leitlinie erfolgt die Behandlung der therapieresistenten Depression grundsätzlich Patienten-individuell.</p> <p>Gemäß der NVL „Unipolare Depression“ existiert keine spezifische Evidenz im Anwendungsgebiet „therapieresistente Depression“, da in den Studien Patient*innen mit einer ganz unterschiedlichen Art und Anzahl von Vorbehandlungen eingeschlossen wurden. Darüber hinaus handelt es sich bei Patient*innen mit TRD um ein sehr</p>	<p>Bislang wurde für Erwachsene mit therapieresistenter Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von folgenden Optionen angesehen: Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse (Switch) und EKT.</p> <p>Auf der Basis der aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen durch die im September 2022 veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression sowie vor dem Hintergrund der eingegangenen Stellungnahmen erachtet der G-BA es als erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht den Wechsel des Antidepressivums als nachrangige Therapieoption bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum und empfiehlt zudem maximal einen einmaligen Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch als Optimierungsmöglichkeit nach mindestens zwei unterschiedlichen Therapieversuchen mit Antidepressiva nicht weiter sachgerecht.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>heterogenes Patientenkollektiv, welches sich durch eine Vielzahl von verschiedenen Vortherapien sowie relevanten Ko-Morbiditäten auszeichnet. So treten beispielsweise bei ca. einem Fünftel der Patient*innen, die an depressiven Episoden erkranken, auch hypomanische, manische oder gemischte Episoden (bipolare Störungen) mit entsprechender Behandlungsbedürftigkeit auf. Patient*innen mit einer therapieresistenten Depression stellen den/die behandelnden/behandelnde Arzt/Ärztin somit vor eine besondere Herausforderung, da kein allgemein gültiger Behandlungsalgorithmus existiert. Vielmehr muss bei TRD-Patient*innen ein ganzheitlicher und individueller Therapieansatz erarbeitet werden, bei dem neben einer Vielzahl von medikamentösen Therapieoptionen auch psychologische Interventionen und soziale Umstände berücksichtigt werden müssen.</p> <p>Die eigentlichen Behandlungsziele für Patient*innen mit TRD können sich nach mehreren erfolglosen Behandlungsversuchen von Remission auf eine optimale Symptomkontrolle und funktionelle Verbesserungen verlagern [2]:</p> <p>Patient*innen mit TRD können sich in unterschiedlichsten Lebens- bzw. Erkrankungsphasen befinden, wobei die einzelnen Umstände einen signifikanten Einfluss auf die Therapieentscheidung des/der behandelnden/behandelnden Arztes/Ärztin haben können. Bei</p>	<p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Auch wenn die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie aus den oben genannten Gründen nicht als mit den pharmakotherapeutischen Strategien gleichwertige therapeutische Option im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression gesehen und daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient*innen, die bereits seit Jahren oder gar Jahrzehnten an einer TRD leiden, haben evtl. schon eine Vielzahl von Medikamenten versagt, sodass hier andere Therapieoptionen angezeigt sein können als bei einem/einer Patient*in, der/die erst seit einer vergleichsweise kurzen Zeit an einer TRD leidet. Auch die Lebensumstände wie z. B. Berufstätigkeit oder die familiäre Situation können einen Einfluss auf die Wahl der richtigen Behandlung der TRD haben.</p> <p>Die Episodendauer hat einen prognostischen Einfluss auf das weitere Rückfallrisiko. Die Dauer der gesunden Phase wirkt sich wiederum prognostisch günstig aus. Daher ist es ein wichtiges Ziel, die Patient*innen schnell zu therapieren und von den Symptomen so schnell wie möglich zu befreien.</p> <p>In der Studie ESCAPE-TRD mit offenem Studiendesign wird der Vergleich von Esketamin zu Quetiapin retard, jeweils in flexibler Dosierung und in Kombination mit einem SSRI oder SNRI vorgenommen. Die Fokussierung auf einen einzelnen Komparator reduziert die große Heterogenität der Patientenpopulation an sich bzw. homogenisiert die eingeschlossenen Patient*innen. Dadurch kann die Anzahl von Störfaktoren bei der Interpretation der Daten für den Behandlungszeitraum reduziert werden, sodass die Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin besser analysiert werden kann.</p>	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vollständige Bewertung der Studie. Mögliche Kritikpunkte durch nur teilweise Umsetzung der ZVT sind in der Ergebnisbetrachtung zu diskutieren und zu evaluieren, sollte jedoch nicht <i>per se</i> zu deren Ablehnung führen.</p>	
S.I.19	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Im Zuge der Darstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird darauf hingewiesen, dass das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression auch psychotherapeutische Verfahren umfasst. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.</i></p> <p>Hierzu nimmt Biogen wie folgt Stellung:</p> <p>Obwohl die S3-Leitlinie eine psychotherapeutische Begleitung in Abhängigkeit des Schweregrades empfiehlt, spiegelt dies nicht die aktuelle Versorgungssituation wider. Besonders in Regionen mit geringer Psychotherapeutendichte besteht das Problem langer Wartezeiten auf einen Therapieplatz [3]. Die durchschnittliche Wartezeit auf einen Sprechstundentermin beim Psychotherapeuten bzw. der Psychotherapeutin beträgt 5,7 Wochen. Bis zum Beginn der eigentlichen Richtlinientherapie vergehen im Durchschnitt</p>	<p>Das grundsätzliche Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Psychotherapie bei der therapieresistenten Depression wird durch Evidenz aus Metaanalysen und klinischen Leitlinien durchgehend unterstützt. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer klinischen Studie angeboten</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insgesamt 19,9 Wochen [4]. Diesem Umstand versuchte das Bundesministerium mit einer Änderung der Therapieentscheidungen von Psychotherapeut*innen im Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung (GVWG) zu begegnen. Diese „Therapie nach Raster“ wurde, aufgrund der Patientenindividualität der Therapie einer Depression, u. a. von der Bundespsychotherapeutenkammer kritisiert [5]. Die Konsequenz ist im aktuellen Versorgungskontext, dass eine Therapie oftmals rein pharmakologisch stattfindet. Neben der nicht ausreichend vorhandenen Zahl an Therapieplätzen kommt zudem, dass die Therapie sehr patientenindividuell ist und damit auch die Inanspruchnahme von psychotherapeutischen Maßnahmen. Damit ist auch eine rein pharmakologische Therapie auf die aktuelle Versorgungssituation im deutschen Gesundheitswesen übertragbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die aktuelle Versorgungssituation hinsichtlich der Limitation von Psychotherapieplätzen muss beim Therapiekonzept Berücksichtigung finden.</p>	<p>werden. Die Art und der Umfang der psychotherapeutischen Maßnahmen sind zu dokumentieren.</p>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.18	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Bei therapieresistenten depressiven Episoden spricht die NVL der EKT (Elektrokonvulsionstherapie) eine starke Empfehlung aus, insbesondere für Patientinnen und Patienten im höheren Alter oder mit psychotischen Störungen“</i></p> <p>Hierzu nimmt Biogen wie folgt Stellung:</p> <p>Obwohl die NVL eine EKT in Abhängigkeit des Alters und psychotischer Störungen empfiehlt, spiegelt dies nicht die aktuelle Versorgungssituation wider. So berichtet der G-BA in seinen tragenden Gründen zur Erstbewertung von Esketamin in der Behandlung der TRD, dass die EKT auf Basis der Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen als nachrangig gegenüber den anderen benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten ist und in der Versorgungsrealität im Vergleich zu den anderen Optionen nur sehr selten durchgeführt wird [6].</p> <p>Die Konsequenz ist im aktuellen Versorgungskontext und zugleich im Hinblick auf die Limitation von Psychotherapieplätzen, dass eine Therapie oftmals rein pharmakologisch stattfindet. Damit ist auch eine rein pharmakologische Therapie auf die aktuelle Versorgungssituation im deutschen Gesundheitswesen übertragbar.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obigen Erläuterungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die aktuelle Versorgungssituation muss beim Therapiekonzept Berücksichtigung finden.	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag International NV 2022. Fachinformation - Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Dezember 2022).
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2022. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Version 3.1.
3. Deutsche PsychotherapeutenVereinigung e. V. (DPTV) 2019. Die psychotherapeutische Versorgungssituation seit der Reform der Psychotherapie-Richtlinie 2017. <https://www.deutschepsychotherapeutenvereinigung.de/gesundheitspolitik/aktuelle-meldungen/news-bund/news/die-psychotherapeutische-versorgungssituation-seit-der-reform-der-psychotherapie-richtlinie-2017/>.
4. Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK) 2018. Ein Jahr nach der Reform der Psychotherapie-Richtlinie. https://www.bptk.de/wp-content/uploads/2019/01/20180411_bptk_studie_wartezeiten_2018.pdf.
5. Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK) 2021. Keine Raster Behandlung in der Psychotherapie. https://www.bptk.de/wp-content/uploads/2021/05/20210517_pm_bptk_GVWG_Keine-Raster-Behandlung-in-der-Psychotherapie.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI).

5.10 Stellungnahme des vfa

Datum	6.7.2023
Stellungnahme zu	Esketamin (Spravato)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2023 eine Nutzenbewertung zu Esketamin (Spravato) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Esketamin ist zugelassen für Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter einer Auswahl verschiedener medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien fest. Der Hersteller zieht eine Augmentation mit Quetiapin retard als Vergleichstherapie heran, was das IQWiG als nicht ausreichend erachtet. Da somit aus Sicht des Instituts die zweckmäßige Vergleichstherapie in der zugrundeliegenden Studie nicht umgesetzt wurde, sieht es einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies unter anderem mit Vorteilen im Erreichen einer Remission, der Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit sowie in der Vermeidung von Nebenwirkungen.</p> <p>Als Arzneimittel, das in einer Kombinationstherapie mit Esketamin eingesetzt werden kann, wurde vom G-BA im Entwurf Vortioxetin (Brintellix) benannt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA sieht es als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p> <p>Für Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, wird kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen benannt, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, veröffentlicht. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weder transparent noch nachvollziehbar ist. In den Entwürfen wird lediglich mit einem Satz auf das Vorgehen eingegangen. Demnach heißt es lediglich, dass der G-BA „die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen [...] gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft“ habe. Weiter wird darauf verwiesen, dass die Prüfung „unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel Verfo des G-BA“ erfolgte. Hieraus wird somit weder ersichtlich,</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>welche genauen Prüfkriterien der G-BA bei der Interpretation der jeweiligen Fachinformation angewandt hat, noch welche Arzneimittel überhaupt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich. Der G-BA sollte daher sein Vorgehen bereits bei der Veröffentlichung der Entwürfe für die Benennung transparent darlegen, damit es im Stellungnahmeverfahren entsprechend gewürdigt werden kann. Für das aktuelle Stellungnahmeverfahren kann nur auf die wenigen, allgemeinen Hinweise des G-BA Bezug genommen werden, die seine Praxis andeuten.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA in den Entwürfen erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als gesetzeswidrig einzustufen ist. Auf der Grundlage der bisherigen Entwurfs-Kombinationsbenennungen kann der Eindruck gewonnen werden, dass der G-BA eine Kombinationsbenennung bereits dann für zulässig erachtet, wenn die jeweiligen Zulassungen der einzelnen Arzneimittel eine Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben. Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: <i>„In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“</i> Demnach muss eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Die sich andeutende Praxis des G-BA widerspricht damit der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei dem es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Im vorliegenden Fall von Esketamin liegt eine explizite arzneimittelrechtliche Zulassung für „<i>Kombination mit einem SSRI oder SNRI</i>“ vor. Der vom G-BA benannte fiktive Kombi-Partner Vortioxetin (Brintellix®) ist jedoch weder ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) noch ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). Die Benennung des G-BA steht also deutlich im Widerspruch zur arzneimittelrechtlichen Zulassung.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die begleitenden rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs gröbste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und 3 ist für die von G-BA benannten Kombinationen somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Entscheidender ist jedoch, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Dem entspricht auch die Bewertungspraxis seit Anbeginn der AMNOG-Nutzenbewertung im Jahr 2011, wonach eine Kombinationstherapie für die AMNOG-Nutzenbewertung immer gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung positiv erlaubt sein muss. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Schließlich ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der kurzen Erläuterung in den veröffentlichten Entwürfen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „<i>keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden</i>“</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</i></p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch abwegigen und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So werden z.B. für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin folgende Arzneimittel als angebliche Kombinationstherapie bei therapienaiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre aufgeführt: Dolutegravir (Tivicay), Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya) oder Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen unnötig die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse insgesamt in Frage.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschließend ist somit darauf hinzuweisen, dass das neue Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V intransparent und rechtlich unzulässig ist und zugleich regelhaft gegen den Stand der medizinischen Erkenntnisse verstößt . Der G-BA sollte sein Vorgehen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren .	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

5.11 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	06.07.2023
Stellungnahme zu	Esketamin/Spravato®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.03.2023 hat für Spravato® auf Grundlage des von der Janssen-Cilag GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren (Neubewertung nach Fristablauf: Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 15.06.2023 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1573) zur Dossierbewertung von Spravato® (Indikation: therapieresistente Major Depression) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

Zielpopulation in der Indikation therapieresistente Major Depression

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zielpopulation in der Indikation therapieresistente Major Depression</p> <p>Der pU gibt in seinem Dossier die Zielpopulation wie folgt an:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: 316.561 – 505.315 <p>Das IQWiG bezeichnet die Untergrenze als „weitgehend plausibel“, die Obergrenze als „mit Unsicherheit behaftet“. Insgesamt beurteilt das IQWiG die vorliegenden Zahlen als „valider“ als „die Schätzung auf Basis früherer Beschlüsse (932.000 bis 974.000 Patientinnen und Patienten)“.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH liegt der Anteil der GKV-Patienten mit therapieresistenter Major Depression in der Zielpopulation in der Versorgungsrealität deutlich unter den Angaben aus früheren Beschlüssen (932.000 – 974.000) (1):</p> <p>Eine repräsentative Umfrage an 51.547 Teilnehmern aus 21 Ländern weltweit ergab, dass in Deutschland lediglich 31,6 % der Patienten mit Major Depression tatsächlich eine minimal adäquate Behandlung erhalten (2). Somit ergibt sich unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität in Deutschland folgende annähernde Berechnung für die GKV-Patienten mit therapieresistenter Major Depression in der Zielpopulation:</p> <p>Untergrenze: $932.000 \times 0,316 = \mathbf{294.512}$</p> <p>Obergrenze: $974.000 \times 0,316 = \mathbf{307.784}$</p> <p>Auch wenn die vorgelegten Berechnungen mit Unsicherheiten behaftet sind und nur auf einer geringen Anzahl von Quellen beruhen, bestätigen sie doch, dass der Versorgungsanteil der Patienten mit</p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p><u>Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben</u></p> <p>ca. 317 000 bis 505 000 Patientinnen und Patienten</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers basieren auf einer Analyse von Versorgungsdaten sowie einer Literaturrecherche. Beide Herangehensweisen sind mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Bei der Analyse der Versorgungsdaten ergeben sich Einschränkungen u.a. durch das Heranziehen von Opipramol-Verordnungen und die Einschränkung auf mindestens drei aufeinanderfolgende Verordnungen sowie mindestens zwei antidepressive Vortherapien mit jeweiligem Substanzklassenwechsel.</p> <p>Die Ableitungen aus der Literaturrecherche sind aufgrund von uneinheitlichen Definitionen von Therapieresistenz, fehlender Einschränkung auf mittelgradige und schwere Depressionen, Ausschluss von Komorbiditäten und weiteren Aspekten von unsicherer Aussagekraft.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapieresistenter Major Depression deutlich unterhalb der im früheren Beschluss angegebenen Zahlen liegt.	<p>Zusammenfassend kann die Untergrenze als plausible Annäherung an die Patientenzahlen betrachtet werden, die Obergrenze ist mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf 932 000 bis 974 000 beziffert. Dieser Berechnung lag die Annahme zugrunde, dass der Anteil von Therapieresistenz unter depressiv Erkrankten bei einem Drittel liegt, woraus sich erhebliche Unsicherheiten ergeben. Die jetzige Schätzung stellt eine validere Annäherung dar.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI). 2021.
2. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, Gruber M, Sampson N, Aguilar-Gaxiola S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br J Psychiatry*. 2017;210(2):119-24.

5.12 Stellungnahme Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer: UK Dresden

Datum	04.07.2023
Stellungnahme zu	Esketamin / Spravato <i>[therapieresistente Depression]</i>
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Bauer , Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Sprecher des Zentrums für Seelische Gesundheit am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden; Lehrstuhlinhaber für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer Prof. M. Bauer: allgemeine Vorbemerkung zu meiner Person und Erfahrungen in diesem Indikationsbereich: Ich habe seit über 30 Jahren umfangreichste Erfahrungen in Forschung und klinischer Praxis im Bereich therapieresistenter Depressionen und deren Behandlung mit Pharmaka und anderen Behandlungsmethoden inkl. EKT und Psychotherapie.

Nationale Reputation in diesem Gebiet habe ich u.a. erworben durch (s. auch Literaturverzeichnis):

- **Autor und Vertreter der Fachgesellschaft DGPPN in der Nationalen VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression** – Langfassung, Version 3.0. 2022. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).
- **Federführender Autor und Projektleiter seit 2007 der deutschen S3-Leitlinie der DGPPN und Deutschen Gesellschaft für bipolare Störungen (DGBS) zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen.** Letzte 2. Auflage 2020; Springer-Verlag GmbH, Berlin
- **Federführender Herausgeber der deutschsprachigen Standardwerke Bauer M, Berghöfer A, Brakemeier E, Adli M (Hrsg) (2022) Therapieresistenz bei Depressionen und bipolaren Störungen. Springer-Verlag GmbH, Berlin“, sowie Bauer M, Berghöfer A, Adli M (Hrsg.) (2005) Akute und therapieresistente Depressionen. Springer, Heidelberg.**

Internationale Reputation in diesem Gebiet habe ich u.a. erworben durch die Publikation maßgeblicher Originalarbeiten (s. Literaturverzeichnis am Ende des Dokumentes), insbesondere zur pharmakologischen Augmentationsbehandlung mit Lithium und Quetiapin sowie zur Algorithmus-gestützten Therapie (Stufenplan zur Vermeidung von Therapieresistenter Depression), sowie durch den Vorsitz seit 2006 der internationalen Task Force der **World Federation of Societies of Biological Psychiatry** (www.WFSBP.org), die seit 2002 unter meiner Federführung evidenz-basierte Behandlungsleitlinien zur Behandlung von depressiven Erkrankungen publiziert.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung von Prof. M. Bauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es handelt sich um die erste klinische Esketamin Studie, die Daten in der Akutphase (8 Wochen) als auch in der Erhaltungsphase über 24 Wochen untersucht hat, ○ die als Überlegenheitsstudie von Esketamin zu Quetiapin retard, beide in Kombination mit einer bestehenden SSRI/SNRI Therapie, geplant wurde, ○ mit hohen Remissionsraten bei TRD Patienten, die deutlich über den Ansprechraten von 14% in der 3. Linie in der STAR*D Studie (Rush AJ et al. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905-1917) liegen, ○ die für Esketamin signifikante Ergebnisse in der Symptomverbesserung und Erreichen der Remission basierend auf der MADRS über 8 Wochen und über 32 Wochen zeigt ○ und darüber hinaus eine Überlegenheit in mehrere patientenrelevanten Endpunkte (PHQ-9, EQ-5D, QLDS, SF-36) aufführt. 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.16 Tab. 2 Seite 17, 4-7 Zeile	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a, b} „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d • einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d • einer elektrokonvulsiven Therapie • einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse. <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [7] den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden. c. Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend. d. als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</p>	<p>Bislang wurde für Erwachsene mit therapieresistenter Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von folgenden Optionen angesehen: Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse (Switch) und EKT.</p> <p>Auf der Basis der aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen durch die im September 2022 veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression sowie vor dem Hintergrund der eingegangenen Stellungnahmen erachtet der G-BA es als erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Abweichend vom Vorgehen des pU wird die RCT ESCAPE-TRD nicht für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.“</p> <p>Anmerkung Prof. M. Bauer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Therapieoptionen bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie, die in der Nationalen VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression genannt werden (NVL 2022, Abb. 13, S. 128) sind aus klinischer und evidenzbasierter Sicht nicht unbedingt als gleichrangig zu verstehen. • Es gibt in der NVL keine klare differentielle Empfehlung, bei welcher spezifischen TRD-Patientenpopulationen eine der Therapieoptionen klar zu bevorzugen wäre <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufgrund der geringen Evidenzlage hat der Wechsel eines Antidepressivums nach Nichtansprechen auf ein Antidepressivum nur eine „kann“ Empfehlung. Allerdings wird dies insbesondere im hausärztlichen Bereich durchaus als gängige Praxis angesehen. • Für die anderen genannten Optionen (Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, die Augmentation mit Lithium und die Augmentation mit Quetiapin) werden in der NVL keine näheren Angaben zu einer differenzierten Betrachtung gegeben und auch keine Empfehlungen hinsichtlich unterschiedlicher Patientengruppen, Diagnosen u.a. gemacht. Die verschiedenen 	<p>Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht den Wechsel des Antidepressivums als nachrangige Therapieoption bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum und empfiehlt zudem maximal einen einmaligen Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch als Optimierungsmöglichkeit nach mindestens zwei unterschiedlichen Therapieversuchen mit Antidepressiva nicht weiter sachgerecht.</p> <p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapien sind hinsichtlich Wirkeintritt, Nebenwirkungen und Anwendbarkeit unterschiedlich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quetiapin retard oder eine AP Augmentation wird in mehreren klinischen Leitlinien empfohlen (CANMAT 2016; NVL 2022; EMA/CHMP Guidelines on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression 2013; Bauer M, et al. 2013. WFSBP Guidelines 2013. World J Biol Psychiatry. 2013;14(5):334-85) <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Evidenz für die Augmentation mit Quetiapin retard ergibt sich laut NVL ((siehe NVL S. 133) u.a. aus einer Cochrane Metaanalyse in der sich eine Verbesserung der depressiven Symptomatik nach 8–12 Wochen zeigte (Quetiapin SMD -0,32 (95% KI -0,46; -0,18); I2 = 6%; N = 3, n = 977; hohe Evidenzqualität; Davies P, et al. Cochrane Database Syst Rev 2019; 12:CD010557). Allerdings zeigten sich höhere Abbruchraten in der Augmentationstherapie mit Quetiapin retard als unter Fortführung der Antidepressiva-Monotherapie (10–39% vs. 12–23%) ○ Laut WFSBP Leitlinie (Bauer M. et al. 2013. World J Biol Psychiatry. 2013;14(5):334-385; Bauer M. et al. 2017. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017;21(3):166-176) gehören die Augmentation mit Lithium, Quetiapin und Aripiprazol zu den am besten untersuchten Strategien in der Behandlung der therapieresistenten Depression. Speziell für die Augmentation mit Antipsychotika spricht die WFSBP Leitlinie (Bauer M. et 	<p>Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Auch wenn die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie aus den oben genannten Gründen nicht als mit den pharmakotherapeutischen Strategien gleichwertige therapeutische Option im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression gesehen und daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>al. 2017) folgende Empfehlung aus „In summary, augmentation of antidepressants with quetiapine or aripiprazole represents an alternative to lithium augmentation and is recommended in case monotherapy failed“. Allerdings ist Aripirazol in Deutschland nicht als Augmentationstherapie in der Depression zugelassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgrenzung gegenüber einer EKT <ul style="list-style-type: none"> ○ Die EKT rückt als Therapieoption insbesondere erst in späteren Therapielinien >3 bzw. bei Sonderfällen in den Fokus. In der NVL ist sie erst bei „Weitere Optionen bei mehrfachem Nichtansprechen“ (siehe NVL S. 133) gelistet. ○ Die Empfehlung der NVL (Empfehlung 7-27, S. 148) lautet zudem „Elektrokonvulsionstherapie soll Patient*innen bei therapieresistenten depressiven Episoden angeboten werden, insbesondere im höheren Lebensalter oder bei psychotischer Symptomatik.“ Die EKT ist somit eher für bestimmte Patientengruppen relevant. Diese Anwendung entspricht darüber hinaus der üblichen klinischen Praxis. ○ EKT steht flächendeckend und somit einem Großteil der TRD Patient*innen nicht zur Verfügung. Zudem ist die EKT nur im (teil)stationären Bereich durchführbar. <p>Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass eine Single-Comparator geeignet ist und Quetiapin retard eine hohe Evidenz aufweist.</p>	zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Quetiapin retard ist für die weitaus meisten TRD-Patienten geeignet und angemessen. • Es ist in mehreren psychiatrischen Indikationen zugelassen, ist breit anwendbar und nur bei gleichzeitiger Anwendung mit P-450-3A4-Hemmern oder Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff kontraindiziert (Fachinformation Quetiapin retard). Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und Hyperglykämie können problematisch sein und die Verträglichkeit herabsetzen. Insgesamt ist Quetiapin aber eines der am meist verschriebenen Psychopharmaka in Deutschland und das am häufigsten verschriebene Antipsychotikum Fritze J. 2020. Psychopharmakotherapie 2020;27:57–61 • Bei Lithium hingegen ist ein Monitoring des Serumspiegels notwendig, um Nebenwirkungen und eine Lithiumintoxikation zu vermeiden; außerdem sind zahlreiche Wechselwirkungen zu beachten (Bauer & Gitlin 2016, pp. 115-116; Fachinformationen zu Lithium). Aus diesem Grund wird Lithium in aller Regel nur von erfahrenen Fachärzten und insbesondere Kliniken eingesetzt, was entsprechend in der NVL adressiert wird (NVL 2022; S 135, Zeile 1-4). • Quetiapin retard kann problemlos ambulant angewendet werden und steht damit allen Patienten unabhängig vom klinischen Setting zur Verfügung 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassung: Quetiapin retard kann für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Quetiapin retard kann im beschriebenen Indikationsgebiet als Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patient*innen als geeignete Therapie erachtet werden, so dass die Single-Komparator-Studie eine adäquate Umsetzung der ZVT darstellt.</p>	

Literaturverzeichnis

- Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0. 2022. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). DOI: 10.6101/AZQ/000493. www.leitlinien.de/depression. Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html
- Bauer M**, Pfennig A, Schäfer M, Falkai P (Hrsg) (2020) DGPPN, DGBS, S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. 2. Auflage. Springer-Verlag GmbH, Berlin
- Bauer M**, Berghöfer A, Brakemeier E, Adli M (Hrsg) (2022) Therapieresistenz bei Depressionen und bipolaren Störungen. Springer-Verlag GmbH, Berlin
- Bauer M**, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. 2013. [World Federation of Societies of Biological Psychiatry \(WFSBP\) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders](#). World J Biol Psychiatry. 2013;14(5):334-85. doi: 10.3109/15622975.2013.804195.
- Bauer M**, Severus E, Moller HJ, Young AH, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017;21(3):166-176.
- Bauer M**, Severus E, Möller HJ, Young AH; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. [Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines](#). Int J Psychiatry Clin Pract. 2017;21(3):166-176. doi: 10.1080/13651501.2017.1306082.
- Bauer M**, Demyttenaere K, El-Khalili N, Thase ME, Papakostas GI, Szamosi J, Earley HE (2014) Pooled analysis of adjunct extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) in patients with major depressive disorder according to ongoing SSRI or SNRI treatment. Int Clin Psychopharmacol 29(1):16-25
- Bauer M**, Dell'osso L, Kasper S, Pitchot W, Dencker Vansvik E, Köhler J, Jørgensen L, Montgomery SA. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. J Affect Disord. 2013 Oct;151(1):209-19.
- Vieta E, **Bauer M**, Montgomery S, McIntyre RS, Szamosi J, Earley WR, Eriksson H (2013) Pooled analysis of sustained response rates for extended release quetiapine fumarate as monotherapy or adjunct to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. J Affect Disord 150(2):639-643
- Bauer M**, Pretorius HW, Constant E, Earley W, Szamosi J, Brecher M (2009) Extended release quetiapine fumarate as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Clin Psychiat 70(4):540–549
- Bauer M**, Pfennig A, Linden M, Smolka MN, Neu P, Adli M (2009) Efficacy of an algorithm-guided treatment compared to treatment as usual: a randomized controlled study of inpatients with depression. J Clin Psychopharm 29(4):327-333
- Bauer M**, Gitlin M (2016) Drug interactions with Lithium. In: The Essential Guide to Lithium Treatment. Springer International Publishing, Basel, pp. 115-116.
- Davies P, Ijaz S, Williams CJ, et al. 2019 Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. Cochrane Database Syst Rev 2019; 12:CD010557. DOI: 10.1002/14651858.CD010557.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/31846068>.

Fritze J. 2020. Verordnung von Neuro-Psychopharmaka. Psychopharmakotherapie 2020;27:57–61.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. [Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report.](#) Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905-17. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.

5.13 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	6. Juli 2023
Stellungnahme zu	Esketamin (therapieresistente Major Depression), Nr. 1573, A23-18, Version 1.0, Stand: 12.06.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Esketamin, das S-Enantiomer von Ketamin, ist ein nicht-selektiver, nicht-kompetitiver 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 α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-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, γ-Aminobuttersäure (GABA)- oder Opioidrezeptoren. Die Verabreichung von Esketamin erfolgt nasal.</p> <p>Esketamin ist in Kombination mit einem SSRI (Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor) oder SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor) zugelassen bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die auf mindestens zwei unterschiedliche Antidepressiva (AD) nicht angesprochen hat (therapieresistente Depression). Außerdem besteht eine Zulassung zur akuten Kurzzeitbehandlung depressiver Symptome, die nach ärztlichem Urteil einem psychiatrischen Notfall entsprechen, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Esketamin bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 19.08.2021 eine Befristung des Beschlusses für die therapieresistente Depression bis zum 15.06.2023 aus (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf legt der pU die Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD vor.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. I.5-I.6, S. I.12-I.13	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Esketamin wird bewertet bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression in Kombination mit einem SSRI oder SNRI.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI</p> <table border="1" data-bbox="331 746 1205 1056"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 746 658 794">Indikation</th> <th data-bbox="658 746 1205 794">Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a,b}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 794 658 1056">Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben</td> <td data-bbox="658 794 1205 1056"> Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von^c: <ul style="list-style-type: none"> • einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d • einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d • einer elektokonvulsiven Therapie • einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse </td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.</p> <p>c. Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend.</p> <p>d. als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</p> <p>SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}	Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ^c : <ul style="list-style-type: none"> • einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d • einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d • einer elektokonvulsiven Therapie • einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse 	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI 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, wird vom G-BA eine Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard (jeweils als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie) oder Kombination zweier Antidepressiva bestimmt.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}					
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ^c : <ul style="list-style-type: none"> • einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d • einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d • einer elektokonvulsiven Therapie • einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT ist nachvollziehbar und entspricht den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien.</p> <p>Ein (zweifaches) Versagen einer antidepressiven Medikation in der Behandlung einer depressiven Episode ist häufig. Gemäß metaanalytisch aufbereiteter Studienlage und der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Depression (2) stehen für diese Situation mehrere pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die vom G-BA zutreffend zusammengefasst wurden (Augmentation mit Lithium, Augmentation mit Quetiapin retard, Kombination zweier Antidepressiva [wobei nur bestimmte Antidepressiva-Kombinationen empfehlenswert sind] oder Elektrokonvulsionstherapie [EKT]). Der G-BA legte fest, dass die Auswahl „nach ärztlicher Maßgabe“ erfolgen soll (3). Dies entspricht der Behandlungsrealität und der Tatsache, dass (abgesehen von den unterschiedlichen Kontraindikationen gegen die verschiedenen Optionen) keine evidenzbasierten Auswahlkriterien oder spezifischen Responseprädiktoren bekannt sind.</p> <p>Der pU und das IQWiG identifizierten (nur) eine Studie zur Beantwortung der Frage nach dem Zusatznutzen (ESCAPE-TRD). Das IQWiG kam in seiner Dossierbewertung zu der Einschätzung, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da nicht gewährleistet sei, dass die Beschränkung des Vergleichsarms in der Studie auf eine Augmentation mit Quetiapin retard in adäquater Weise einer Umsetzung der G-BA-Vorgabe zur ZVT, nach der die</p>	<p>Bislang wurde für Erwachsene mit therapieresistenter Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von folgenden Optionen angesehen: Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse (Switch) und EKT.</p> <p>Auf der Basis der aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen durch die im September 2022 veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression sowie vor dem Hintergrund der eingegangenen Stellungnahmen erachtet der G-BA es als erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht den Wechsel des Antidepressivums als nachrangige Therapieoption bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum und empfiehlt zudem maximal einen einmaligen Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch als Optimierungsmöglichkeit nach mindestens zwei unterschiedlichen Therapieversuchen mit Antidepressiva nicht weiter sachgerecht.</p> <p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie „nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung folgender Optionen“ zu erfolgen habe, entspricht. Entscheidend ist hier insbesondere, ob die Vorgabe der ZVT des G-BA so zu verstehen ist, dass eine der genannten Optionen als ZVT ausreichend ist, oder ob die ZVT in einer Auswahl aus mehreren Optionen besteht. Die Formulierung „nach ärztlicher Maßgabe“ weist darauf hin, dass der G-BA in einer ZVT eine Auswahl zwischen mehreren Optionen sieht. Der Bewertung des IQWiG ist daher prinzipiell zu folgen.</p> <p>Eine Auswahl der Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe schließt ein doppelblindes Design aus. Ein solches wäre kaum umsetzbar, da die verschiedenen in Betracht kommenden Optionen sehr unterschiedliche Behandlungsmaßnahmen erfordern (etwa regelmäßige Lithiumspiegelbestimmungen bei einer Lithiumaugmentation oder wiederkehrende Kurznarkosen bei einer EKT). Da die Studie ESCAPE-TRD aber nicht verblindet durchgeführt wurde, hätte dies einer Umsetzung der ZVT im Sinne einer Auswahl aus mehreren Optionen nicht im Wege gestanden.</p> <p>Der pU argumentiert, dass das gewählte Design einer Single-Komparator-Studie insbesondere deswegen eine angemessene Umsetzung der ZVT-Vorgabe sei, da keine etablierten, wissenschaftlich evidenzbasierten oder in Leitlinien empfohlenen Auswahlkriterien zwischen den verschiedenen vom G-BA benannten Optionen bestehen. Diese Aussage ist zunächst zutreffend.</p> <p>Beim systematischen, metaanalytischen Vergleich der Zugabe von Lithium, Quetiapin und anderer atypischer Neuroleptika (second-</p>	<p>therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Auch wenn die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie aus den oben genannten Gründen nicht als mit den pharmakotherapeutischen Strategien gleichwertige therapeutische Option im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression gesehen und daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>generation antipsychotics, SGA) sowie Esketamin zu einem unzureichend wirksamen Antidepressivum (4) schnitt – jeweils im Vergleich zu einer Placebozugabe – eine Lithiumaugmentation mit einer NNT von 5 (95 % Konfidenzintervall [CI] 4–10) am besten und deutlich besser als eine Quetiapinaugmentation (13 (95 % CI 8–42) ab. Vier andere SGA schnitten besser, zwei weitere schlechter als Quetiapin ab (alle sechs aber ebenfalls schlechter als Lithium; alle SGA außer Quetiapin wären in Deutschland für die hier untersuchte Indikation off-label). Auch eine Esketaminaugmentation schnitt schlechter als eine Lithiumaugmentation ab 7 (95 % CI 5–10).</p> <p>Dem gegenüber steht eine Studie, in der durch randomisierte Zuteilung direkt eine Lithium- mit einer Quetiapinaugmentation verglichen wurde (4). In dieser großen Studie zeigten sich keine klaren Unterschiede zwischen der Quetiapinaugmentation und der Lithiumaugmentation mit tendenziellen Vorteilen für die Quetiapinaugmentation (5).</p> <p>Für die EKT kann diskutiert werden, ob sie den pharmakologischen Alternativen in ihrer Wirksamkeit überlegen ist. Der größte Teil der EKT-Studien, die mit einer aktiven Behandlung vergleichen, kontrollierten gegen eine Antidepressiva-Monotherapie, wie sie in der vorliegenden Fragestellung nicht in Betracht kommt, und/oder haben methodische Limitationen (die EKT-Studien sind zu einem großen Teil alt und damit aus einer Zeit, in der nicht die heute gültigen methodischen Standards galten). Entscheidender ist aber, dass es nicht der Versorgungsrealität entsprechen würde anzunehmen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD im klinischen Behandlungsalltag eine EKT</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhalten hätten. Hiergegen sprechen Aufwand, Verfügbarkeit, Vorbehalte gegen diese Behandlungsmethode und dass in den meisten Leitlinien einschließlich der deutschen NVL Depression (2) die EKT erst bei einem höheren Grad von Therapieresistenz empfohlen wird, als er in der Studie ESCAPE-TRD vorlag.</p> <p>Zusammengefasst stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu, dass die ZVT nicht gemäß den Vorgaben des G-BA umgesetzt wurde. Aus den dargelegten Gründen ist aber nicht zwingend zu schließen, dass die Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD hierdurch so systematisch verzerrt (etwa zugunsten des Esketamin-Arms) oder systematisch in ihrer Übertragbarkeit auf die klinische Versorgung beeinträchtigt sind, dass die Studie gänzlich unberücksichtigt bleiben muss. Vielmehr resultiert hieraus eine höhere Unsicherheit der aus der Studie zu ziehenden Schlussfolgerungen.</p>	
	<p><u>Studie</u></p> <p>Studiendauer und Einschluss-/Ausschlusskriterien</p> <p>In die jetzt vorgelegte Studie ESCAPE-TRD wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis einschließlich 74 Jahren eingeschlossen, die die DSM-V-Diagnosekriterien einer Major Depressive Disorder (MDD) ohne psychotische Symptome erfüllen sowie zusätzlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein IDS-C30-Wert von ≥ 34, entsprechend einer moderaten bis schweren Depression, • Behandlungsresistenz, definiert als Nicht-Ansprechen auf mindestens zwei vorangegangene Behandlungen mit Antidepressiva, 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einschließlich eines SSRI oder SNRI in adäquater Dosierung und Dauer (≤ 25 % Verbesserung der Symptome).</p> <p>Erlaubte Begleittherapien waren u. a. Benzodiazepine und Schlafmittel. Nicht erlaubt waren u. a. Lithium, Schilddrüsenhormone zur Behandlung von Depressionen, Ketanserin, Johanniskraut, CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren sowie Arzneimittel, die ein Elektrolyt-Ungleichgewicht oder eine QT-Verlängerung verursachen.</p> <p>Der MADRS(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)-Gesamtscore betrug 31 Punkte und war 4–6 Punkte niedriger als in den Studien zur Akutbehandlung. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer hatte zwei bis fünf vorangehende depressive Episoden. Etwa ein Drittel der Studienteilnehmenden war männlich.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Studie ESCAPE-TRD weist mit einer Akuttherapie von acht Wochen und einer sich anschließenden Erhaltungstherapie von 24 Wochen (und einer hierauf folgenden zweiwöchigen Nachbeobachtung) eine adäquate Studiendauer auf, die es auch ermöglicht zu untersuchen, inwieweit es in dem Behandlungsarmen zu frühen Rückfällen kommt. Die Behandlungsdauer der Studie ist länger, als die der meisten Studien zur Akutbehandlung einer depressiven Episode (etwa mit Antidepressiva).</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien für eine Studie der Phase III B sind insgesamt nachvollziehbar und akzeptabel. Sie entsprechen der Guideline der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (6).</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin basiert auf der offenen, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie ESCAPE-TRD, in der Esketamin mit Quetiapin retard verglichen wurde, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI. Es liegen Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit über einen Beobachtungszeitraum von 8 und 32 Wochen vor.</p> <p>In der Mortalität zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.</p> <p>In der Kategorie Morbidität lassen sich Vorteile von Esketamin für Remission und Ansprechen (erhoben mittels MADRS), bei der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Vielzahl der psychiatrischen und kardiovaskulären Ausschlusskriterien bedeuten allerdings eine gewisse Einschränkung der Übertragbarkeit auf den derzeitigen Versorgungskontext. Weiterhin beschränken die Einschlusskriterien die Teilnahme an der Studie ESCAPE-TRD auf Patientinnen und Patienten unter 75 Jahre. Dies ist bei der Übertragung der Ergebnisse der Studie zu beachten. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie (7) zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Depression im Alter durch Esketamin.</p> <p>Ansonsten ist die Studienpopulation repräsentativ, etwa hinsichtlich eines Anteils an weiblichen Studienteilnehmerinnen von zwei Dritteln (entspricht der Epidemiologie der Depression), des Alters, des Ersterkrankungsalters, der Vorbehandlungen und der bisherigen Anzahl depressiver Episoden. Die durchschnittliche Dauer der aktuellen depressiven Episode ist mit circa 66 Wochen hoch, aber nicht atypisch. Auch die Depressionsschwere zu Behandlungsbeginn, gemessen mit der MADRS, ist repräsentativ.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Es wurden zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt: Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere gemäß MADRS-Gesamtscore, geografische Region, Anzahl der Vortherapien, auf die der/die Studienteilnehmer/in nicht angesprochen hat, Wirkstoffklasse des bereits bestehenden oralen Antidepressivums.</p> <p>Diese sind klinisch relevant. Ängstliche, atypische und melancholische Depression wurden in dieser Studie nicht untersucht.</p>	<p>allgemeinen depressiven Symptomatik (erhoben mittels PHQ-9 und QLDS), beim Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) und für die funktionale Remission zu Woche 32 (mittels SDS) feststellen. Keine relevanten Unterschiede zeigen sich für den Endpunkt Suizidalität (erhoben mittels C-SSRS).</p> <p>In der Kategorie Lebensqualität ergeben die Auswertungen zu den mittels SF-36v2 erhobenen Endpunkten Vorteile von Esketamin gegenüber Quetiapin retard zu Woche 32 (körperlicher Summenscore) sowie zu Woche 8 und 32 (psychischer Summenscore).</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile für Esketamin in Bezug auf die Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und im Detail Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen für Esketamin gegenüber Quetiapin retard in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Major Depression vorliegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Statistische Auswertung und Verzerrungspotential</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Während die NVL Depression für die in der Studie ESCAPE-TRD untersuchte Behandlungssituation eine Quetiapinaugmentation, eine Lithiumaugmentation und eine Antidepressiva-Kombination nur mit einer „Sollte“-Empfehlung anrät, wird eine Psychotherapie mit dem höchsten Empfehlungsgrad („Soll“) empfohlen. Der Kritik des IQWiG daran, dass unbekannt ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen der Studie eine Psychotherapie durchführten (und welche Form und welche Intensität der Psychotherapie), ist daher zuzustimmen. Bei einer Ungleichverteilung auf die beiden Studienarme könnten die Ergebnisse potenziell erheblich verzerrt sein. Aus der fehlenden Information resultiert also eine zusätzliche Unsicherheit in der Ergebnisbewertung.</p> <p>Ferner ist von einer Verzerrung der Studienergebnisse durch Erwartungseffekte auf Seiten der Studienteilnehmenden und der Untersucher auszugehen. Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, was angesichts der unterschiedlichen Applikationsformen der beiden Behandlungen (Nasenspray vs. Kapseln) einen erhöhten Aufwand erfordert hätte. Eine Verblindung wäre auch weitgehend daran gescheitert, dass Esketamin-Nasenspray bei fast allen Patientinnen und Patienten rasch sehr charakteristische Nebenwirkungen, etwa in Form dissoziativer Symptome, hervorruft, die unmittelbar zu einer Entblindung führen würden (in einigen Studien mit Esketamin oder Ketamin wurde</p>	<p>Die Aussagesicherheit der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft, was durch das hohe Verzerrungspotential bei offenem Studiendesign und subjektiver Endpunkterhebung sowie durch den hohen Anteil nach Studienabbruch ersetzter Werte begründet ist.</p> <p>Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Esketamin gegenüber Quetiapin retard festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>daher ein Benzodiazepin als Vergleich gewählt, was diese Schwierigkeit aber nur partiell zu mindern vermag). Gerade in der Depressionsbehandlung ist ein besonders hoher Placeboeffekt deutlich belegt, und es ist anzunehmen, dass dieser in der Kenntnis, dem neuartigen Wirkstoff mit seinem neuen Wirkmechanismus und seine andersartigen Applikationsform zugelost worden zu sein, besonders hoch ausfällt. Die spezifischen, zum Teil sehr eindrucksvollen Nebenwirkungen (Dissoziationen, Wahrnehmungsverzerrungen) verstärken den Placeboeffekt. Die Tatsache, dass die Beurteilung der Depressionsschwere mit der MADRS durch das Studienpersonal verblindet erfolgte, kann diese Verzerrung nur geringfügig abschwächen, da der patientenseitige Placeboeffekt erhalten bleibt und zudem in der Realität primär verblindete Rater häufig rasch erblindet werden, weil Studienteilnehmende Antworten geben wie „In den Stunden nach dem Nasenspray lässt mein Grübeln nach“.</p>	
	<p>Endpunkte</p> <p>Das IQWiG geht davon aus, dass in der Studie ESCAPE-TRD die ZVT nicht adäquat umgesetzt wurde und somit keine geeignete Studie zur Beurteilung vorliegt. In seiner Dossierbewertung stellt das IQWiG zwar Ergebnisse der Studie vor, bezieht diese aber aus dem genannten Grund nicht in seine Bewertung ein.</p> <p>Mortalität</p> <p>In der Studie ESCAPE-TRD verstarb ein Studienteilnehmer/eine Studienteilnehmerin mit kardiovaskulären Risikofaktoren aus unbestimmter Ursache im Esketamin-Arm und ein</p>	<p>Es wird auf die obigen zusammenfassenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienergebnissen der Studie ESCAPE-TRD verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienteilnehmer/eine Studienteilnehmerin aufgrund eines Schlaganfalls im Quetiapin-retard-Arm. Beide Ereignisse wurden vom Studienarzt/von der Studienärztin als nicht mit dem Studienarzneimittel in Verbindung stehend eingestuft (Modul 4A).</p> <p>Morbidität</p> <p>Entsprechend der deskriptiven Darstellung des IQWiG ergeben sich für Esketamin in Bezug auf die Morbidität:</p> <p>Vorteile zu Woche 8 und Woche 32 bei den Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remission (MADRS), • Ansprechen (MADRS), • allgemeine depressive Symptomatik (Patient Health Questionnaire – 9 [PHQ-9] und Quality of Life in Depression Scale [QLDS]), • Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (psychischer Summenscore des Short Form-36 Health Survey Version 2 [SF-36v2]) <p>sowie</p> <p>Vorteile zu Woche 32 bei den Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • funktionale Remission (Sheehan Disability Scale [SDS]), 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des SF-36v2). 	
	<p>Schaden</p> <p>Entsprechend der deskriptiven Darstellung des IQWiG ergeben sich in Bezug auf den Schaden:</p> <p>Nachteile bei den Endpunkten,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC], unerwünschte Ereignisse [UE]) und • psychiatrische Erkrankungen (SOC, UE). <p>Die Gesamtrate der UE war mit 91,9 % der Studienteilnehmenden im Esketamin-Arm höher als im Quetiapin-retard-Arm mit 78,0 %. Allerdings handelte es sich bei Esketamin zu über 80 % um transiente UE am Tag der Anwendung, wie Somnolenz, Dissoziation und Sedierung.</p> <p>Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigten die Studienergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Esketamin und Quetiapin retard.</p> <p>Unter Esketamin traten die schon bekannten spezifischen UE auf, eine Blutdruckerhöhung von ca. 12 mm Hg systolisch und 8 mm Hg diastolisch, die sich in ca. 1,5 Stunden zurückbildeten sowie das Auftreten von Dissoziation.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein Nachteil der Behandlung mit Quetiapin retard ist die erhebliche Gewichtszunahme, vermutlich verbunden mit einer metabolischen Störung, sowie die unerwünschte Sedierung.</p> <p>Therapieabbrüche unter einer Behandlung mit Esketamin waren signifikant seltener als unter einer Therapie mit Quetiapin.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die vorliegenden Endpunkte beinhalten klinisch relevante Angaben, etwa zur Depressionsschwere, Remissionsrate, Responserate, Lebensqualität, funktionalen Remission, zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten oder UE.</p> <p>In den Endpunkten zur klinischen Symptomatik schneidet die Esketamin-Gruppe fast durchgehend (statistisch signifikant) besser ab als die Gruppe mit der Quetiapinaugmentation. Die Unterschiede in den wichtigsten Parametern erreichen auch eine Größenordnung, die als klinisch relevant zu bezeichnen ist. Dies gilt auch für den primären Zielparameter Remissionsrate zu Woche 8 (39,3 % vs. 23,8 %). Zu beachten ist aber, dass aufgrund der fehlenden Verblindung von einer Verzerrung zugunsten des Esketamin-Arms auszugehen und aus den oben genannten Gründen (unzureichende Umsetzung der ZVT; fehlende Angaben zur Psychotherapie in den beiden Behandlungsarmen) eine deutliche Unsicherheit der Ergebnisse anzunehmen ist.</p> <p>Unter relativierender Beachtung der genannten Verzerrung sowie Unsicherheit der Studienergebnisse ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt günstig. Den oben genannten Wirksamkeitsvorteilen</p>	<p>Es wird auf die obigen zusammenfassenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienergebnissen der Studie ESCAPE-TRD verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>steht zwar eine höhere Rate an (irgendwelchen) UE gegenüber (91,9 % aller Studienteilnehmenden vs. 78,0 %), bei den SUE einschließlich den Todesfällen gibt es aber keine Unterschiede und die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen ist wie bereits oben ausgeführt im Quetiapin-retard-Arm sogar höher (11 % vs. 4,2 %; $p = 0,002$).</p> <p>Eindeutig höhere Nebenwirkungen gibt es aber bei den Esketamin-typischen Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel, Dissoziation, Parästhesien, „psychiatrische“ Nebenwirkungen und Nebenwirkungen des Nervensystems, aber auch Übelkeit und Erbrechen. Hier ist aber typischerweise davon auszugehen, dass diese Nebenwirkungen nur kurzzeitig nach der Applikation des Nasensprays anhielten, und sie führten offensichtlich nicht zu einer erhöhten Abbruchrate, weshalb das Nutzen-Risiko-Verhältnis, wie bereits genannt, als günstig bewertet wird.</p> <p>Die UE sind überwiegend schnell reversibel und beherrschbar. Das Suizidrisiko unter und nach der Therapie bedarf der weiteren Überprüfung.</p> <p>Für Esketamin ist nach wie vor das Missbrauchspotenzial nicht endgültig geklärt. Ebenso bedarf das Auftreten von Zystitiden der weiteren Beobachtung.</p> <p>Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist angesichts der Schwere der Erkrankungen als günstig anzusehen. Ein Vorteil gegenüber Quetiapin retard besteht in der geringeren andauernden Sedierung und in Bezug auf Gewichtszunahme und metabolische Störung.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die geringe Effektstärke gegenüber Quetiapin retard und die Tatsache, dass es sich bei ESCAPE-TRD um eine einzelne und offene Studie handelt, die zudem – soweit bekannt – bislang nicht in einem Peer-review-Journal publiziert wurde, stellen eine deutliche Einschränkung dar.</p> <p>Größere Abweichungen zeigten sich in Bezug auf die geografische Region. Dementsprechend gilt die Wirksamkeit bei japanischen und chinesischen Patienten nicht mehr als belegt (siehe Fachinformation (8)).</p> <p>Relevant für den hiesigen Versorgungskontext sind die beobachteten signifikanten Interaktionen bez. der Wirksamkeit (gemessen mit MADRS) und der Substanzklasse des bereits bestehenden oralen Antidepressivums: Ansprechen, Remission und Zeit bis zur ersten Remission. Esketamin scheint in Kombination mit einem SNRI besser zu wirken als Quetiapin retard, jedoch kaum besser in Kombination mit einem SSRI.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.37, Tab. 12</p>	<p><u>Weitere Kommentare</u></p> <p>In der Studie ESCAPE-TRD, der bisher einzigen seit dem ersten Verfahren zur frühen Nutzenbewertung vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zur Erhaltungstherapie, werden in der Dossierbewertung des IQWiG bez. des primären Endpunktes Morbidität folgende Ergebnisse dargestellt (s. IQWiG-Dossierbewertung Tabelle 12):</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI/SNRI vs. Quetiapin retard SSRI/SNRI</p>	<p>Es wird auf die obigen zusammenfassenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienergebnissen der Studie ESCAPE-TRD verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Esketamin + SSRI/SNRI		Quetiapin retard + SSRI/SNRI		Esketamin + SSRI/SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI/SNRI	
	Morbidität: Remission (MADRS)^b	N	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95 % Konfidenzintervall); p-Wert^a
	Woche 8	336	132 (39,3)	340	81 (23,8)	1,66 [1,31-2,09] < 0,001
	Woche 32	336	232 (60,7)	181	153 (45)	1,35 [1,17-1,57] < 0,001
	<p>a: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die die Patientinnen/Patienten nicht angesprochen haben b: Definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor</p>					
	<p>Daraus lassen sich nachstehend angeführt die Werte zur absoluten Risikoreduktion (ARR) sowie zur Number needed to treat (NNT) für Esketamin ermitteln (nach (9)).</p> <p>Tabelle 3: Morbidität – absolute Risikoreduktion + Number needed to treat – Esketamin + SSRI/SNRI</p>					
		Esketamin + SSRI/SNRI				
	Morbidität: Remission (MADRS)	Woche 8	Woche 32			
	Wahrscheinlichkeit des Ergebnisses in der Kontrollgruppe (CER)	0,238 (24 %)	0,45 (45 %)			
	Wahrscheinlichkeit des Ergebnisses in der Experimentalgruppe (EER)	0,393 (39 %)	0,607 (61 %)			
	Prävalenz (PR)	0,315 (32 %)	0,528 (53 %)			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1" data-bbox="331 395 1205 507"> <tr> <td>relative Risikoreduktion (RRR)</td> <td>-0,651 (-65 %)</td> <td>-0,349 (-35 %)</td> </tr> <tr> <td>absolute Risikoreduktion (ARR)</td> <td>-0,155 (-15 %)</td> <td>-0,157 (-16 %)</td> </tr> <tr> <td>Number needed to treat (NNT)</td> <td>-6,452</td> <td>-6,369</td> </tr> </table> <p>Die Ergebnisse zur ARR (15–16 %) und zur NNT (-6) auf der Basis der Studie ESCAPE-TRD lassen das Ausmaß des Zusatznutzens von Esketamin gegenüber der ZVT nur als gering einstufen.</p>	relative Risikoreduktion (RRR)	-0,651 (-65 %)	-0,349 (-35 %)	absolute Risikoreduktion (ARR)	-0,155 (-15 %)	-0,157 (-16 %)	Number needed to treat (NNT)	-6,452	-6,369		
relative Risikoreduktion (RRR)	-0,651 (-65 %)	-0,349 (-35 %)										
absolute Risikoreduktion (ARR)	-0,155 (-15 %)	-0,157 (-16 %)										
Number needed to treat (NNT)	-6,452	-6,369										
IQWiG Dossier- bewertung S. I.22	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Bewertung des IQWiG</p> <p>Das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen mit der Begründung, dass die ZVT in der Studie ESCAPE-TRD nicht umgesetzt wurde. Die Begründung zur Eignung einer Single-Komparator-Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin retard als ZVT sei nicht ausreichend. Es wird bemängelt, dass keine ausreichenden Informationen vorliegen</p> <ul style="list-style-type: none"> • wie viele Patientinnen und Patienten bereits eine Kombinationstherapie mit einem zweiten Antidepressivum hatten, • für wie viele auch eine EKT als geeignete Therapieoption betrachtet wurde, • wie hoch die Inanspruchnahme psychotherapeutischer Behandlung war und ob sie in beiden Studienarmen gleich war. Sie sei außerdem von der Verfügbarkeit sowie den örtlichen Kapazitäten abhängig gewesen. <p>Eine Bewertung der vorgelegten Studienergebnisse erfolgt daher nicht.</p>	Es wird auf die obigen Ausführungen zur bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Berücksichtigung aller Therapieoptionen einschließlich EKT, Wechsel der antidepressiven Monotherapie und Kombinationstherapie mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon würde eine Verkomplizierung von Studiendesigns und Umsetzbarkeit der Studie in einem Ausmaß bedeuten, dass unsicher ist, ob eine solche Studie überhaupt durchführbar wäre. Bezüglich einzelner Therapieoptionen ist zu beachten:</p> <p>In den Tragenden Gründen zum Beschluss der frühen Nutzenbewertung (Erstbewertung) von Esketamin (therapieresistente Depression) des G-BA vom August 2021 wird Folgendes festgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKT ist auf Basis der Leitlinienempfehlungen sowie der Stellungnahmen als nachrangige Option gegenüber Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen und werde in der Versorgungsrealität im Vergleich zu den anderen Optionen nur selten durchgeführt. • Verfügbarkeitsaspekte spielen insbesondere für EKT und die repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) in der Versorgung eine nicht zu unterschätzende Rolle. • Ein Switch ist als nachrangig gegenüber den genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen. (10) <p>Vor diesem Hintergrund ist die Entscheidung des pU die Augmentation mit Quetiapin retard als ZVT auszuwählen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachvollziehbar; die Studie ESCAPE-TRD sollte nach Auffassung der AkdÄ zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Ketamin (off-label) und Esketamin repräsentieren das erste relevante neue antidepressive Wirkprinzip seit Einführung von Imipramin im Jahre 1957. In den Studien zur Krisenintervention und zur Kurzzeitbehandlung der therapieresistenten Depression wurde die Wirksamkeit des Prinzips und der rasche Wirkungseintritt bestätigt (11). Die Studie ESCAPE-TRD belegt nun auch eine Langzeitwirkung der Augmentation. Sie zeigte einen weitgehend konsistenten Vorteil von Esketamin-Nasenspray gegenüber einer Augmentation mit Quetiapin retard bei einem insgesamt günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis (siehe oben). Allerdings ist der Vorteil nur gering.</p> <p>Aus den oben im Detail genannten Gründen ist aber aufgrund der fehlenden Verblindung und der Esketamin-spezifischen Nebenwirkungen von einer Verzerrung der Studienergebnisse zugunsten des Esketamin-Arms sowie aufgrund fehlender Angaben zur Psychotherapie und einer unzureichenden Umsetzung der ZVT von einer erhöhten Unsicherheit der Ergebnisse auszugehen.</p> <p>Zusammenfassend sieht die AkdÄ für Esketamin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht für Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, gegenüber der ZVT einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen für Esketamin gegenüber Quetiapin retard in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Major Depression vorliegt.</p> <p>Die Aussagesicherheit der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft, was durch das hohe Verzerrungspotential bei offenem Studiendesign und subjektiver Endpunkterhebung sowie durch den hohen Anteil nach Studienabbruch ersetzter Werte begründet ist.</p> <p>Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Esketamin gegenüber Quetiapin retard festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4982/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 28. Juni 2023). Berlin, August 2021.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Nationale Versorgungsleitlinie: Unipolare Depression: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/pdf/depression-vers3-1-lang.pdf> (letzter Zugriff: 27. Juni 2023). AWMF-Reg-Nr.: nvl-005. – Langfassung. Version 3.1: ÄZQ 2022.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V – Vorgang: 2023-B-141-z Esketamin: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6459/2023-03-15_Informationen-zVT_Esketamin_D-930.pdf (letzter Zugriff: 27. Juni 2023). Berlin, Mai 2023.
4. Vazquez GH, Bahji A, Undurraga J et al.: Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium. *J Psychopharmacol* 2021; 35: 890-900.
5. Bauer M, Dell'osso L, Kasper S et al.: Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013; 151: 209-219.
6. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf (Letzter Zugriff: 27. Juni 2023). EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2. London, 30. Mai 2013.
7. 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.
8. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung". Stand: Dezember 2022.
9. <https://www.gesundheit.uni-hamburg.de/workshops/online-ebn-lernprogramm/online-rechner.html>. Letzter Zugriff: 28. Juni 2023.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_TrG.pdf (letzter Zugriff: 28. Juni 2023). Berlin, August 2021.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 1168 Esketamin (Major Depression, psychiatrischer Notfall) - Addendum zum Auftrag A21-25; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A21-91 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4763/20210-08-19_Addendum-IQWiG_Esketamin_D-659.pdf (letzter Zugriff: 27. Juni 2023). Köln, 29. Juli 2021.

5.14 Stellungnahme Prof. Dr. med. Mazda Adli

Datum	Prof. Dr. med. Mazda Adli
Stellungnahme zu	Esketamin - 2023-03-15-D-930 Esketamin / Spravato <i>[therapieresistente Depression]</i>
Stellungnahme von	Fliedner Klinik Berlin & Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, CCM, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Mazda Adli, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieresistente Depressionen stellen im klinisch-psychiatrischen Alltag eine relevante und häufige Herausforderung dar, die für einen Großteil der durch depressive Erkrankungen verursachten Kosten verantwortlich sind. Der Bedarf nach wirksamen, verträglichen und gut zugänglichen Therapieoptionen hierfür ist daher erheblich.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Die ESCAPE-TRD Studie stellt dabei eine wegweisende randomisierte kontrollierte Studie dar, die Esketamin mit einer gut etablierten und zugelassenen Standardbehandlung bei TRD vergleicht.	
Ich verfasse diese Stellungnahme als anerkannter Experte im Bereich der therapieresistenten Depression (TRD), der sich auf diesem Gebiet habilitiert hat, Autor zahlreicher Journal- und Fachbuchpublikationen im Bereich der TRD, Mitglied der WFSBP-Leitlinien-Gruppe zur Unipolaren Depression und Leiter des Forschungsbereichs Affektive Störungen an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, CCM, Charité – Universitätsmedizin Berlin.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Mazda Adli, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite16 Tabelle 2	<p>„Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d • einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d • einer elektrokonvulsiven Therapie • einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse. <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [7] den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden. c. Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend. d. als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie“</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI 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, wird vom G-BA eine Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard (jeweils als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie) oder Kombination zweier Antidepressiva bestimmt.</p>
Seite 17 erster Abschnitt	<p>„Abweichend vom Vorgehen des pU wird die RCT ESCAPE-TRD nicht für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.“</p> <p>Begründung, warum eine Single-Komparator Studie mit Quetiapin ret. als geeignet anzusehen ist:</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Mazda Adli, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß NVL und auch nach klinisch-wissenschaftlicher Evidenz gibt es keine differenzielle Therapieindikation, nach der bei Patienten mit TRD eine spezifische Therapieoption zu bevorzugen wäre. Gerade dies wird in der TRD-Literatur zurecht bemängelt.</p> <p>Die verschiedenen Therapien sind hinsichtlich Wirkeintritt, Nebenwirkungsprofilen und Verfügbarkeit keineswegs vergleichbar. Dies gilt bereits für die Lithiumaugmentation, die wegen der gerade anfangs engmaschigen Spiegel- und Verträglichkeitskontrolle von vielen v.a. ambulanten Akteuren nicht durchgeführt wird. Vor allem aber gilt das für die EKT, die nur einzelnen Zentren vorbehalten ist, die die entsprechende Infrastruktur, einschl. hausinterner Anaesthesie, vorhalten. Gerade wegen des erheblichen Aufwandes, der Notwendigkeit von dreimal wöchentlichen Behandlungen unter Vollnarkose und der relevanten Akzeptanzproblemen bei vielen Menschen (Patient*innen und Behandler*innen) lässt sich das Verfahren in Deutschland nicht als zweckmäßige Vergleichsoption etablieren.</p> <p>Fazit: Ein entsprechendes Studiendesign muss daher als undurchführbar angesehen werden.</p> <p>Zu den pharmakologischen Therapieoptionen im Einzelnen: <i>Wissenschaftliche Evidenz:</i></p> <p>Unter den aufgeführten Therapieoptionen hat die Augmentation mit Quetiapin ret. im Vergleich die höchste Evidenz und wird in vielen internationalen Leitlinien empfohlen.</p>	<p>Bislang wurde für Erwachsene mit therapieresistenter Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von folgenden Optionen angesehen:</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Mazda Adli, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Die Augmentation mit Antipsychotika bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Antidepressiva-Monotherapie ist eine der am häufigsten angewendeten Therapien und gut untersuchten Strategien mit Wirksamkeitsbeleg aus vielen RCTs und Meta-Analysen, wie z.B. Spielmans et al. 2013; Zhou et al. 2015; Davies et al. 2019. 2. Für Lithium gibt es eine ebenfalls gute Evidenzlage (Bauer et al. 2014), wenn auch die Evidenzdichte mit Blick auf die Anzahl verfügbarer RCTs mittlerweile niedriger ist als für atypische Antipsychotika. Lithium und atypische Antipsychotika genießen in der NVL denselben Empfehlungsgrad („Sollte-Empfehlung“). Allerdings erfordert Lithium aufgrund der geringen therapeutischen Breite ein enges Monitoring des Blutspiegels, um schwerwiegende Nebenwirkungen (z.B. Schilddrüsen- und Nierenfunktionsstörungen, Tremor) oder eine Lithiumintoxikation zu vermeiden. Außerdem besteht ein hohes Wechselwirkungspotential mit häufig verordneten Arzneimitteln (z.B. Antihypertensiva). Es ist somit für einen Teil der Patient*innen nicht geeignet (Bauer et al. 2013) und erfordert Erfahrung in der Anwendung. In direkten Vergleichsstudien wurde zwischen der Augmentation mit Quetiapin ret. und Augmentation mit Lithium kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit festgestellt (Bauer et al. 2013) 3. Für Kombinationstherapien mit Antidepressiva gibt es nur wenige aussagekräftige Studien, wie z.B. die Metaanalyse von Henssler et al. 2022. Positive Evidenz besteht auch lediglich für die Kombination von Reuptake-Inhibitoren mit Alpha2- 	<p>Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse (Switch) und EKT.</p> <p>Auf der Basis der aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen durch die im September 2022 veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression sowie vor dem Hintergrund der eingegangenen Stellungnahmen erachtet der G-BA es als erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht den Wechsel des Antidepressivums als nachrangige Therapieoption bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum und empfiehlt zudem maximal einen einmaligen Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch als</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rezeptorantagonisten mit Hemmung der negativen Feedbackschleife an der Präsynapse. Nur diese Kombinationsform wird auch von der NVL empfohlen.</p> <p>4. EKT kommt in der NVL und im klinischen Alltag erst deutlich später im Therapiealgorithmus oder bei Sonderfällen (z.B. psychotische Symptome) in Frage. Dabei wird die EKT in vielen Kliniken überhaupt nicht angeboten und ist nur stationär durchführbar, so dass es für die meisten betroffenen TRD-Patienten nicht zugänglich ist.</p> <p>Fazit: Eine Single-Komparator ist geeignet und auch nur so sinnvoll. Dazu hat Quetiapin ret. die geeignete Evidenzlage.</p> <p>Verfügbarkeit und Zugänglichkeit</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Quetiapin ret.-Augmentation stellt für den größten Teil der TRD-Patienten ein geeignetes Vorgehen dar. Dies spiegelt die klinische Praxis wider. 2. Es gibt keine wesentlichen Einschränkungen bei Quetiapin ret. hinsichtlich Kontraindikation, Anwendbarkeit und Nebenwirkungen, obwohl Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Anstieg der Blutfettwerte, Sedierung, u.v.m. durchaus ausgeprägt sein können und Einfluss auf die Verträglichkeit und Adhärenz haben können. 	<p>Optimierungsmöglichkeit nach mindestens zwei unterschiedlichen Therapieversuchen mit Antidepressiva nicht weiter sachgerecht.</p> <p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Mazda Adli, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Quetiapin ret. kann gut ambulant angewendet werden, ist überall und günstig verfügbar und steht damit allen Patienten unabhängig vom Setting zur Verfügung</p> <p>Fazit: Quetiapin retard kann für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete und zugängliche Therapie angesehen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Augmentation mit Quetiapin ret. stellt für den Großteil der Patientinnen und Patienten mit TRD eine geeignete Therapiestrategie dar, so dass die Single-Komparatorstudie im Sinne der ZVT angemessen ist.</p>	<p>Auch wenn die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie aus den oben genannten Gründen nicht als mit den pharmakotherapeutischen Strategien gleichwertige therapeutische Option im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression gesehen und daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>

Literaturverzeichnis

- Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0. 2022. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). DOI: 10.6101/AZQ/000493. www.leitlinien.de/depression. Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html
- Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013;151:209-19.
- Bauer M, Adli M, Ricken R, et al. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014;28:331-42. DOI: 10.1007/s40263-014-0152-8.
- Davies P, Ijaz S, Williams CJ, et al. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12:CD010557. DOI: 10.1002/14651858.CD010557.pub2.
- Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med* 2013;10:e1001403. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001403.
- Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, et al. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(4):300-312.
- Zhou X, Keitner GI, Qin B, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18:pyv060.

5.15 Stellungnahme der Prof. Dr. med. Christoph U Correll

Datum	06.07.2023
Stellungnahme zu	Esketamine/Spravato <i>[therapieresistente Depression]</i>
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Christoph U Correll

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph U Correll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieresistente Depression (TRD) ist ein unerhört schweres Krankheitsbild, das den Betroffenen Lebensentfaltung, Funktionalität und Lebensjahre raubt. Die Krankheitslast ist immens und lediglich wenig medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten bestehen (Quetiapin, Lithium, Esketamin). Ein langsamer oder nur partieller Wirksamkeitseintritt ist häufig und neue Behandlungsoptionen, insbesondere solche, die die Leidenszeit verkürzen und Verschlechterung oder stationäre Behandlungsnotwendigkeit vermindern, sind unbedingt notwendig. Hier kann Esketamin mit seinem Alleinstellungsmerkmal des schnellen Wirksamkeitsbeginns und sogar Superiorität gegen Quetiapin, das von Lithium, Quetiapin und EKT am ehesten für die größte Mehrheit der Patient:innen mit TRD infrage kommt, einen wesentlich und bisher nicht vorhandenen Beitrag leisten.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die ESCAPE-TRD Studie ist eine der wenigen head-to-head Studien im Bereich der Psychiatrie, die ein neues Präparat mit einem mit am häufigsten verwendeten, für die Indikation der TRD zugelassenen Präparat direkt vergleicht. In diesem gold-standard Vergleich hatte Esketamin sogar einen wesentlich und statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Quetiapin retard.</p>	
<p>Die ESCAPE-TRD Studie zeichnet sich zudem dadurch aus, dass sie nicht nur auf symptomzentrierte Outcomes abzielt, sondern auch patient:innen-relevante Endpunkte, wie z.B. die immens wichtige funktionelle Remission beinhaltet.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph U Correll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.16 Tab. 2	<p>Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d • einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d • einer elektrokonvulsiven Therapie • einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse. <p>Anmerkungen</p> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [7] den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.</p> <p>c. Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend.</p> <p>d. als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI 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, wird vom G-BA eine Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard (jeweils als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie) oder Kombination zweier Antidepressiva bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph U Correll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 17, 4-7 Zeile	<p>„Abweichend vom Vorgehen des pU wird die RCT ESCAPE-TRD nicht für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.“</p> <p>Anmerkung: Quetiapin retard reicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Esketamin, da es aufgrund seiner in vielen randomisierten Studien bewiesenen Wirksamkeit und ausreichenden Sicherheit in vielen Leitlinien prominent für eine Therapie der TRD in Monotherapie oder als Augmentation empfohlen wird. Bezüglich der Verträglichkeit und Sicherheit ist Quetiapin retard Lithium und der EKT eindeutig überlegen, da es ein größere therapeutisches Fenster hat, es zu keiner Toxizität sogar noch im therapeutischen Dosisbereich kommen kann, wie bei Lithium, und keine Allgemeinanästhesie notwendig ist, wie bei der EKT. In der Zusammenschau kommt von den zugelassenen und in der Leitlinien empfohlenen Therapien Quetiapin deutlich für mehr und sogar die meisten der Patient:innen mit einer TRD infrage, wohingegen das nicht der Fall ist für die anderen therapeutischen Optionen.</p>	<p>Bislang wurde für Erwachsene mit therapieresistenter Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von folgenden Optionen angesehen: Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse (Switch) und EKT.</p> <p>Auf der Basis der aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen durch die im September 2022 veröffentlichten Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression sowie vor dem Hintergrund der eingegangenen Stellungnahmen erachtet der G-BA es als erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht den Wechsel des Antidepressivums als nachrangige Therapieoption bei Nichtansprechen auf ein Antidepressivum und empfiehlt zudem maximal einen einmaligen Wechsel auf eine andere Wirkstoffklasse. Vor diesem Hintergrund erscheint ein Switch als Optimierungsmöglichkeit nach mindestens zwei unterschiedlichen Therapieversuchen mit Antidepressiva nicht weiter sachgerecht.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph U Correll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demgegenüber ist eine Multi-Comparator (Basket)-Studie unter Auswahl in der oben genannten Therapieoptionen nicht geeignet, weil:</p> <p>Eine Interpretierbarkeit der Unterschiede zwischen Esketamin und den unterschiedlichen anderen Therapieoptionen sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch Sicherheit nicht ausreichend interpretierbar wären, weil die individuellen Zellzahlen und damit die statistische Power zu klein wären.</p> <p>Die auf Abb. 13 „Vorgehen bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie“ der Langfassung NVL, S. 128 dargestellten Therapieoptionen sind wie oben schon angeführt klinisch nicht gleichrangig und kommen z.T. für verschiedene Subgruppen von TRD Patient:innen infrage, wie z.B. EKT, die nur sehr wenigen Patient:innen in Deutschland verabreicht wird und überhaupt nicht in allen Zentren und Settings möglich ist.</p> <p>Es gibt in der NVL keine Therapieindikation/Empfehlung, bei welcher spezifischen TRD-Patient:innen-Populationen eine Therapieoptionen klar zuzuordnen wäre.</p> <p>Aus klinischer und Patient:innen bezogener Sicht sind die unterschiedlichen Therapien hinsichtlich Wirkeintritt, Nebenwirkungsprofilen, Toxizitätsrisiko, Verfügbarkeit etc untereinander nicht vergleichbar.</p> <p>Ein Multi-Comparator Studiendesign, dessen Durchführbarkeit und die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse ist daher deutlich der Einzelvergleichsstudie unterlegen.</p>	<p>Nach der Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren beteiligten klinischen Sachverständigen weisen die pharmakotherapeutischen Optionen Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva den höchsten Stellenwert bei der Behandlung der therapieresistenten Depression auf. Die genannten Optionen sind als gleichwertig zu betrachten; eine differentielle Therapieempfehlung bzw. Kriterien für die Auswahl einer dieser Behandlungsmöglichkeiten liegen nicht vor. Somit sind die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard sowie die Kombination zweier Antidepressiva unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungspraxis als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zu betrachten.</p> <p>Auch wenn die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie aus den oben genannten Gründen nicht als mit den pharmakotherapeutischen Strategien gleichwertige therapeutische Option im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression gesehen und daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA es daher als gerechtfertigt an, im vorliegenden Anwendungsgebiet die Augmentation mit Lithium bzw. Quetiapin retard oder die Kombination zweier Antidepressiva als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph U Correll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Single-Comparatorstudie von Esketamin vs. Quetiapin retard ist daher angemessen und sogar eindeutig vorzuziehen. Gründe hierfür sind:</p> <p>Quetiapin retard oder eine Augmentation mit einem Zweitgenerations-Antipsychotikum wird in klinischen Leitlinien empfohlen (zB. NVL 2022; CANMAT 2016; WFSBP Guidelines 2013)</p> <p>Wie oben bereits ausgeführt, ist Quetiapin retard für die überwiegende Gruppe von TRD-Patient:innen geeignet und damit eine adäquate Therapieoption; dies trifft hingegen auf die anderen Therapieoptionen mit Indikation für TRD nicht zu.</p> <p>Quetiapin retard hat darüber hinaus die höchste Evidenz im Vergleich mit den anderen Therapieoptionen:</p> <p>Lithium ist wegen seiner engen therapeutischen Breite und möglichem Toxizitätsrisiko bei weitem nicht für jeden Patienten / jede Patientin geeignet und sogar im direkten head-to-head Vergleich unterlegen (Bauer et al. J Affect Disord. 2013 Oct;151(1):209-19)</p> <p>Für Kombinationstherapien von mehreren Antidepressiva bei TRD gibt es kaum randomisierte kontrollierte Studienevidenz; Ausnahme bildet eine Metaanalyse (Henssler et al. JAMA Psychiatry. 2022 Apr 1;79(4):300-312)</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph U Correll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die EKT kommt erst ganz am Ende im Therapiealgorithmus vor oder bei Ausnahmefällen zum Einsatz, in der NVL erst bei "Weitere Optionen bei mehrfachem Nichtansprechen" oder bei Katatonie oder stupuroser Depression mit Lebensbedrohung. Zudem steht die EKT überhaupt nicht flächendeckend nicht zur Verfügung.</p> <p>Demgegenüber ist Quetiapin retard sicher und breit verfügbar ambulant eingesetzt werden und steht damit auch allen Patient:innen unabhängig vom Setting und anderen Faktoren (Anästhesie, etc) zur Verfügung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Quetiapin retard kann fuer die TRD als zweckmäßige und wahrscheinlich aus Sicht der Studienlage und aus klinischer Sicht als die sogar zweckmäßigste Vergleichstherapie für Esketamin akzeptiert werden, so dass die Single-Komparator-Studie vs Quetiapin retard eine adäquate Umsetzung der ZVT darstellt.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christoph U Correll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis:

Quetiapin XR stellt eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar

- **Quetiapin XR**

Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, Pitchot W, Dencker Vansvik E, Köhler J, Jørgensen L, Montgomery SA. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2013 Oct;151(1):209-19.

Empfehlung von Quetiapin XR in Monotherapie oder als Augmentation wird in mehreren klinischen Leitlinien empfohlen: CANMAT 2016; NVL 2022; EMA/CHMP Guidelines on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression 2013; WFSBP Guidelines 2013

- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. [World Federation of Societies of Biological Psychiatry \(WFSBP\) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders.](#) *World J Biol Psychiatry.* 2013 Jul;14(5):334-85. doi: 10.3109/15622975.2013.804195.
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R; CANMAT Depression Work Group. [Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments \(CANMAT\) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments.](#) *Can J Psychiatry.* 2016 Sep;61(9):540-60. doi: 10.1177/0706743716659417.
- Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0. 2022. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). DOI: 10.6101/AZQ/000493. Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.htmlEMA.

Kombinationstherapienachweis

- Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2022 Apr 1;79(4):300-312.
- Henssler J, Bschor T, Baethge C [Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients.](#) *Can J Psychiatry.* 2016 Jan;61(1):29-43. doi: 10.1177/0706743715620411.
- Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, Ramos MG, Hara C. [Antidepressant combination for major depression in incomplete responders--a systematic review.](#) *J Affect Disord.* 2013 Jan 10;144(1-2):1-6.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Esketamin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. Juli 2023

von 10:00 Uhr bis 11:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Cebulla

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Weiland

Herr Auerbach

Angemeldeter Teilnehmender des **kbo-Inn-Salzach-Klinikums**:

Herr Prof. Dr. Zwanzger

Angemeldete Teilnehmende der **Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen**:

Herr Prof. Dr. Messer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN); Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Frankfurt**:

Herr Prof. Dr. Reif

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster**:

Herr Prof. Dr. Baune

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU München**:

Herr Prof. Dr. Falkai

Herr PD Dr. Schüle

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Dresden**:

Herr Prof. Dr. Dr. Bauer

Angemeldeter Teilnehmender der **Fliedner Klinik Berlin; Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, CCM, Charité – Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Adli

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité – Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Correll

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)**:

Frau PD Dr. Pitzer

Herr Prof. Dr. Bschor

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Rettelbach

Frau Walz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Süßmuth

Frau Hein

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Henning

Frau Dr. Röseler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Ortler

Frau Roberts

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zu der Anhörung nach § 35, Neubewertung nach Fristablauf. Wir haben den Wirkstoff Esketamin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Juni dieses Jahres. Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung bekommen: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag GmbH, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biogen GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und Novartis Pharma GmbH, von Fachgesellschaften und klinischen Sachverständigen, zum einen von der AkdÄ, der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. und von einzelnen Sachverständigen, hier namentlich Professor Dr. Adli, Professor Dr. Bauer, Professor Dr. Baune, Professor Dr. Correll, Professor Dr. Messer, Professor Dr. Reif und Herrn Professor Landgrebe, Herrn PD Dr. Seemüller und Herrn Professor Dr. Zwanzger und von den Verbänden eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Cebulla, Herr Dr. Weiland und Herr Auerbach, für das kbo-Inn-Salzach-Klinikum Herr Professor Dr. Zwanzger, für die Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen Herr Professor Dr. Messer und Herr PD Dr. Schüle, für die DGPPN Herr Professor Dr. Reif und Herr Professor Dr. Falkai, für die Klinik für Psychische Gesundheit vom Universitätsklinikum Münster Herr Professor Dr. Baune, für die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie vom Universitätsklinikum Dresden Herr Professor Dr. Dr. Bauer – wir hatten keine Rückmeldung, er ist nicht anwesend –, für die Fliedner Klinik Berlin Herr Professor Dr. Adli, für die Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters an der Charité Herr Professor Dr. Correll, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau PD Dr. Pitzer – Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Bschor, für MSD Sharp & Dohme Frau Rettelbach und Frau Walz, für Boehringer Ingelheim Herr Dr. Süßmuth und Frau Hein, für Biogen Frau Henning und Frau Dr. Röseler, für Novartis Pharma Frau Dr. Ortler und Frau Roberts und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat. Ich frage noch einmal Frau PD Dr. Pitzer: Sind sie mittlerweile auch anwesend? – Nein. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) die Möglichkeit, bezugnehmend auf die Dossierbewertung einzuführen. Machen Sie das. Herr Dr. Sindern? – Sie haben das Wort, Herr Dr. Sindern. Bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Sie haben es, Herr Professor Hecken, am Anfang gesagt, es handelt sich um eine Neubewertung. Der erste Beschluss zu intranasalem Esketamin in der therapieresistenten Depression wurde befristet, weil die direkt vergleichende Studie ESCAPE-TRD bereits laufend war. Bevor ich zu dieser Studie und dem aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkt komme, möchte ich Ihnen meine Kollegin und die Kollegen vorstellen: Zuständig für das Dossier sind Frau Kerstin Cebulla sowie Herr Jeffrey Auerbach aus der Abteilung Marktzugang. Herr Dr. Marcus Weiland ist für die medizinischen Fragen zu Esketamin verantwortlich. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich in der Abteilung Marktzugang.

Wir haben die direkt vergleichende Studie ESCAPE-TRD als Phase-III-B-Studie seit 2017 geplant, als die pivotalen Phase-III-Zulassungsstudien kurz vor dem Abschluss standen. Wir haben mehrfach die frühe Beratung durch den G-BA gesucht, um auch die Phase-III-B-Studie zu besprechen. Es war unser Ziel, mit der eigens für die Nutzenbewertung geplanten Studie ESCAPE-TRD eine RCT vorzulegen, die in jeder Hinsicht die Anforderungen an die Nutzenbewertung erfüllt. Dass die Studie ESCAPE-TRD diese Anforderungen erfüllt und einen validen Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zeigt, ist heute der aus unserer Sicht wichtigste Punkt. Man fragt sich, wie es sein kann, dass bei einer eigens für die Nutzenbewertung konzipierten Studie deren Eignung für die Nutzenbewertung jetzt ein Diskussionspunkt in der Anhörung ist. Das hängt mit der Änderung der zVT zusammen, die erfolgt ist, nachdem die Studie bereits gestartet war.

Die Studie wurde als Single-Komparator-Studie geplant, als die zVT aus einer „oder-Verknüpfung“ von Therapieoptionen bestand. Mit dem ersten Nutzenbeschluss zu Esketamin im Jahr 2021 wurde die zVT zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe geändert, wobei die heute wesentlichen pharmakologischen Therapieoptionen – das sind die Augmentation mit Quetiapin oder Lithium sowie die antidepressive Kombination – bereits vor 2021 zur zVT gehörten. Der Grund, die zVT als Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu formulieren, war insbesondere die Hinzunahme der EKT zu den von der zVT umfassten Therapieoptionen. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit und Akzeptanz wird die EKT in den Tragenden Gründen zum Nutzenbeschluss für Esketamin als nachrangig eingestuft. Auch die damals noch bestehende vierte pharmakologische Therapieoption des Wechsels der antidepressiven Monotherapie wurde als nachrangig genannt. Daraus begründete sich die Formulierung als Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Eine zweite Anpassung der zVT gab es im Mai 2023. Die Monotherapie gehört seitdem nicht mehr zur zVT, sodass die zVT jetzt die drei pharmakologischen Therapieoptionen Quetiapin, Lithium und die Kombination von Antidepressiva sowie die EKT umfasst.

In der Studie ESCAPE-TRD wird intranasales Esketamin gegen Quetiapin-retard verglichen. Die Studie zeichnet sich nicht nur dadurch aus, dass es sich um eine aktiv kontrollierte randomisierte Studie handelt. Aus medizinischer Sicht ist die große Nähe zur Behandlungsrealität hervorzuheben, die sich zuerst aus der Wahl des Komparators als einer Therapie der ersten Wahl ergibt. Weiter ist für die Praxis relevant, dass die Studiendauer für den Head-to-Head-Vergleich mit 32 Wochen sehr lang ist. Die Studie erfüllt hohe Maßstäbe hinsichtlich einer leitlinienkonformen TRD-Definition, zu der die entsprechenden Patientencharakteristika im Rahmen der Studie umfangreich dokumentiert wurden. Sowohl für die Nutzenbewertung als auch die klinische Praxis ist die große Zahl an patientenrelevanten Endpunkten sowie PRO-Erhebung von Bedeutung.

Das IQWiG zieht die Studie ESCAPE-TRD nicht für die Nutzenbewertung heran, weil aus Sicht des IQWiG die Begründung für die Eignung einer Single-Komparator-Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin-retard als Vergleichstherapie nicht ausreicht. Warum aus unserer Sicht die Studie als Single-Komparator-Studie auch nach der Änderung der zVT für die Nutzenbewertung geeignet ist, will ich nun erläutern:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst, wie gesagt, die Augmentation mit Quetiapin oder Lithium, die Kombination aus zwei Antidepressiva sowie neben diesen drei pharmakologischen Therapien die EKT. Die drei pharmakologischen Therapieoptionen kommen jeweils für den überwiegenden Teil der Patienten infrage. Gemäß Leitlinie bestehen Unterschiede hinsichtlich der Evidenzlage und des Nebenwirkungsprofils. Aber prinzipiell kommen diese Therapien für alle Patienten im Anwendungsgebiet infrage.

Bei Betrachtung beider Augmentationsstrategien, also Lithium und Quetiapin, unterliegt die Augmentation mit Quetiapin weniger Limitationen. Die beiden Augmentationsstrategien weisen im Gegensatz zur Kombinationstherapie zulassungsbegründende Evidenz auf. An dieser Stelle möchte ich festhalten, dass der Sachstand für diese drei pharmakologischen

Therapieoptionen im Wesentlichen derselbe ist wie vor der zVT-Änderung. Alle drei Optionen konnten zum Zeitpunkt der Studienplanung und können heute aufgrund der Leitlinie als Mittel der ersten Wahl angesehen werden. Die Evidenzlage hat sich ebenfalls nicht wesentlich geändert. Alle drei Optionen können als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, es sei denn, Kontraindikationen sprechen dagegen.

Für die Frage, warum die Single-Komparator-Studie für die Nutzenbewertung geeignet ist, ist vor allem wichtig, dass die Leitlinie keine objektiven Kriterien nennt, anhand derer vor Therapiebeginn klar absehbar wäre, welcher Patient von welcher Therapieoption am meisten profitieren würde. Das gilt sowohl für die drei pharmakologischen Therapieoptionen als auch für die EKT. Insbesondere für Quetiapin werden keine Ausschlusskriterien genannt. Daher kommen im Prinzip alle Patienten im Anwendungsgebiet für eine Augmentation mit Quetiapin infrage.

Eine Single-Komparator-Studie gegen Quetiapin ist somit für fast alle Patienten im Anwendungsgebiet bis auf Kontraindikationen aussagekräftig. Folglich kann die Studie ESCAPE-TRD als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der therapieresistenten-Depression angesehen werden. Gerade die therapieresistente Depression ist mit erheblichen Belastungen und Einschränkungen des Lebens der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen verbunden. Mit der Therapieresistenz werden protrahierte Verläufe, Rückfälle und Rezidive häufiger. Zudem treten vermehrt psychische und somatische Komorbiditäten auf. Daher nennt die Leitlinie das Erreichen der Remission, die Vermeidung von Rezidiven, die Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und Verbesserung der Lebensqualität zu den wichtigsten Therapiezielen.

Die Studie ESCAPE-TRD zeigt, dass mit Esketamin diese wesentlichen Therapieziele signifikant häufiger erreicht werden können. Unter der Therapie mit Esketamin konnten bereits zu Woche 8 39 Prozent der Studienteilnehmer die Remission erlangen. Über den Verlauf bis Woche 32 konnte der Anteil auf fast 61 Prozent gesteigert werden, während der Anteil bei Quetiapin bei 45 Prozent lag. Die erstmalige Remission wurde unter Esketamin nach 1,9 Monaten und damit 1,7 Monate schneller als unter Quetiapin erreicht. Die Verbesserung in der Remission zeigt sich konsistent über die Rater-berichteten, patientenberichteten und arztberichteten Endpunkte.

Der Anteil der Studienteilnehmer mit funktionaler Remission liegt zu Woche 32 bei 32,4 Prozent, entsprechend erreichten 88 Prozent mehr Studienteilnehmer eine funktionale Remission unter Esketamin im Vergleich zu Quetiapin. Es zeigen sich konsistent dazu Vorteile in der Kategorie der Lebensqualität sowie der Sicherheit. Es brachen über den gesamten Studienzeitraum circa zweieinhalbmal mehr Studienteilnehmer im Quetiapin-Arm als im Esketamin-Arm die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Nebenwirkungen unter Esketamin verschwinden größtenteils innerhalb von 90 Minuten nach Verabreichung und treten nicht an den Tagen dazwischen auf.

Die Vorteile von Esketamin führen für Patientinnen und Patienten zu einer stärkeren und schnelleren Reduktion depressiver Beschwerden. Die Betroffenen haben eher wieder Freude an Tätigkeiten, einen normalen Schlaf, eine normale Konzentrationsfähigkeit und können vermehrt wieder selbstständig ihren Alltag gestalten. Darin besteht aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass uns Frau Dr. Pitzer seit 10:11 Uhr hören kann, vorher war die Verbindung schlecht. Wir hatten sie bei der Anwesenheitsfeststellung noch nicht abgehakt. Herzlich willkommen, Frau Dr. Pitzer. – Ich möchte sofort an das anknüpfen, was Herr Sindern gerade vorgetragen hat. Meine erste Frage an die Kliniker, ist, glaube ich, die entscheidende: Gibt es Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, für die Quetiapin retard zur Augmentation bei Therapieresistenz nicht angezeigt ist? Wie groß

ist dieser Anteil aus Ihrer Sicht im Vergleich zur gesamten Zielpopulation? Das ist der Punkt, den Herr Sintern argumentativ herausgearbeitet hat.

Die zweite Frage: Anhand welcher Kriterien erfolgt im vorliegenden Anwendungsgebiet die Therapieentscheidung? Das wäre aus meiner Sicht ganz wichtig. Ich sehe, Herr Professor Reif hat sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Reif (DGPPN): Vielen Dank, Herr Hecken. Dazu würde ich gerne ausführen. Wie in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt, ist es nicht so, dass die Leitlinie Patientengruppen vorgibt, die von einer der alternativen Behandlungen besonders profitieren, und es gibt auch keine Patientengruppen, die von einer dieser Therapien grundsätzlich ausgeschlossen sind. Es gibt selbstverständlich Kontraindikationen für die medikamentösen Behandlungen. Die sind allerdings sehr überschaubar und vergleichbar. Es ist kaum denkbar, dass ein Patient für Quetiapin nicht infrage kommt, dann aber für eine andere Augmentationsstrategie aufgrund des Nebenwirkungsprofils infrage kommt. Insofern ist diese Patientenklientel, für die Quetiapin aus theoretischen Überlegungen nicht infrage kommen könnte, ausgesprochen klein und ausschließlich durch die Kontraindikationen bedingt. Wie gesagt, diese Kontraindikationen sind in aller Regel auch für die anderen medikamentösen und neurostimulatorischen Behandlungsverfahren zutreffend und in der Praxis eigentlich nicht sehr häufig.

Insofern wird man sagen müssen, dass die genannten alternativen Behandlungsstrategien für die Patienten allesamt infrage kommen, sodass üblicherweise in einem partizipativen Entscheidungsfindungsprozess der behandelnde Arzt die Wahl des zum Einsatz kommenden Verfahrens diskutieren könnte. Es gibt momentan keinerlei Hinweise darauf, dass es Subgruppen gibt, die man definieren könnte, für die eines der Verfahren besonders infrage kommen könnte oder nicht – mit Ausnahme der schweren psychotischen, geriatrischen Depression, die EKT. Das ist aber nicht die Population, von der wir hier sprechen.

Bei allen alternativen Vergleichstherapien ist es so, dass Quetiapin noch die beste Effektivität in vorhandenen Head-to-Head-Studien gezeigt hat. Es gibt eine Studie von Professor Bauer aus dem Jahr 2013, Head-to-Head-Studie gegen Lithium, in der keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren gezeigt werden konnte. Es gibt eine aktuelle Studie, die auf einem Kongress veröffentlicht wurde, Lithium versus Quetiapin bei therapieresistenter Depression, in der eine Überlegenheit von Quetiapin gefunden worden ist. Wenn man also eine Überlegenheit eines der Verfahren annehmen möchte – wie gesagt die Studienlage hierzu ist ausgesprochen dünn –, dann wäre Quetiapin sogar das effektivste Medikament, auch das mit der effektivsten Zulassung, sodass man konkludieren muss, dass hier eher die zVT gewählt wurde, die am effektivsten ist und am breitesten zur Anwendung kommt, nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch, wie wir aus europäischen Daten wissen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Reif. Jetzt hat sich Herr Professor Bschor für die AkdÄ gemeldet, dann Herr Professor Corell. Herr Professor Bschor, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Vielen Dank. Das sieht die AkdÄ ein wenig anders. Ich finde die Zusammenfassung von Ihnen, Herr Reif, etwas einseitig. In der klinischen Entscheidung gibt es in der Tat keine glasklaren, absoluten Kontraindikationen oder welche, die extrem selten sind. Aber in der klinischen Realität wird man sich bei stark übergewichtigen Patienten oder Patienten mit metabolischem Syndrom eher gegen eine Quetiapin-Augmentation entscheiden, weil das beides dadurch schlimmer werden kann. Ebenfalls wird man sich bei Patienten, die im Rahmen ihrer Depression sehr antriebschwach, sehr matt und müde sind, gegen Quetiapin entscheiden, weil Müdigkeit eine typische Quetiapin-Nebenwirkung ist.

Auch die Frage, ob eine der Augmentationsstrategien effektiver als die andere ist, ist nicht so eindeutig zu beantworten, wie Herr Reif das dargestellt hat. Die Studie von Herrn Bauer ist die direkte Vergleichsstudie zwischen Lithium und Quetiapin. Die ist gerade zutreffend zitiert

worden. Aber es gibt ein systematisches Review von 2021, Vasquez et al., aus dem *Journal of Psychopharmacology*, in dem die Augmentation mit Lithium mit verschiedenen atypischen Neuroleptika, unter anderem Quetiapin, und mit Esketamin verglichen wurde. Da hat nun wiederum Lithium am besten abgeschnitten. Wenn man es zum Beispiel durch die NNT ausdrückt, hat Lithium eine NNT von 5 und Quetiapin eine von 13. Esketamin liegt mit 7 dazwischen. Wenn man nur diese Evidenz zugrunde legen und das auf die ESCAPE-TRD-Studie übertragen würde, was man so natürlich nicht machen kann, aber wenn man das täte, dann wäre Esketamin deshalb besser, weil man Quetiapin als Komparator genommen hätte, und es wäre andersherum ausgefallen, hätte man die Lithiumaugmentation als Komparator genommen. Zumindest gibt es akzeptable Evidenz, die es genau anders sieht.

Die AkdÄ will übrigens, damit ich dieses Missverständnis schon einmal ausräume, nicht sagen, dass die ESCAPE-TRD-Studie nicht hätte berücksichtigt werden dürfen. Dieser Einschätzung des IQWiG mit Blick auf die Frage, ob die zVT adäquat umgesetzt wurde, schließt sich die AkdÄ nicht an. Auch die AkdÄ hält die ESCAPE-TRD-Studie für eine wertvolle und in vielen Aspekten sehr gut gemachte Studie. Wir wären froh, wenn wir für andere Medikamente Studien hätten, die so ordentlich konzipiert worden wären. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bschor. Jetzt habe ich Herrn Professor Correll.

Herr Prof. Dr. Correll (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité): Danke schön. Ich würde gerne zu meinen beiden Vorrednern Folgendes ergänzen: Ich denke, dass im Rahmen der Verfügbarkeit und Anwendbarkeit Quetiapin die wenigsten relativen Kontraindikationen aufweist. Auch wenn es zu Gewichtszunahme und metabolischen Veränderungen kommen kann, wie es Herr Bschor genannt hat, ist es nicht selten, dass auch unter Lithium Gewichtszunahme auftritt. Auch wenn es zur Sedierung bei Quetiapin kommen kann, ist es häufiger bei Lithium der Fall, dass es zu kognitiver Dysfunktion kommt. Des Weiteren muss man sagen, dass der therapeutische Index von Quetiapin deutlich breiter ist als entweder von Lithium oder EKT. Menschen können unter Lithium sterben. Es gibt eine enge therapeutische Breite, es kann zu Toxizität kommen, und bei EKT ist eine Allgemeinanästhesie von Nöten. Man muss bei Lithium Blutentnahmen machen und Spiegel bestimmen. Es wird durch Kliniker aufgrund dieser Faktoren deutlich weniger eingesetzt.

Wenn man sich die Metaanalyse anschaut, die Professor Bschor benannt hat, muss man, glaube ich, einräumen, dass Metaanalysen ihre Probleme haben, weil es einen starken Placeboeffekt gibt, der sich über die Zeit vergrößert hat, sodass die Medikamente, die früher eingesetzt und getestet wurden, in diesen Metaanalysen normalerweise besser herauskommen und dass man in diesem Fall anstatt diesen indirekten Vergleichen Head-to-Head-Studien klar den Vorzug geben sollte. Es gibt eine einschlägige Studie von Herrn Professor Bauer, die von beiden Vorrednern genannt wurde, in der Quetiapin in dem direkten Vergleich, wo wirklich eine Randomisierung stattgefunden hat, zu zwei Vergleichsgruppen Lithium überlegen war. Das darf man, glaube ich, nicht unterschlagen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Correll. Jetzt habe ich Herrn Dr. Schüle, Herrn Professor Zwanzger, Herrn Professor Falkai und dann Frau Müller von der KBV. Herr Dr. Schüle aus Ingolstadt/Pfaffenhofen.

Herr PD Dr. Schüle (Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen): Vielen Dank. Ich kann nur ergänzen, dass Lithium viel mehr Nebenwirkungen hat, auch Kontraindikationen. Das wurde gerade gesagt. Head-to-Head-Vergleiche sind methodisch gesehen einfach höherwertig und weniger anfällig als Metaanalysen. Es gibt es zum Beispiel die Metaanalyse von Su et al. aus dem Jahr 2015, in der Lithium erst an dritter Stelle war und Quetiapin auf Nummer 1 und Aripiprazol auf Nummer 2. Je nach Art der Durchführung von Metaanalysen gibt es sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Ich möchte auf die Kombinationsstrategien eingehen: Es ist so, dass die Leitlinien sagen, entweder SSRI, SNRI oder Trizykla auf der einen Seite und dann Mirtazapin, Mianserin oder Trazodon dazu. Die häufigsten in der Klinik angewandten Kombinationen sind entweder SSRI und Mirtazapin oder Venlafaxin und Mirtazapin. Wir haben bei Mirtazapin das Problem einer Sedierung und Gewichtszunahme. Deshalb ist das etwas, was bei vielen Kombinationsstrategien eine wesentliche Rolle spielt.

Zu der Aussage von Herrn Bschor, dass man bei Antriebsminderung keine sedierenden Antidepressiva gibt oder nicht mit Sedierung augmentiert: Das ist so nicht richtig; denn die Daten sagen, dass unabhängig davon, ob Antriebsminderung im Vordergrund steht, à la longue auch sedierende Antidepressiva einen sehr guten Effekt haben können. Eine strenge Einteilung, wenn man Antriebsminderung hat, kann man nur SSRI geben und nur wenn man Schlafstörungen hat, dann soll man sedierende Antidepressiva geben, spielt vielleicht initial eine gewisse Rolle, aber à la longue ist das Therapieergebnis vergleichbar, sodass eine derartige Aufteilung, wie sie Herr Bschor vorgeschlagen hat, von der Datenlage her nicht möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schüle. Jetzt habe ich Herrn Professor Zwanzger, Herrn Professor Falkai. Wenn Sie einverstanden sind, Frau Müller, nehme ich auch Herrn Professor Adli noch vor. Dann hätten wir die Wissenschaftler, die sich gemeldet haben, und danach die Frage von Frau Müller. – Herr Zwanzger, bitte.

Herr Prof. Dr. Zwanzger (kbo-Inn-Salzach-Klinikum): Ganz herzlichen Dank, Professor Hecken. Ich möchte die Ausführungen von Herrn Professor Bschor, die theoretisch sicherlich zum Teil ihre Richtigkeit haben, von der praktischen Seite beleuchten. Ich leite eine Versorgungsklinik, in der wir allein 10.000 stationäre Aufnahmen im Jahr mit mindestens 1.500 depressiven Patienten haben, von denen ein erheblicher Anteil therapieresistent ist, ganz einfach, weil die Patienten als letzte Wiese zu uns kommen. Deshalb stehen wir nahezu täglich vielfach vor dieser Entscheidung. Aus Praxissicht spielen die beiden Argumente, die Herr Professor Bschor gebracht hat, zum einen die Nebenwirkung Übergewicht bei Quetiapin sowie die Nebenwirkung Antriebsreduktion tatsächlich in der klinischen Entscheidung für uns in der Masse aus folgendem Grund keine Rolle:

Erstens ist es so, dass die konkurrierenden Maßnahmen, wie beispielsweise Lithium oder sedierende andere Depressiva, aufgrund ihrer Pharmakologie ebenfalls ein Übergewicht produzieren. Insofern ist dieses Argument für mich nicht schlüssig. Die Frage der Antriebsreduktion ist eine Sache, die wir gerade bei schwer depressiv erkrankten Patienten oftmals sogar wünschen, weil wir uns dadurch andere sedierende Medikamente, wie beispielsweise Benzodiazepine einsparen können. Aus Praxissicht gibt es keinen Zweifel daran, dass Quetiapin eines der sinnvollsten, besten und pragmatischsten Therapieverfahren ist, zumal die Vorbehalte auch von Patientenseite gegenüber Substanzen wie Lithium, die häufig kontrolliert werden müssen, zum Teil erheblich sind.

Im Hinblick auf die EKT wollte ich noch sagen: Wir machen hier in der Klinik relativ häufig EKT und sehen so viele Patienten, und die Patienten stehen auf Wartelisten etc. Die Verfügbarkeit der EKT in Deutschland ist bei Weitem nicht so, dass man sie als gleichwertige Vergleichstherapie ansehen könnte. Auch hier gibt es erhebliche Vorbehalte. – Besten Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Zwanzger. Jetzt habe ich Herrn Professor Falkai, dann Herrn Professor Adli, dann Frau Müller. Herr Falkai, bitte.

Herr Prof. Dr. Falkai (DGPPN): Vielen Dank. Ich möchte mich dem als Kliniker und Wissenschaftler anschließen. Wenn man überlegt, was die Eindosierung von Lithium bedeutet, dann ist das mit der Diskussion vergleichbar, die wir hier zu EKT das letzte Mal hatten. Wir müssen den Patienten aufklären, er bekommt regelmäßig Blutabnahmen, um ihn in den Spiegel zu bringen. Wenn man Patienten fragt, wie Lithium in ihren Foren besprochen wird, so muss man als Kliniker immer gegen eine große Welle ansprechen. Es ist keineswegs

vergleichbar, wie das dargestellt worden ist, dass es egal ist, ob ich nun Lithium oder Quetiapin gebe. Quetiapin wird von vielen durchaus, ich sage einmal, anders wahrgenommen und ist vom Aufwand her, vom Monitoring, und in Bezug auf Nebenwirkungen, Suizidalität etc., eine ganz andere Größenordnung.

Das zweite Gewicht sehe ich genauso. Nebenbei: Ich denke, eine moderne Psychiatrie hat durchaus auch Metformin zur Verfügung, wenn das ein wirkliches Problem ist. Das Thema Antriebsreduktion: Ich glaube, mit anderen Worten, bei einem schweren Krankheitsbild wie einer therapieresistenten Depression ist das ein Thema, aber viele andere Themen auch, wo das Quetiapin eine wichtige Rolle spielt.

Zum Abschluss möchte ich betonen: Wenn wir doch Head-to-Head-Vergleiche haben, warum dann Metaanalysen zu Rate ziehen? Herr Schüle hat es sehr schön herausgearbeitet. Es hängt sehr davon ab, welche Studien in eine Metaanalyse eingeschlossen werden und welche Methodik geführt wird. Insofern würde ich sagen, die Evidenz, die wir hier für Quetiapin haben, ist relativ klar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Falkai. Herr Professor Adli. Dann hat sich noch einmal Herr Bschor gemeldet, Sie sind jetzt so oft in Bezug genommen worden, dann würde ich Sie vorziehen, und danach ist Frau Müller endgültig dran. Herr Adli und dann Herr Bschor.

Herr Prof. Dr. Adli (Fliedner Klinik Berlin; Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, CCM, Charité): Vielen Dank. Ich möchte noch einmal aus Sicht eines Klinikers etwas zu dem bereits Gehörten sagen. Ich glaube, ich gehöre in Berlin zu denjenigen, die die Lithiumaugmentation relativ gesehen mit am häufigsten durchführen. Ich muss deshalb sagen, dass die Quetiapin-Augmentation, wenn man ins breite Feld schaut, die am besten zugängliche Behandlungsform ist, die am ehesten Patienten zur Verfügung steht, die unter therapieresistenter Depression leiden. Wenn man ins Feld der ambulanten Akteure sieht, muss man sagen, die Lithium-Augmentation ist weiterhin auf die Zahl derjenigen Kliniker limitiert, die sich auf diese Behandlungsform besonders verstehen. Das ist durch die vielen Verträglichkeits- und Spiegelkontrollen zu erklären, die gerade erwähnt worden sind.

Ich finde Zugänglichkeit bei diesen Überlegungen einen wichtigen Aspekt. Das bezieht sich im Übrigen auch auf die Anzahl der Kontraindikationen und Wechselwirkungen, die bei beiden Augmentationsformen denkbar sind, die den Umgang mit einer Quetiapin-Augmentation viel unproblematischer erscheinen lässt. Deshalb wird es viel häufiger im klinischen Feld angewendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Adli. Herr Professor Bschor, Sie haben gesehen, was Herr Reif in den Chat [*bezugnehmend auf den begleitenden schriftlichen Chat im digitalen Videokonferenzraum*] zur Metaanalyse geschrieben hat, auf die Sie Bezug genommen haben. Bitte schön, Herr Professor Bschor.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Vielen Dank. Vorweg möchte ich sagen, dass ich hier nicht rein aus theoretischer Perspektive argumentiere. Alle, die vor mir gesprochen haben, wissen, dass ich in der Behandlung von depressiven Patienten umfangreichste praktische Erfahrung habe, gerade auch therapieresistenter Depression. Die Diskussion hat sich auf den Vergleich der Lithium- mit der Quetiapin-Augmentation eingeengt. Deshalb möchte ich in Erinnerung rufen, dass zur zVT auch die Kombination von Antidepressiva vorgeschlagen wurde, dann auch die EKT. Was die EKT anbelangt, teilt die AkdÄ allerdings die Einschätzung, dass das in der Breite nicht wirklich verfügbar ist und akzeptiert wird und zu aufwendig ist und meistens auch erst bei einem höheren Grad der Therapieresistenz in Betracht kommt. Aber die Kombination von Antidepressiva ist eine weitere vorgegebene Möglichkeit.

Ich bin überrascht, wie die Evidenzgraduierung plötzlich infrage gestellt wird. Evidenzgrad 1, 1a, sind mehrere randomisierte, kontrollierte Studien, nämlich mindestens drei oder hieraus abgeleitete systematische Metaanalysen und nicht eine einzelne RCT. Das nur zur Erinnerung,

bevor die Metaanalysen, je nachdem, was dabei herauskommt, plötzlich nicht als wissenschaftlich valide angesehen werden.

Lithium führt nicht zur Gewichtszunahme, jedenfalls nicht in kontrollierten Studien. Das ist ein Mythos, der seit Jahrzehnten von einem Lehrbuch zum anderen abgeschrieben wurde. Es gibt eine systematische Übersichtsarbeit aus dem letzten Jahr von Gomes-da-Costa aus *Neuroscience and Behavioral Reviews* über sämtliche Lithium-Studien, die Angaben zum Gewicht oder zum BMI gemacht hat. Da kommt heraus, dass Lithium keine Gewichtszunahme macht, weder im Vorher-Nachher-Vergleich noch im Vergleich zu anderen aktiven Substanzen oder zu Placebo, während einige atypische Neuroleptika schlechter abschneiden.

Die Studie von Bauer, die mehrfach zitiert wurde, hat keine Überlegenheit von Quetiapin gezeigt, sondern ein nicht signifikantes Ergebnis, keinen Unterschied. Numerisch hat Quetiapin etwas besser abgeschnitten, das hat aber nicht für eine statistische Signifikanz gereicht. – So viel. Danke, dass ich nochmal das Wort haben durfte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bschor. Jetzt habe ich Frau Müller, danach, wenn ihre Frage beantwortet ist, noch einmal Herrn Reif und Herrn Falkai. Bitte schön, Frau Müller, jetzt sind Sie endlich an der Reihe.

Frau Dr. Müller: Herzlichen Dank. Einiges hat sich schon geklärt. Ich wollte zum einen darauf hinweisen, dass wir in der zVT, wie sie jetzt ist, die Augmentation mit Lithium und mit Quetiapin auf eine Stufe gestellt haben. Das ist ein Komplex, Augmentation mit entweder Lithium oder Quetiapin. Deshalb ist die Diskussion oder die wissenschaftliche Auseinandersetzung, die sehr ausführlich war – so gehört sich das auch – sehr wohl gerechtfertigt, dass es eine gewisse direktvergleichende RCT-Evidenz ist, zumindest wenn es Gleichwertigkeit gibt. Da haben Sie natürlich Recht, ein numerischer Vorteil, ist keiner. Das ist sozusagen etwas, was abgehakt ist.

Die zweite Option ist die Kombination aus zwei Antidepressiva. Darauf wurde teilweise Gott sei Dank schon eingegangen. Es wurde gesagt, dass bestimmte Kontraindikationen, die für Quetiapin oder je nach Auffassung auch für Lithium zutreffen, oder Probleme – Kontraindikation sind es nicht – auch von Mirtazapin als Kombipartner, was der häufigste ist, wenn ich richtig informiert bin, bei zwei Antidepressiva auftritt und dass man hier möglicherweise therapeutisch intervenieren kann. Bitte korrigieren Sie mich noch einmal. Das ist eigentlich die interessante Frage. Gibt es Patienten, relevante Patienten, die aus sehr komplexen Erwägungen – ich habe verstanden, dass man das nicht eins zu eins mit klaren Kriterien abbilden kann – nur für eine Kombination aus Antidepressiva infrage kämen – im Unterschied zu einer Augmentation, egal ob mit Lithium oder mit Quetiapin?

Die zweite Frage wurde am Rande gestreift, aber recht deutlich gesagt. Wir haben im Lichte der letzten Anhörung und der Leitlinienempfehlung die EKT mit aufgenommen. Wir haben von allen inklusive der AkdÄ, von Ihnen, Professor Bschor, deutlich gehört, dass der Stellenwert der EKT aus verschiedenen Gründen deutlich geringer ist, als der der beiden anderen Optionen. Wenn Sie zu den beiden Punkten noch einmal ausführen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Messer, Sie haben sich gemeldet, als Frau Müller sprach. Ist das zu dem Komplex? Sonst würde ich Herrn Schüle nehmen, der sich zur EKT äußern möchte. Dann würden wir Herrn Reif, Herrn Falkai und Herrn Messer nehmen. Herr Baune, bitte.

Herr Prof. Dr. Baune (Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster): Ich würde gerne zu dem Punkt der Kombinationstherapien etwas sagen, und zwar zu der Frage, wie weit es spezifische Subgruppen gibt. Erstens ist die Evidenz für Kombinationstherapien relativ gering, sodass es eine Reihe von Studien gibt, die tatsächlich nahelegen, dass Kombinationstherapien einer Monotherapie mit einem Antidepressivum nicht überlegen sind, also kein zusätzlicher Gewinn stattfindet. Wenn man sich die Patienten aus der klinischen Praxis heraus anschaut, die sehr komplexe Symptommuster haben und ein breites Spektrum

an Symptomen vorzeigen, sieht man, dass eine Kombinationsbehandlung mit zwei Antidepressiva dieses Spektrum an Symptomen im Vergleich zu einer Antidepressiva- plus Augmentationstherapie weniger gut adressiert, weil dort die Pharmakologie breiter gestreut ist und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Symptombreite damit abgedeckt wird. Aus meiner Sicht ist es aus der klinischen Praxis heraus deutlich häufiger, dass Augmentationstherapien für diese Art der Patienten im Vergleich zu Kombinationstherapien durchgeführt werden. Die klinische Praxis deckt sich aus meiner Sicht sehr gut mit der Evidenz dazu. Allerdings gibt es keine spezifischen Studien, die Kombinationstherapien mit Augmentationstherapien, über die wir heute sprechen, vergleichen.

Zu dem zweiten Punkt, zur EKT: EKT, davon haben wir schon kurz gehört, ist erstens nicht so sehr verbreitet. Das heißt, die Verfügbarkeit ist regional unterschiedlich. Zweitens wird in vielen Häusern EKT sehr geringfügig angewendet, selbst wenn es verfügbar ist, oder als eine Letzte-Wiese-Strategie angesehen. Hier reden wir von der Behandlung von TRD-Patienten in der Breite und nicht in der hochspezialisierten Hochleistungsmedizin an einigen Standorten. „In der Breite“ heißt auch in der ambulanten Versorgung. Dort sind Augmentationstherapien aus meiner Sicht wiederum besser geeignet als Kombinationsbehandlungen und EKT, weil in der ambulanten Behandlung Augmentationstherapien im Vergleich zu Kombinationsbehandlungen besser kontrollierbar sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor-Baune. Herr Schüle, vielleicht zur EKT, weil Sie etwas in den Chat geschrieben haben. Danach würde ich Frau Müller fragen, ob die Frage beantwortet ist. Dann haben wir Herrn Reif, Herrn Falkai und Herrn Messer.

Herr PD Dr. Schüle (Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen): Vielen Dank. Zur EKT habe ich geschrieben, die Studien, die mit einer sham-Bedingung kontrolliert waren, wurden mit Trizyklika verglichen, während nach Beginn der Ära der SSRI oder SNRI aus ethischen Gründen solche Studien praktisch nicht mehr durchführbar sind. Beim Spravato haben wir im Gegensatz zur Notfallindikation, die bei der letzten Anhörung behandelt wurde, bei der TRD-Indikation den Punkt, dass dort Studien nur als Zusatz zu SSRI und SNRI gemacht worden sind, da auch nur hierfür die Zulassung besteht, sodass der Vergleich schon aus diesen Gründen methodisch schwierig ist, ob die EKT wirklich eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Das wollte ich anmerken.

Vielleicht noch ein Punkt zur Kombinationsbehandlung: Wie gesagt wurde, sind die Fallzahlen, wenn man die einzelnen Studien anschaut, eher klein. Es gibt vor allem von Hensler, da war Herr Bschor auch dabei, und Baethge die Metaanalyse. Allerdings bezieht sich das auf die Akutbehandlung, auf eine Behandlung von einigen Wochen. Die ESCAPE-TRD-Studie sollte, das war die Vorgabe, über einen sehr langen Zeitraum – die Studie wurde über 32 Wochen gemacht – durchgeführt werden. Da gibt es zur Kombinationsbehandlung erst recht keine Daten, sodass man nicht hätte auf Vordaten wirklich fußen können, was Kombinationsbehandlung über einen längeren Zeitraum anbelangt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Herr Reif hat gerade geschrieben, er möchte auch noch etwas zur Kombinationsbehandlung sagen. Dann würde ich Frau Müller abfragen, danach Herr Falkai, Herr Messer und Herr Bschor. – Herr Reif.

Herr Prof. Dr. Reif (DGPPN): Ich danke Frau Müller für die Frage und den Kommentar, der gut zu dem passt, was ich eigentlich sagen wollte. Die Frage war: Gibt es Patienten, für die nur eine Kombinationstherapie und nicht eine Augmentationstherapie infrage kommt? Teil eins meiner Antwort: Die klinische Sicht, die Leitlinie schränkt die Kombinationstherapie ein, auch die Kombination SSRI, SNRI, Trizyklika einerseits und Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon andererseits. Mir würde jetzt keine Patientengruppe einfallen, auf die zwar die Kombinationstherapie tatsächlich indiziert wäre, nicht aber die Augmentationstherapie, da insbesondere die Kombination mit Mirtazapin die bereits erwähnten Nachteile im Quetiapin-Arm mit sich bringt, also beispielsweise Gewichtszunahme, Sedierung.

Ich glaube aber, wir müssen vor allem unsere Semantik glattziehen, wenn wir davon sprechen, für welche Patientengruppe diese Therapien geeignet und für welche sie denkbar möglich oder indiziert sind. Das sind durchaus unterschiedliche Fragestellungen. Es gibt keine differenzielle Therapieempfehlung in der Leitlinie. Das ist der Punkt, den ich eingangs machen möchte. Natürlich besprechen wir mit unseren Patienten in einem Prozess der partizipativen Entscheidungsfindung, welche dieser insgesamt 50 verschiedenen therapeutischen Optionen, die wir haben, wir tatsächlich anwenden und nennen Risiken, Nebenwirkungen, Kontraindikationen der Medikamente. Ich glaube, die Diskussionen, die wir hatten, die sind sehr kleinteilig.

Natürlich hat Quetiapin ein höheres Risiko für Gewichtszunahme. Das ist außer Frage stehend. Es gibt Patienten, die das tolerieren, und es gibt Patienten, für die andere Nebenwirkungen oder Situationen wie die häufigen Blutentnahmen bei Lithium eine größere Rolle spielen. Das ist partizipative Entscheidungsfindung. Aber es gibt keine differenzielle Therapieempfehlung. Ich glaube, die Semantik, für welche Patienten diese Therapien geeignet sind, können wir deshalb nicht beantworten. Im Prinzip sind diese Therapien für diese Patientengruppe alle gleichwertig geeignet. Dass die Medikation unterschiedliche Nebenwirkungsprofile hat, ist selbstverständlich so.

Wir haben viel über Head-to-Head-Vergleiche und Metaanalysen hin und her diskutiert. Letztendlich summiert die Leitlinie die vorhandene Evidenz. Das ist keine differenzielle Therapieempfehlung. Es gibt keine klare Überlegenheit eines dieser Verfahren. Die Schlussfolgerung, zu der die Leitlinie kommt, ist, dass mit den Patienten zusammen diskutiert werden soll, welche Medikation zum Einsatz kommt.

Wenn wir jetzt in die Zukunft denken und sagen, wir müssen bei jeder denkbaren Antidepressiva-Studie stets alle denkbaren Optionen in einer Multikomparator-Studie untersuchen – das wären für die therapieresistente Depression 54 Vergleichsarme, für die nicht therapieresistente Depression noch viel mehr –, dann wäre das der Tod neuer Antidepressiva für jetzt und alle Zeiten in Deutschland. Ich glaube, diesen Punkt muss man sehr klar machen. Wir diskutieren hier nicht nur den Fall Esketamin. Wir diskutieren die Frage, ob wir in Zukunft in Deutschland neue Antidepressiva auf dem Markt haben werden, weil kein pharmazeutisches Unternehmen solche Multikomparator-Studien durchführen wird. Das wäre meine Vorhersage. Vielleicht täusche ich mich, aber ich halte das a) für nicht bezahlbar und b) für wissenschaftlich nicht valide, weil sich diese unterschiedlichen Arme so dermaßen unterscheiden, dass sie nicht verblindbar sind, sodass ich am Schluss eine kaum zu analysierende Studie für teures Geld hätte.

Wir müssen uns mit der zVT auf verbindliche Regeln festlegen, was anerkannt ist, und ein Leitverfahren definieren, in dem wir sagen, das können wir als Index für alle Vergleichstherapien, die gleiche Wirksamkeit in der Leitlinie haben, ansehen, es sei denn, es gibt klare differenzielle Therapieempfehlungen, die wir momentan aber nicht haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Reif. Jetzt habe ich eine Zwischenfrage an Frau Müller. Frau Müller, haben Sie jetzt die Klarheit, die Sie bislang vermisst haben?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Ich bin zumindest schon sehr viel weiter. Ich nehme mit, dass das, was wir jetzt diskutiert haben, wesentlich differenzierter als das ist, was in der Leitlinie steht. Da sind diese drei Optionen, Augmentation, ein zweites Antidepressivum und die EKT nebeneinander gestellt. Ich habe mitgenommen, es gibt keine klaren Kriterien, nach denen man sagen kann, das ist regelhaft nur für diese oder jene Patienten geeignet. Dazu haben Sie noch einmal ausgeführt, Professor Reif. Vielen Dank. Das ist eine individuelle, differenzierte Therapieentscheidung. Was ich vor allem aber mitgenommen habe, ist, dass die Kombination mit einem weiteren Antidepressivum auf relativ schwacher Evidenz fußt und erst recht die Evidenz für EKT im Vergleich zu den Augmentationsoptionen, dass diese Gleichwertigkeit –

Gleichwertigkeit ist es nicht im Sinne von „oder“ –, aber dieses Nebeneinanderstellen auf einer Stufe, auch wenn das in der Leitlinie nicht so differenziert dargestellt wurde, aus Ihrer Sicht nicht angemessen ist, insbesondere für die EKT. Ich habe mitgenommen, dass es sich von der AkdÄ anders angehört hat als bei der letzten Anhörung zum Thema. Insofern, denke ich, hilft das weiter. Vielen Dank, dass Sie so differenziert auf die Evidenz eingegangen sind.

Noch ein kurzer Kommentar zu der Bauer-Studie, die hier kontrovers diskutiert wurde: Dort wurde scheinbar eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen vorgenommen. Das hat Herr Correll in den Chat geschrieben. Vielen Dank. Ich wollte nur sagen: Das ist korrekt im Rahmen von Studien, aber das machen wir in der frühen Nutzenbewertung üblicherweise nicht, weil wir sonst keine Bewertung durchführen können. Das wollte ich nur sagen. Wir gehen hier nicht so vor, wenn es so differenziert hereingeschrieben wurde. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Jetzt habe ich Herrn Professor Falkai, Herrn Professor Messer, Herrn Professor Bschor, dann Frau Preukschat vom IQWiG und Frau Duszka vom GKV-SV. Herr Falkai, bitte.

Herr Prof. Dr. Falkai (DGPPN): Was die differenzierte Darstellung der Datenlage betrifft, möchte ich nichts hinzufügen. Dieses Grading, Frau Müller, das Sie angesprochen haben, das in der Leitlinie so dargestellt ist, als wäre das alles gleichwertig – – Man muss sagen: Sind diese Dinge gegeneinander verglichen worden? Nein, sondern das sind einzelne Verfahren. Man darf nicht vergessen, was sagt denn Augmentierung? Der Begriff „Augmentierung“ sagt: Ich gebe eine nicht antidepressive Substanz dazu versus die Kombination, in der ich zwei aus der gleichen Substanzgruppe nehme.

Wann augmentiere ich als Kliniker? Ich augmentiere dann, wenn ich den Eindruck habe, dass die Grundsubstanz, die ich habe, optimalerweise noch eine Verstärkung braucht. Wohingegen, wenn ich kombiniere, bedeutet das zwar auch, ich verstärke das, aber ich brauche stärker ein antidepressives Prinzip. Es sind in der klinischen Realität Unterschiede.

Das andere ist, vielleicht noch einmal, weil das ein wenig untergeht: Lithium ist nichts, das man einfach so ansetzt, sondern das ist vom Handling eine andere Welt. Auch wenn Sie, lieber Herr Bschor, sagen, dass Sie klinische Erfahrungen haben – das spricht Ihnen niemand ab –, erlaube ich mir aber, zu sagen, dass ich zurzeit zwei Kliniken leite. Wenn ich mir anschau, mit welchem Aufwand man einen Patienten für Lithium überzeugen muss, dann ist das im Vergleich zum Quetiapin etwas ganz anderes. Das muss man aus der klinischen Praxis sehen. Sie müssen die Patienten fragen: Nehmen Sie gerne Lithium oder Quetiapin? Die Antwort ist relativ klar: lieber Quetiapin.

Schließlich zur EKT: Die Diskussion hatten wir das letzte Mal. Trotzdem habe ich den Eindruck, dass man sie wiederholen muss. Wir vergessen die Anästhesie und damit potenzielle Risiken. Wir vergessen die Verfügbarkeit, die einfach selten ist. Natürlich ist das ein effektives Verfahren, aber eines, das wir viel zu selten einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Falkai. Herr Professor Messer, dann Herr Bschor.

Herr Prof. Dr. Messer (Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen): Vielen Dank. Ich möchte die Sicht des in der Versorgung tätigen Psychiaters aufgreifen und an das anschließen, was Professor Zwanzger eingangs erwähnt hat. Vielleicht zunächst ein Punkt: Wir haben bisher keinerlei klinische, geschweige denn biologisch-genetische Prädiktoren für die Wirksamkeit der Substanzen, mit denen wir arbeiten, noch für die Nebenwirkungen. Das ist alles völlig offen. Das heißt, wir haben ein Arsenal von Substanzklassen, die wir nach einem gewissen Algorithmus einsetzen. Aber am Ende ist Fakt, dass wir mindestens 30 bis 40 Patientinnen und Patienten haben, die auf diese Strategien nicht ansprechen. Das ist eine schwierig zu versorgende Klientel, vor allem in der Versorgung. Ich möchte nicht die methodischen Dinge und die Leitlinienaspekte aufgreifen. Es ist völlig zutreffend, dass wir darüber so ausführlich sprechen.

Ich möchte sagen, ich versorge einen Landkreis mit 130.000 Einwohnern. Zwei Drittel dieser Klientel wird von Hausärztinnen und Hausärzten versorgt, die mitnichten diese Diskussion mitführen würden, geschweige denn wissen, wann sie augmentieren oder kombinieren sollten. Das heißt, wir haben im Bereich der Versorgung gute Gründe, Substanzen zu akzeptieren, die das Leben vor allem derjenigen erleichtern, die in der klinischen Versorgung tätig sind und zu einer Verkürzung von Liegezeit etc. führen. Wenn ich das in Summe zu den Studien, die vorliegen bringe – die ESCAPE-TRD ist, das wurde mehrfach gesagt, methodisch einwandfrei und im Resultat robust –, dann bin ich der Meinung, dass all diese Argumente, die angeführt wurden, in der Diskussion wichtig sind, aber nur zu einem Ergebnis führen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Messer. – Herr Professor Bschor.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Vielen Dank. – Frau Müller, ich wollte Ihnen auf Ihre Frage, ob die Kombinationstherapie gut belegt ist oder nicht, eine Rückmeldung geben. Ich würde Herrn Baune widersprechen. Das ist nicht schlecht untersucht. Die entscheidende Metaanalyse kommt in der Tat aus meiner Arbeitsgruppe. Die ist vom letzten Jahr. Die konnten wir im JAMA Psychiatry hochrangig publizieren. Wir konnten 38 Studien einschließen. Das ist jeweils der Vergleich Kombination aus zwei Antidepressiva gegen eine antidepressive Monotherapie. Das ist nicht gegen eine andere jetzt in der zVT zur Auswahl stehende Therapie. Das gibt es nicht. Aber es ist gegen die Monotherapie, die bei den Patienten in der ESCAPE-TRD-Studie initial nicht gewirkt hat.

Von diesen 38 Studien haben 31 ein positives Ergebnis in dem Sinne, dass die Kombination zumindest numerisch wirksamer war als die Monotherapie, nicht immer signifikant. In der Metaanalyse wird das signifikant mit einer Effektstärke einer standardisierten Mittelwertdifferenz von 0,31 – das ist, wie gesagt, nicht gegen Placebo, sondern gegen eine auch wirksame Therapie, nämlich gegen eine Antidepressiva-Monotherapie. Ich denke, das ist ordentlich untersucht. Es sind viel mehr Patienten als in Lithiumaugmentationsstudien zusammengefasst untersucht.

Auch die Evidenz für die EKT kann man so pauschal nicht als schlecht bezeichnen. EKT kann man gut kontrolliert untersuchen, indem man eine Narkose ohne EKT macht. Das ist doppelblind möglich. Aber es bleibt bei dem, was ich gesagt habe: die Einschränkung in der Verfügbarkeit und dass es eigentlich für stärkere Therapieresistenz vorgesehen ist, sodass das hier nicht unbedingt zur Wahl steht. Ich stimme Herrn Reif zu, dass es nicht wirklich glasklare Orientierungen, Entscheidungen, evidenzbasierte Weichen gibt. Wann mache ich eine Antidepressiva-Kombination? Wann mache ich eine Lithiumaugmentation? Wann mache ich eine Quetiapinaugmentation? Abgesehen von seltenen klaren Kontraindikationen bei einer schweren Niereninsuffizienz, da scheidet die Lithiumaugmentation eindeutig aus. Aber die Kombinationstherapie ist durchaus gut untersucht.

Aber, auch da schließe ich mich dem an und wiederhole mich noch einmal, das ist kein Plädoyer für eine Studie mit multiplen Vergleichen, die sich wie ein Besen auffächert. Das hält die AkdÄ für nicht praktikabel, auch nicht für valide auswertbar, sodass aus der formal nicht vollständig umgesetzten zVT Einschränkungen der Robustheit der Ergebnisse resultieren, aber nicht, dass man diese Studie komplett ignorieren sollte. Das wäre das Plädoyer der AkdÄ. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bschor. – Frau Müller, Sie haben unmittelbar eine Frage an Herrn Professor Bschor. Herr Correll hat sich als Reaktion auf Ihre Ausführungen, Herr Bschor, gemeldet. Dann wären wir bei Frau Preukschat und Frau Duszka. Dann müssten wir irgendwann zum Ende kommen. Bitte schön, Frau Müller, mit der Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ganz kurz. Vielen Dank, Prof. Bschor. Ich habe jetzt mitgenommen, dass die Evidenz, die Sie für die Kombinationstherapie sehen, bei einigen Studien einen Benefit zeigt oder insgesamt in einer Metaanalyse gegenüber etwas, was wir aus der zVT definitiv gestrichen haben, weil es in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation als nicht mehr ausreichend erachtet wird, nämlich eine antidepressive Monotherapie. Wir sind in der Stufe danach. Trotzdem sagen Sie, im Prinzip reicht ein Vergleich gegen die Augmentation, um die Studie für das Anwendungsgebiet heranzuziehen. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bschor, bitte.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Danke. Die Argumentation ist: Wir kommen mit einem Patienten, einer Patientin in der ESCAPE-TRD-Studie und auch in der typischen klinischen Situation, die auf ein Antidepressivum in Monotherapie nicht angesprochen haben. Das ist der Vergleich, der in den 38 Studien in dieser Metaanalyse gemacht wird, nämlich Vergleich zur antidepressiven Monotherapie, sodass es aus meiner Sicht plausibel ist, dass die Kombination, die Zugabe eines zweiten Antidepressivums, einen zusätzlichen Effekt hat, weil die Effektstärke noch einmal um 0,3 – eine Monotherapie hat eine Effektstärke von 0,3 und die Kombination hat 0,3 – über der Monotherapie liegt, sodass es plausibel ist, anzunehmen, dass man diesen Patienten aus der ESCAPE-TRD-Studie damit auch gut hätte helfen können.

Aber formal betrachtet: Das sind nicht 38 Studien mit Patienten mit den gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie in der ESCAPE-TRD-Studie. Insbesondere haben die nicht vorher zwingend zweimal auf ein Antidepressivum nicht angesprochen. Das ist in einigen dieser Studien so, aber nicht in allen 38.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt Herr Corell zur Ergänzung, dann Frau Preukschat, Frau Duszka und Herr Schüle.

Herr Prof. Dr. Correll (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité): Zu der schönen Metaanalyse von Herrn Bschor, die er angemerkt hat, Henssler et al 2022: Da gilt es nachzumerken, dass ein einziges Medikament und eine einzige pharmakologische Option signifikant waren und nicht alle dieser Optionen – nur ein Alpha-2-Blocker, Mirtazapin. Das sind wenige Studien mit wenig Patienten. Man kann nicht sagen, basketweise sind alle dieser Kombinationspräparate signifikant. Das sind sie nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir kommen jetzt in wissenschaftliche Tiefen, die, glaube ich, im Nachhinein noch einmal diskutiert werden müssen. Frau Preukschat vom IQWiG, dann Frau Duszka vom GKV-SV und Herr Dr. Schüle.

Frau Preukschat: Vielen Dank. Ich möchte zunächst festhalten, dass wir uns keine Basket-Studie mit 50 verschiedenen Optionen vorstellen, sondern dies könnte zum Beispiel eine Studie sein, in der der Prüfarzt vor Randomisierung festlegt, für den Fall, dass der Patient in den Vergleichsarm randomisiert wird, ob dieser Patient eine Kombinationstherapie – dann könnte man sich vielleicht auf die häufigste beschränken – erhalten sollte oder eine Augmentationstherapie. Das wäre ein mögliches Design. Man kann sich weitere vorstellen.

Ich habe den Eindruck, dass hier eine Evidenzlücke und eine große Unsicherheit in der Versorgung bestehen, ob man den Patienten eine Kombinationstherapie oder eine Augmentation geben soll. Die Fragestellung, ob die Kombinationstherapie oder die Augmentationstherapie besser ist, ist für die Nutzenbewertung durchaus eine relevante, die es wert wäre, in einem Studiendesign untersucht zu werden.

Nun möchte ich auf die konkrete Studie zurückkommen. Wir haben die zunächst vor allen Dingen deshalb als nicht relevant eingestuft, weil wir bestimmte Informationen nicht hatten. Der pharmazeutische Unternehmer hat diese nun mit dem Stellungnahmeverfahren teilweise nachgeliefert. Da das nicht allen Stellungnehmenden bekannt ist, möchte ich festhalten, dass knapp 20 Prozent der Patienten in der Studie ESCAPE gemäß Einschätzung der Prüfarzte für eine EKT geeignet gewesen wären.

Ich habe verstanden, dass es vollkommen unklar ist, ob die Patienten dieser EKT zugestimmt hätten und inwieweit sie diese hätten erhalten können. Das heißt, insgesamt ist unser Eindruck, dass die Frage – hätten die Patienten in der Studie ESCAPE auch noch eine EKT zur Verfügung gestellt bekommen sollen – eine untergeordnete und auch nicht die Frage ist, um die es sich hier dreht. Das ist vielmehr die Frage: Hätten die Patienten auch eine Kombinationstherapie erhalten sollen oder zur Verfügung gestellt bekommen können? Das war das, worauf die Fragen von Frau Müller abgezielt haben.

Für uns war erst einmal plausibel, dass die Vortherapie in der aktuellen depressiven Episode plausiblerweise für die Therapieentscheidung eine Rolle spielen sollte. Deshalb haben wir das in unserer Dossierbewertung nachgefordert. Wir haben die Daten bekommen, dass knapp 30 Prozent vorab eine Kombinationstherapie hatten. Meine Vorstellung – ich würde die Kliniker um eine Bestätigung bitten – wäre, dass man im nächsten Schritt eher eine Augmentation versucht, als es noch einmal mit einer Kombinationstherapie zu versuchen.

Wir haben auch die Angaben bekommen, dass knapp 10 Prozent in der aktuellen Episode schon eine Augmentation erhalten haben. Die Frage, welche das war, ist offengeblieben. Aber auch da ist insgesamt die Frage: Welche Rolle spielt die Vortherapie bei der Therapieentscheidung? Würde man nach einer fehlgeschlagenen Kombinationstherapie oder Augmentation in der aktuellen Episode diese noch einmal versuchen?

Des Weiteren haben wir kritisiert, dass keine Angaben dazu vorliegen, inwieweit in den Studien eine Psychotherapie angeboten und durchgeführt wurde. Es war ein wichtiger Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass diese in beiden Armen angeboten werden sollte. Auch dazu hat der pharmazeutische Unternehmer Daten nachgeliefert. Mit 86 Prozent wurde die Weiterführung und Neuintiierung der Psychotherapie besprochen. 61 Prozent folgten der Empfehlung zur Psychotherapie, sodass wir am Ende eine Verteilung haben: 30 Prozent jeweils in beiden Armen haben eine Psychotherapie erhalten. Meine Frage an die Kliniker: Ist das das, was wir auch in der Versorgung sehen?

Da ich nicht weiß, ob ich noch einmal die Chance habe, dranzukommen, muss ich leider für den Fall – wir werden intensiv diskutieren, ob wir die Daten heranziehen oder nicht – einige spezifische Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Daten stellen, weil einige Fragen offengeblieben sind. Zunächst einmal würde ich darum bitten, dass erläutert wird, ob geplant war – so ist unser Verständnis –, dass nach Abbruch der Therapie weiter eine Standardtherapie gegeben wurde und die Daten grundsätzlich nach Therapieabbruch erhoben wurden. Haben wir es richtig verstanden, dass für die Auswertung kein sogenannter Treatment Policy Estimand verwendet, sondern eine Non-Responder Imputation für die Therapieabbrecher vorgenommen wurde?

Insgesamt würde ich für den Fall, dass wir diese Studie noch einmal detaillierter nachbewerten, darum bitten, dass, wie in der Modulvorlage gefordert, Angaben zur tatsächlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer für die Endpunkte vorgelegt werden und genauere Daten, wie viele Patienten letztlich mit welcher Ersetzungsstrategie ersetzt wurden. Das bräuchten wir, um die Unklarheiten dahin gehend aufzulösen; denn es gab beträchtliche Anteile an Therapie- und Studienabbrechern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Preukschat. Wir beginnen mit Herrn Auerbach vom pU, dann Herr Professor Reif, Herr Baune und Herr Falkai. Dann wäre Frau Duszka dran, und danach machen wir einen Cut.

Herr Auerbach (Janssen-Cilag): Vielen Dank. Ich möchte auf den Kommentar von Frau Preukschat eingehen bzw. die Unklarheit, welche Augmentationsstrategien in der Studie als Vortherapie zum Einsatz gekommen sind. Das sind einmal Aripiprazol, Brexpiprazol, Lithium und Olanzapin. Meine Kollegin, Frau Cebulla, würde weiter ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die habe ich gesehen, sie kann sofort zu den spezifischen Fragen weitermachen. Frau Cebulla.

Frau Cebulla (Janssen-Cilag): Die erste Frage, die Sie hatten, Frau Preukschat, war, ob geplant war, dass nach Abbruch Standardtherapien gegeben wurden und wir gemäß Non-Responder-Imputation importiert haben. Genau, wir haben im Dossier die Non-Responder-Imputation für die Analysen aller Endpunkte verwendet. Diese Analyse bezieht sich auf die ITT-Population und schließt die Dropouts entsprechend ein. Hierdurch konnten wir sicherstellen, dass der Unterschied bei den Endpunkten nicht durch unterschiedliche Abbruchraten bedingt ist. Für die Studienteilnehmer, die die Therapie abgebrochen haben, haben wir selbstverständlich alle Gründe dokumentiert.

Die nächste Frage war zu den Angaben zu den tatsächlichen Beobachtungsdauern. Das haben wir jetzt im Rahmen der Stellungnahmevorbereitung angefragt. In der Akutphase sind von den 90 Abbrechern im Quetiapin-Arm 73 weiter in den Follow-Up-Arm gegangen. Von den 41 Abbrechern im Esketamin-Arm sind 26 weiter in den Follow-Up-Arm gegangen. Das heißt, in der Gesamtbehandlung hatten wir 108 von 137 Abbrechern im Quetiapin-Arm, die in den Follow-Up weitergegangen sind, von 78 Abbrechern im Esketamin-Arm 57, also 73,1 Prozent, die ins Follow-Up weitergegangen sind.

Von den 215 Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, haben 46 Teilnehmer die Studie beendet, also das gesamte Follow-Up bis Woche 32, und wurden somit im Rahmen unserer Analysen auch komplett berücksichtigt. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Die Zahlen haben wir jetzt im Protokoll. Diese sollten nach Modulvorlage nachgeliefert werden.– Jetzt Herr Reif, Herr Baune, Herr Falkai, Frau Duszka, und dann wird die Frage von Frau Duszka noch beantwortet.

Herr Prof. Dr. Reif (DGPPN): Zum einen möchte ich mich für die Anregung bedanken, dass wir Studien Head-to-Head Augmentation versus Kombinationstherapie bräuchten. Dem stimme ich uneingeschränkt zu. Der einzige Modus, so eine Studie finanziert zu bekommen, wäre über DFG und BMBF, die notorisch Studien in diesem Indikationsbereich in den letzten Jahren nicht fördern. Insofern muss ich diese Anregung an diese Stellen weitergeben.

Ich stimme allerdings nicht zu, dass das vorgeschlagene Studiendesign, quasi weitere Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes, das Studiendesign wesentlich vereinfachen würde. Ich glaube nicht, dass das vorgeschlagene Studiendesign des IQWiG in einer finanzierbaren Art und Weise wissenschaftlich valide wäre, zumal sich noch erhebliche Fragen hinsichtlich der Verblindung stellen würden. Ich denke nach wie vor, dass eine Multi-Komparator-Studie nach Vorgabe des Prüfarztes nicht durchführbar wäre.

Das Problem ist, dass wir uns hier in der echten Welt bewegen. Ich glaube, das ist etwas, was die Nicht-Kliniker hier am Tisch vielleicht nicht so sehen, dass die Patienten, die wir in diese Studien einschließen, wie Kraut und Rüben vorbehandelt sind. Weder halten sich die Kollegen in der freien Wildbahn an Leitlinien noch an irgendeinen Algorithmus, sodass wir eine vollkommen heterogene Vorbehandlungssituation haben, die Sie in Studien nicht sauber einsortiert bekommen. Wenn Sie jetzt fragen, ob man einen Patienten, der schon eine Augmentation hatte – das ist an sich schon heterogen –, noch einmal augmentieren würde: Man würde das Medikament natürlich wechseln. Sie können sich sicher sein, dass sich die Studienpatienten, die bereits erfolglos mit Quetiapin vorbehandelt waren, nicht erst randomisieren haben lassen. Die Patienten sind auch nicht blöd. Das entscheiden die Patienten selbst.

Insofern hat die Vorbehandlung einen gewissen Einfluss auf den klinischen Alltag oder sollte ihn haben. Aber aus den Leitlinien können wir diesen Entscheidungsbaum nicht ableiten. Das ist nicht leitliniengerecht. Sie fordern hier etwas, was letztendlich nicht so in den Leitlinien behandelt wird. Wir müssen im Hinterkopf behalten, in der Realität ist diese Patientenpopulation ein Jahr auf dem SSRI und wird dann für ein halbes Jahr aufs nächste SSRI umgestellt, und zwar vom Hausarzt. Die Realität sieht dramatisch viel schlimmer aus, als wir versuchen, das in den Studien abzubilden. Es ist schwierig genug, so eine Studie zu rekrutieren.

Ich spreche als Prüfarzt aus der ESCAPE-Studie. Mit den Anforderungen, die Sie hier machen, ist eine Studie schlicht und einfach nicht durchführbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reif. – Herr Baune.

Herr Prof. Dr. Baune (Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster): Ich möchte kurz aus der klinischen Praxis heraus ergänzen. Die Patientengruppen, über die wir hier reden – das ist gerade bestätigt worden –, haben schon eine Vorbehandlung, 30 Prozent Kombinationsbehandlung in der ESCAPE-TRD-Studie, 10 Prozent Augmentationsbehandlung. Hier reden wir nicht mehr davon, ob diese Patienten eine Monotherapie hatten. Daraufhin bezog sich mein vorheriger Kommentar, dass die Evidenz für die Kombinationstherapie in der Metaanalyse dargestellt worden ist, aber nicht für dieses Patientenkollektiv, das wir gerade besprechen, weil schon sehr viel mit vielen verschiedenen Kombinationen vorbehandelt worden ist. Für diese Patienten brauchen wir eine Lösung, eine repräsentative Lösung. Da halte ich diese Augmentationsstrategie, die gewählt wurde, für eine innovative, und statthafte, die einen neuen Weg für Patienten darlegen kann.

Wir sehen, das hat der Herr Falkai angesprochen, die Patientenpräferenz. In der Praxis sehen wir, dass Patienten neue Therapien versuchen möchten, weil sie viele von den Kombinationsbehandlungen, von alten Augmentationsstrategien schon kennen. Von daher brauchen wir Innovation in unserem Feld und dürfen das aus meiner Sicht an der Stelle nicht blockieren. Patienten fragen danach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Baune. – Herr Professor Falkai.

Herr Prof. Dr. Falkai (DGPPN): Frau Preukschat, Sie haben die Frage gestellt, was man in der klinischen Realität bei den 30 Prozent mit der Kombinationstherapie macht. Natürlich gibt man nicht ein drittes Antidepressivum dazu, weil wir wissen, dass wir damit die Nebenwirkungsrate höher treiben, und Sie haben Interaktionspotenziale, die Sie nicht mehr abschätzen können. In solchen Situationen denkt man: Warum setzt du dann bitte nicht ein Antidepressivum ab und nimmst etwas anderes? Das ist hier herausgekommen. Das ist eine Klientel, die lange krank und wenig belastbar ist. Manchmal sind es fünf oder 10 Prozent Verbesserung. Aber das bedeutet schon eine Funktionsverbesserung, die es erlaubt, alleine ein einfaches Leben zu gestalten. Das heißt, bei den 30 Prozent ist relativ klar, dass man hinget und sagt, da würde ich eine Augmentation machen, und zwar eine Augmentation mit einer Substanz, die mich am wenigsten beeinflussen wird. Lithium gehört wahrscheinlich nicht dazu.

Das andere ist, Sie haben zur Psychotherapie gesagt, ob das repräsentativ ist. Ich würde sagen – ich habe hier über 80 Prozent mitgenommen –, das ist eine gute Quote. Im Endeffekt muss man realistischere sagen, auch wenn es in den Leitlinien anders steht, ist aber die Versorgungsrealität, das heißt de facto die Menschen, die vor Ort verfügbar sind, so, dass man nicht flächendeckend Patienten versorgen kann. Ich halte die hier angegebene Quote für adäquat.

Schließlich der dritte Punkt, Esketamin: Auch hier würde ich die Perspektive der Patienten hereinholen. Sie dürfen nicht vergessen, als die Substanz nicht zugelassen war, haben sie viele Patienten angefordert. Ich habe vor elf Jahren die Münchner Klinik übernommen, kannte Esketamin nur aus der Literatur und war überrascht, wie viele Patienten sich dieses Präparat über die Anästhesie haben geben lassen. Warum? Weil es bei einem Teil der Patienten wirkt. Ich finde, das muss man auch in diese Diskussion hereinbringen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Falkai. – Frau Duszka.

Frau Duszka: Danke schön. Unsere Frage richtet sich an die klinischen Stellungnehmer und an Herrn Bschor. Die AkdÄ weist in ihrer Stellungnahme darauf hin, dass die Subgruppenanalysen eine signifikante quantitative Interaktion bezüglich der Wirksamkeit und der kombinierten Substanzklasse zeigten. Mich interessiert, wie Sie diesen Effekt einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Duszka. Beginnen wir mit Herrn Professor Bschor. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Es fiel auf, dass die Überlegenheit von Esketamin gegenüber Quetiapin im Wesentlichen bei Patienten und Patientinnen ist, die mit einem SNRI behandelt werden, während bei den SSRI-behandelten Patienten und Patientinnen dieser Unterschied nicht klar da war. Ich habe die Zahlen nicht unmittelbar vor Augen, aber es ging um die Unterscheidung, ob das Antidepressivum, das in beiden Gruppen immer dabei sein muss, ein SNRI oder ein SSRI ist. Vielleicht könnte der pU etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich zunächst Herrn Correll und dann frage ich den pU.

Herr Prof. Dr. Correll (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité): Ich würde dazu prinzipiell sagen, dass solche Subgruppenanalysen hypothesengenerierend sein können, aber nicht aussagekräftig sind, weil so eine Studie anders gepowert ist und Patienten nicht stratifiziert randomisiert waren, ob sie eine SSRI- oder eine SNRI-Baseline haben. Insofern ist das etwas, was man sich anschauen kann, uns als Kliniker aber nicht leiten würde, ich gebe es nur bei der oder bei der Subgruppe. Das kann man aus solchen Analysen leider nicht ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Correll. PU dazu?

Frau Cebulla (Janssen-Cilag): Ja, sehr gerne. Wir haben diese Subgruppenanalyse durchgeführt. Allerdings zeigt sich keine durchgehende Interaktion im Rahmen dieser Subgruppe, weshalb wir das auch nicht als Interaktionseffekt aufgeführt haben.

Vielleicht darf ich kurz noch zu einer Frage von Frau Preukschat ergänzen: Es war noch die Frage, ob der Patient nach Dropout im Follow-Up die Standardtherapie erhalten hat. Das war genau so. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. *[Bezugnehmend auf den begleitenden schriftlichen Chat im digitalen Videokonferenzraum:]* Der Chatverlauf ist nicht Teil des Protokolls, Frau Müller. Das muss ich zur Kenntnis bringen. Das haben wir nie gemacht, und das können wir auch so nicht nachvollziehen. Haben Sie noch irgendetwas, Frau Müller, was aus dem Chatverlauf aus Ihrer Sicht hier gesagt werden müsste?

Frau Dr. Müller: Ja, und zwar der letzte Chat von Herrn Professor Schüle. Es geht um die Augmentationsevidenzbasis im Vergleich zu der Evidenzbasis der dualen Antidepressiva-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schüle steht ohnehin noch auf dem Zettel.

Frau Dr. Müller: Okay, aber das ist, denke ich, wichtig. Er hat praktisch ausgeführt, wenn ich das richtig verstanden habe, dass die Evidenzbasis für die Augmentation doch deutlich solider wäre als für die Kombinationsstrategien und Mirtazapin die am ehesten empfohlene, wenn überhaupt ist. Ich denke, das ist wichtig für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann lasse ich Herrn Schüle jetzt zu Wort kommen. Danach wird Frau Duszka gefragt, ob die Frage beantwortet ist und dann würden wir zu einem Ende kommen, weil wir auch noch die Zusammenfassung von Herrn Sindern hören müssen. – Herr Schüle, bitte.

Herr PD Dr. Schüle (Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen): Vielen Dank, dass ich noch einmal zu Wort komme. Ich weiß, dass in den Leitlinien Augmentationsstrategien und Kombinationsstrategien auf gleichem Level empfohlen werden. Aber ich möchte betonen, dass die Augmentationen mit Lithium und mit Quetiapin zugelassen sind, weil sie große randomisierte, kontrollierte Studien haben. Auch die ESCAPE-Studie und andere Studien zu Esketamin sind größere, randomisierte, kontrollierte Studien, während es sich bei den Kombinationsstrategien um viele kleine Studien mit unterschiedlichen Kombinationen von

Präparaten handelt, die sich pharmakologisch deutlich unterscheiden. Wir haben mehrfach gehört Trizyklika, SSRI, SNRI auf der einen Seite und dann Trazodon, Mianserin oder Mirtazapin auf der anderen Seite. Es gibt über 50 Kombinationen, wie Herr Reif dargestellt hat.

Wenn man da eine Metaanalyse rechnet, sind verschiedene methodische Niveaus zusammengewürfelt, Doppelblind-Studien, Einfachblind-Studien, aber auch unverblindete Studien. Da kommt eine gewisse Effektstärke heraus. Aber wenn man konkret eine bestimmte Kombinationsstrategie anschaut, gibt es am ehesten, wie Herr Correll gesagt hat, bei der Kombination mit Mirtazapin eine gewisse Evidenz. Aber die ist kleiner, wenn man die einzelnen Kombinationen betrachtet, als die vorhin genannten Augmentationsstrategien, für die es große, gut gemachte, kontrollierte Studien gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt noch flott Herr Correll, dann Herr Bschor, Frau Duszka zur Abschlussfrage und die Zusammenfassung.

Herr Prof. Dr. Correll (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité): Bei der Studie von Henssler wurden zwei Medikamente als Strategie zusammengefasst, Mianserin und Mirtazapin. Es ist schwierig zu sagen, ob eines der Medikamente wirkt. Ich will nur zu Protokoll geben, was ich vorher in den Chat geschrieben habe, dass es doch einen signifikanten Unterschied zwischen Quetiapin und Lithium in der Bauer-Studie gab, wenn man sich das 97,5 %- Konfidenzintervall anschaut, nur dass das noch einmal klargestellt wird. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Correll. Herr Professor Bschor, bitte.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Das kann ich kurz machen, weil die Metaanalyse von uns ist. Wir haben gesagt, wir wollen erst einmal alle kontrollierten Studien. Es musste eine Kontrollgruppe geben (gegen Monotherapie), weil auch die Aussagenwert haben, daher auch einfach und nicht verblindete. Aber natürlich haben wir eine Low-Risk-of-Bias-Analyse gemacht. Das ist nicht nur doppelt verblindet, sondern erfüllt auch weitere hohe Qualitätsanforderungen. Darin waren immerhin noch 15 RCTs. Die Effektstärke ausgedrückt als standardisierte Mittelwertdifferenz bleibt vollkommen gleich. Von diesen 15 haben acht die hier besagte Kombination mit Mirtazapin oder Mianserin, einem Alpha-2-Autorezeptor-Antagonisten, untersucht. Wir haben acht methodisch hochwertige Studien in der Metaanalyse. Das sind auch nicht mehr bei der Lithiumaugmentierung und, ich glaube, auch nicht bei der Quetiapinaugmentierung. Die Evidenzlage ist absolut vergleichbar. Im Übrigen zeigt sich nicht, dass die Kombination schlechter verträglich ist. Die Abbruchrate wegen unerwünschter Arzneimittelwirkung ist in der Monotherapie wie in den Kombinationsarmen gleich hoch. Danke für die Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bschor. – Jetzt gebe ich noch zu Protokoll, was Herr Adli geschrieben hat, weil er sich gemeldet hat. Der Kommentar zur Psychotherapie-Rate 60 Prozent, eben war von 80 Prozent die Rede, Zustimmung zur Psychotherapie 30 Prozent. Die Vermittlungsrate in Psychotherapie während der Studiendauer ist angesichts der bekannten durchschnittlichen Wartezeiten – er bezieht sich hier auf die Bundespsychotherapeutenkammer – 19,9 Wochen mit erheblichen Unterschieden zwischen den Regionen realistisch. – Frau Duszka, Sie haben eine Frage gestellt. Wir haben mehrere Antworten dazu bekommen. Gibt es weitere Fragen, Nachfragen, Ergänzungen?

Frau Duszka: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sindern, Sie sind jetzt gefordert. Wir sind gespannt. Sie dürfen zusammenfassen. Sie müssen jetzt vor allen Dingen die methodischen Fragen ganz exakt darstellen, die wir diskutiert haben.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Es war eine lange Anhörung. Das wesentliche Ergebnis aus unserer Sicht ist, dass man sagen kann, die Studie ESCAPE-TRD als Single-Komparator-Studie

ist für das Anwendungsgebiet geeignet. Ich glaube, der Hauptpunkt, über den wir gesprochen haben, war die Bedeutung von Quetiapin im Anwendungsgebiet, auch im Vergleich zu Lithium oder der Antidepressiva-Kombination. Man kann sicher sagen, Quetiapin ist ein Mittel der ersten Wahl mit einer sehr guten Evidenzlage und vielleicht Vorteilen hinsichtlich der Zugänglichkeit. Es ist unproblematischer. Ich glaube, das kann man so sagen.

Für die Frage der Eignung der Studie ESCAPE-TRD für die Nutzenbewertung ist hervorzuheben, dass es – das hat die Anhörung, finde ich, gut gezeigt – keine Kriterien gibt, die im Vorfeld einer Behandlung erkennen lassen, welcher Patient von welcher der Therapien am meisten profitiert. Es gibt keine differenzielle Therapieempfehlung und es gibt keine Prädiktoren. Alle Patienten im Anwendungsgebiet kommen im Prinzip für die Behandlung mit Quetiapin infrage. Man konnte vor Einschluss in die Studie nicht sagen, ob ein Patient für eine andere Therapie besser geeignet gewesen wäre.

Wir haben relativ wenig über Esketamin gesprochen. Ich habe eingangs die Zahlen der Studie zusammengefasst. Die Studie ESCAPE-TRD zeigt, dass Esketamin in den Nutzenkategorien Morbidität, Lebensqualität, Unverträglichkeit Vorteile hat. Mehr Patienten haben unter Esketamin die Remission erlangt, und die erstmalige Remission wurde schneller erlangt. Die Verbesserung in der Remission zeigt sich über verschiedene Endpunkte rater-, patienten- und arztberichtet konsistent. Das spricht aus unserer Sicht für den Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere Experten, an die Kliniker, an die AkdÄ, an alle, die sich an den Fragen und Antworten beteiligt haben. Das war sehr spannend, und wir werden das zu beraten haben, was in den vergangenen anderthalb Stunden diskutiert worden ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke, dass Sie hier waren.

Schluss der Anhörung: 11:30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-141-z Esketamin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Esketamin
[Therapieresistente Depression]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Psychotherapeutische Verfahren gemäß Psychotherapie-Richtlinie
- Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschluss vom 16.09.2010 über eine Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse – Reboxetin: Verordnungsausschluss
- Beschluss vom 15.10.2015 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vortioxetin
- Beschluss vom 19.08.2021 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Esketamin

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Esketamin N06AX27 Spravato®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: „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.“
Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)	
Amitriptylin N06AA09 generisch	Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen.
Amitriptylinoxid N06AA09 generisch	Behandlung depressiver Erkrankungen.
Clomipramin N06AA04 generisch	Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung.
Dosulepin N06AA16 Idom mite®	Depressive Erkrankungen.
Doxepin N06AA12 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Depressive Erkrankungen. – Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen.
Imipramin N06AA02	Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
Maprotilin N06AA21 generisch	Depressive Erkrankungen.
Nortriptylin N06AA10 generisch	Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen.
Trimipramin N06AA06 generisch	Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst, innere Unruhe.
Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	
Citalopram N06AB04 generisch	Behandlung von Episoden einer Major Depression
Escitalopram N06AB10 generisch	Behandlung von Episoden einer Major Depression.
Fluoxetin N06AB03 generisch	Erwachsene: Episoden einer Major Depression.
Fluvoxamin N06AB08 generisch	Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression).
Paroxetin N06AB05	Behandlung von Episoden einer Major Depression.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
Sertralin N06AB06 generisch	Episoden einer Major Depression. Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression.
Vortioxetin N06AX26 Brintellix®	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. <i>Hinweis: wird in Deutschland derzeit nicht vertrieben.</i>
Selektive Serotonin-/ Noradrenalin- Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)	
Venlafaxin N06AX16 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung von Episoden einer Major Depression – Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression
Desvenlafaxin N06AX23 Desveneurax®	Behandlung der Major Depression bei Erwachsenen.
Duloxetin N06AX21 generisch	Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression).
Milnacipran N06AX17 generisch	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.
Alpha2-Rezeptor-Antagonisten	
Mirtazapin N06AX11 generisch	Behandlung von Episoden einer Major Depression.
Mianserin	Depressive Störungen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

N06AX03 generisch	
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren	
Moclobemid N06AG02 generisch	Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression).
Tranlycypromin N06AF04 generisch	Zur Behandlung von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression). Dieses Arzneimittel sollte als Reserveantidepressivum zum Einsatz kommen, d.h. <ul style="list-style-type: none"> – wenn eine adäquate Therapie mit 2 antidepressiven Standardwirkstoffen (einschließlich trizyklischer Antidepressiva) keinen ausreichenden Erfolg brachte oder – wenn solche Standardwirkstoffe kontraindiziert sind oder vom Patienten nicht vertragen werden.
Sonstige	
Agomelatin N06AX22 generisch	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.
Bupropion N06AX12 generisch	Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression).
Johanniskraut N06AX25 generisch	Behandlung von leichten bis mittelschweren depressiven Episoden.
Reboxetin N06AX18 Edronax®	Behandlung akuter depressiver Erkrankungen/Major Depression. Die Behandlung sollte bei Patienten, die initial auf dieses Arzneimittel angesprochen haben, zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung fortgeführt werden.
Sulpirid N05AL01	Depressive Erkrankungen, wenn die Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos war.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
Tianeptin N06AX14 generisch	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.
Trazodon N06AX05 generisch	Depressive Erkrankungen.
Als Zusatztherapie und/oder bei Therapieresistenz	
Lithiumcarbonat N05AN01 generisch	<ul style="list-style-type: none">– Zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung und Episoden einer Major Depression.– Bei bestimmten akuten Depressionen, z.B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva.
Quetiapin retard N05AH04 generisch	Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben. Vor Beginn der Behandlung sollte der behandelnde Arzt das Sicherheitsprofil von Quetiapin beachten.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-141-z (Esketamin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	10
3.3 Leitlinien.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	57
Referenzen	61

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BDI	Beck Depression Inventory
CANMAT	The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CBASP	Cognitive-Behavioural Analysis System of Psychotherapy
CBT	Cognitive-behavioural therapy
CGI-S	Clinical Global Impression –Severity of illness
CI	Confidence Interval
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Cognitive therapy
DBS	Deep Brain Stimulation, Tiefe Hirnstimulation
DTD	schwierig zu behandelnde Depression
ECT	Electroconvulsive therapy
EKT	Elektrokonvulsionstherapie, Elektrokrampftherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HAM-A	Hamilton-Angst-Skala
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HoNOS	Health of the Nation Outcome Scales
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
IPT	Interpersonal therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
MAOI	Monoaminoxidase-Inhibitoren
MDD	Major depressive disorder
MDSI	Major depression with suicide ideation
NaSSAs	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressan

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
NSRI	Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PDD	Persistent depressive disorder
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
rTSM	repetitive Transkranielle Magnetstimulation
SGA	Second-generation antipsychotic
SF-36	Short Form (SF)-36
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SJW	St. John's wort (Johanniskraut)
(S)MD	(Standardized) mean difference
SNRI	Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors
STPP	Short-term psychodynamic psychotherapy
tACS	Transcranial alternating current stimulation, transkranielle Wechselstromstimulation
TAU	Treatment as usual
TCA	Tricyclic antidepressants
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation, transkranielle Gleichstromstimulation
TDM	Therapeutic Drug Monitoring, Therapeutisches Medikamentenmonitoring
TRD	Treatment resistant depression
TRIP	Turn Research into Practice Database
TZA	Tri- und tetrazyklische Antidepressiva
VNS	Vagus-Nerv-Stimulation
WHO	World Health Organization
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Depression.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.“

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Depression* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.02.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2.354 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Davies P et al., 2019 [5].

Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults

Fragestellung

To assess the effectiveness of standard pharmacological treatments for adults with TRD.

Methodik

Population:

- participants aged 18 to 74 years with unipolar depression (based on criteria from DSM-IV-TR or earlier versions, International Classification of Diseases (ICD)-10, Feighner criteria or Research Diagnostic Criteria) who had not responded to a minimum of four weeks of antidepressant treatment at a recommended dose.

Intervention:

- (1) increasing the dose of antidepressant monotherapy;
- (2) switching to a different antidepressant monotherapy;
- (3) augmenting treatment with another antidepressant;
- (4) augmenting treatment with a non-antidepressant.

Komparator:

- All were compared with continuing antidepressant monotherapy.

Endpunkte:

Primary outcomes

- Change in depressive symptoms as measured on rating scales for depression, either clinician-rated (e.g. Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) or Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), or self-report (e.g. Beck Depression Inventory (BDI) (or other validated measures)). Data on observer-rated and self-report outcomes were analysed separately.
- Number of dropouts from study or treatment (all-cause dropout) within the trials. Where available, we extracted data on reasons for dropout and summarised these in narrative form.

Secondary outcomes

- Response or remission rates (Response is frequently quantified as at least a 50% reduction in symptoms on the HAM-D or BDI but we accepted the study's original definition).
- Improvement in social adjustment and social functioning including the Global Assessment of Function (Luborsky 1962) scores, where reported, were summarised in narrative form (Methodikernmerkung: nicht dargestellt)
- Improvement in quality of life as measured on the Short Form (SF)-36, Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS), or World Health Organization Quality of Life

(WHOQOL) or similar scale, where reported, were summarised in narrative form. (Methodikernmerkung: dargestellt, sofern ausgewertet)

- Economic outcomes (Methodikernmerkung: nicht dargestellt)
- Adverse effects (e.g. completed/attempted suicides) (Methodikernmerkung: nicht dargestellt)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Common Mental Disorders Controlled Trials Register (CCMDCTR) (March 2016), CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO and Web of Science (31 December 2018), the World Health Organization trials portal and ClinicalTrials.gov for unpublished and ongoing studies, and screened bibliographies of included studies and relevant systematic reviews without date or language restrictions.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' tool (Higgins 2011a)
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

We included 10 RCTs (2731 participants). These trials investigated three different treatment strategies:

1. changing to a different antidepressant,
2. adding a second antidepressant to the current antidepressant treatment, or
3. adding a different type of medication to current antidepressant treatment - an anti-anxiety medication or an antipsychotic

Charakteristika der Population:

- Nine were conducted in outpatient settings and one in both in- and outpatients. Mean age of participants ranged from 42 - 50.2 years, and most were female. One study investigated switching to, or augmenting current antidepressant treatment with, another antidepressant (mianserin). Another augmented current antidepressant treatment with the antidepressant mirtazapine. Eight studies augmented current antidepressant treatment with a non-antidepressant (either an anxiolytic (buspirone) or an antipsychotic (cariprazine; olanzapine; quetiapine (3 studies); or ziprasidone (2 studies)).

Qualität der Studien:

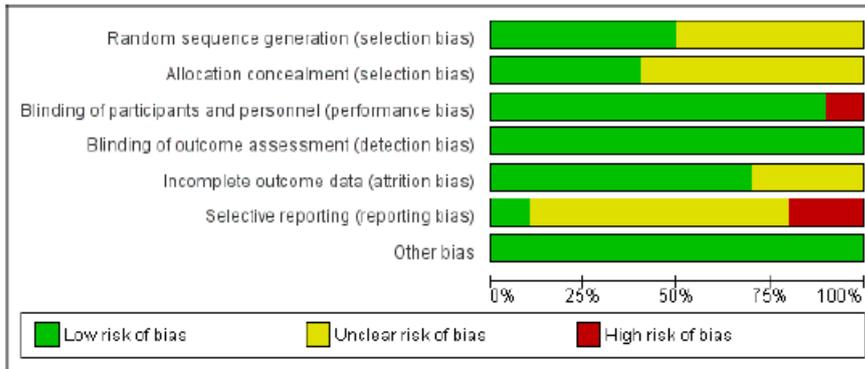
- Qualitätsbewertung auch im jeweiligen Abschnitt der Ergebnisse dargestellt
- We rated the evidence to be low quality for:
 1. switching from the current antidepressant treatment to another antidepressant (mianserin);
 2. supplementing current antidepressant treatment with a second antidepressant (mianserin),

This means we are uncertain about the effects of these treatments on depression symptoms or the likelihood of dropping out of treatment.

We rated the quality of the evidence for adding mirtazapine (an antidepressant), or quetiapine (an antipsychotic) to ongoing antidepressant treatment on depressive

symptoms as high, meaning we are very confident in the effect of these treatment strategies.

We rated the quality of the evidence for adding mirtazapine (an antidepressant) to ongoing antidepressant treatment on the likelihood of dropping out of treatment as high.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Appelberg 2001	?	?	+	+	?	-	+
Bauer 2009 (ONYX)	?	?	+	+	+	?	+
Dunner 2007	?	?	-	+	+	?	+
Durgam 2016	+	+	+	+	+	?	+
Ei-Khalili 2010 (PEARL)	+	+	+	+	?	+	+
Ferri 2001	+	?	+	+	+	?	+
Kessler 2018	+	+	+	+	+	?	+
McIntyre 2007	?	?	+	+	+	?	+
Papakostas 2015	+	+	+	+	?	?	+
Shelton 2001	?	?	+	+	+	-	+

Studienergebnisse:

Anmerkung FBMed: Im Folgenden sind nur die Daten zu den im AWG zugelassenen AM (mianserin, mirtazapine, quetiapine) als Monotherapie oder Augmentationstherapie zu SSRI/NSRI dargestellt.

Switching to mianserin compared to continuing on current antidepressant (fluoxetine)

- There was no evidence of a difference in depression severity when current treatment was switched to mianserin (MD on Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) = -1.8, 95% CI -5.22 to 1.62, low-quality evidence) compared with continuing on antidepressant monotherapy. Nor was there evidence of a difference in numbers dropping out of treatment (RR 2.08, 95% CI 0.94 to 4.59, low-quality evidence; dropouts 38% in the mianserin switch group; 18% in the control).

Augmentation of current antidepressant (fluoxetine) with mianserin compared to augmentation of current antidepressant (fluoxetine) with placebo

- Augmenting current antidepressant treatment with mianserin was associated with an improvement in depression symptoms severity scores from baseline (MD on HAM-D - 4.8, 95% CI -8.18 to -1.42; moderate-quality evidence). There was no evidence of a difference in numbers dropping out (RR 1.02, 95% CI 0.38 to 2.72; low-quality evidence; 19% dropouts in the mianserin-augmented group; 38% in the control).

Augmentation of current antidepressant (SSRI/SNRI) with mirtazapine compared to augmentation of current antidepressant (SSRI/SNRI) therapy with placebo

- When current antidepressant treatment was augmented with mirtazapine, there was little difference in depressive symptoms (MD on Beck Depression Inventory (BDI-II) -1.7, 95% CI -4.03 to 0.63; high-quality evidence) and no evidence of a difference in dropout numbers (RR 0.50, 95% CI 0.15 to 1.62; dropouts 2% in mirtazapine-augmented group; 3% in the control).
- Quality of life: MD 0.01 lower (0.06 lower to 0.04 higher) with high certainty of evidence

Augmentation of current antidepressant (various) with quetiapine compared to augmentation of current antidepressant (various) with placebo

- Severity of depressive symptoms reduced when current treatment was augmented with quetiapine (SMD -0.32, 95% CI -0.46 to -0.18; I² = 6%, high-quality evidence) compared with continuing on antidepressant monotherapy.
- However, a greater number of participants dropped out when antidepressant monotherapy was augmented with an antipsychotic (quetiapine RR 1.33, 95% CI: 0.9 to 1.95) compared with antidepressant monotherapy. The most common reasons for dropping out were side effects or adverse events.
- Quality of life: MD 0.57 higher (1.52 lower to 2.65 higher) with moderate certainty of evidence

Anmerkung/Fazit der Autoren

A small body of evidence shows that augmenting current antidepressant therapy with mianserin or with an antipsychotic (quetiapine) improves depressive symptoms over the short-term (8 to 12 weeks). However, this evidence is mostly of low or moderate quality due to imprecision of the estimates of effects. Improvements with antipsychotics need to be balanced against the increased likelihood of dropping out of treatment or experiencing an adverse event. Augmentation of current antidepressant therapy with a second antidepressant, mirtazapine, does not produce a clinically important benefit in reduction

of depressive symptoms (high-quality evidence). The evidence regarding the effects of switching current antidepressant treatment to mianserin is currently insufficient.

Further trials are needed to increase the certainty of these findings and to examine long-term effects of treatment, as well as the effectiveness of other pharmacological treatment strategies.

Kommentare zum Review

- Only one of the included studies was not industry sponsored.

3.2 Systematische Reviews

Cantù F et al., 2021 [4].

Augmentation with Atypical Antipsychotics for Treatment-Resistant Depression

Fragestellung

The aim of this study was to review the clinical studies evaluating the efficacy of SGA as add-on therapy in TRD.

Methodik

Population:

- adult patients aged from 18 to 65
- patients included suffered from an episode of depression with residual symptoms, not responding completely to at least one antidepressant to the optimal dose;

Intervention:

- atypical antipsychotic was used and studied as an augmentation therapy in addition to an antidepressant

Komparator:

- siehe Results

Endpunkte:

- nicht im Methodenteil definiert
- Aus Ergebnissen: The mean MADRS change, Withdrawal rates, HAM-D mean scores, serious adverse events, HAM-A

Recherche/Suchzeitraum:

- PUBMED, Medline and PsychINFO
- published from January 2000 until March 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE Principles (Andrews, J. C., Schünemann, H.J., Oxman, A. D., Pottie, K., Meerpohl, J. J., Coello, P. A., Rind, D., Montori, V. M., Brito, J. P., Norris, S., Elbarbary, M., Post, P., Nasser, M., Shukla, V., Jaeschke, R., Brozek, J., Djulbegovic, B., & Guyatt, G.(2013). GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation -Determinants of a

recommendation's direction and strength. Journal of Clinical Epidemiology.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.003>

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=16
- Quetiapin: n=5

Charakteristika der Population:

Table 1

Socio-demographic and clinical characteristic of all randomized clinical trials (RCTs) assessing the augmentation with antipsychotics in TRD.

TRIAL	POPULATION OF TRD AFFECTED PATIENTS Male: female ratio (M:F); mean age (years) \pm SD	APS	ANTIDEPRESSANTS AND PRIOR FAILED TRIALS	DURATION (weeks)	RATING SCALE	QUALITY OF EVIDENCE BASED ON GRADE PRINCIPLES*	RESULTS
Bauer et al., 2009	Total sample (n = 487) Age and gender not specified	QTP 300 mg/day vs QTP 150 mg/day vs placebo	SSRI/SNRI; 1 historical	6	MADRS	High	The mean MADRS change for both QTP groups showed a significant difference from placebo starting from week 1 maintained up to week 6 (end-point). Withdrawal rates due to adverse events were 11.7%, 6.6% and 3.7% with the three groups respectively. The most common adverse events were dry mouth (35.6%, 20.4%, 6.8%) and somnolence (23.3%, 16.8%, 3.1%).
Dorée et al., 2007	Total sample (n = 17) QTP group (n = 10) M:F = 5:5 52.3 \pm 8.1 Li group (n = 10) M:F = 3:7 49.3 \pm 9.4	QTP (average final dose 430 mg/day) vs Lithium (adjusted to reach a level of 0.8–1.2 mmol/L)	Various; 1 historical	8	MADRS HAM-D	High	Significant improvement in HAM-D mean scores in both QTP group and Li group. QTP group showed a greater improvement than the Li group. Significant difference between the two groups started from day 28 onwards. No serious adverse events occurred in either group.
El-Khalili et al., 2010	Total sample (n = 258) QTP XR 150 mg/day (n = 143) M:F = 23.8:76.2 45.0 \pm 11.0 QTP XR 300 mg/day (n = 146) M:F = 27.4:72.6 44.3 \pm 11.3 Placebo (n = 143) M:F = 31.5 \pm 68.5 46.2 \pm 10.9	QTP (mean 250–400 mg/day) vs QTP (mean 150–250 mg/day) vs placebo	SSRI/SNRI; 1 historical	6	MADRS HAM-D	High	For QTP 150 mg/day: non-significant improvements from placebo. For QTP 300 mg/day: significant improvement compared to placebo for MADRS total scores after one week, and for HAM-D from week 6. The most common adverse effects with QTP were dry mouth, somnolence, sedation, nausea, insomnia, headache, dizziness, constipation, and fatigue.
Li et al., 2013	Total sample (n = 95) QTP + VNL (n = 49) M:F 48.9:51.1 41.8 \pm 5.9 VNL (n = 46) M:F = 47.8: 52.2 42.6 \pm 5.4	VNL + QTP (mean dose 324.42 mg) vs VNL	VNL; 1 prospective	8	HAM-D HAM-A	Moderate	The QTP + VNL group showed a significantly higher rate of efficacy compared to placebo. Lower HAM-D and HAM-A for QTP + VNL total scores compared to placebo. The experimental group showed a greater incidence of excessive sedation and weight gain, and a lower incidence of insomnia. The overall adverse-reaction rate did not differ significantly between the two groups.
McIntyre et al., 2007	Total sample (n = 58) QTP (n = 29) M:F = 35:65 44 \pm 10 Placebo (n = 29) M:F 41 \pm 69 45 \pm 12	QTP (200 - 600 mg/day) vs placebo	SSRI/SNRI; 1 or more trial	8	HAM-D-17	High	QTP significantly improved symptoms of depression and anxiety compared to placebo. Sedation was the most commonly reported adverse effect in both groups and was most often mild to moderate in intensity, decreasing over time.

Qualität der Studien:

- Bauer: high; Dorée: high; El-Khalili: high; Li: moderate; McIntyre: high

Studienergebnisse:

Anmerkung FBMed: Im Folgenden sind nur die Ergebnisse für das im AWG zugelassene Quetiapin dargestellt.

Quetiapine

5 studies explored the use of quetiapine as an add-on strategy for TRD.

- Dorée et al. (2007):
 - Compared quetiapine augmentation to lithium as an add-on strategy.
 - Twenty patients were randomised to either quetiapine up to 800 mg/day or Lithium to reach 0.8-1-2 mmol/L. In this study a total of 20 MDD-affected patients, failing to respond to a full-dose antidepressant, were enrolled.
 - The authors found that the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) total score significantly improved from baseline to the end-point, in both quetiapine and lithium groups.
 - Furthermore, the quetiapine group showed a greater improvement than the lithium group, with a difference between the two groups being significant from day 28 onwards (Dorée et al., 2007).
- McIntyre et al., (2007):
 - 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study, enrolling a total number of 34 patients affected by MDD with residual symptoms, randomised to receive quetiapine (mean dose of 182 ± 69 mg/day) or placebo for 8 weeks without though discontinuing the antidepressant treatment (if present).
 - The authors found that quetiapine significantly improved symptoms of depression and anxiety compared to placebo, as demonstrated by the mean change on both the HAM-D and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) scales at end point.
 - Interestingly, the effect of quetiapine was statistically significant versus placebo as early as week 1 and continued throughout the study.
 - Responding and remission rates were higher in quetiapine group, but did not reach significance.
- Bauer et al. (2009):
 - Investigated the extended-release formulation (XR) of quetiapine in addition to an SSRI in 487 patients with TRD, divided into three groups:
 - (1) SSRI + quetiapine 300 mg/day,
 - (2) SSRI + quetiapine 150 mg/day,
 - (3) SSRI + placebo.
 - In this study, the authors found that the mean change from the beginning of the study to week 6 in the MADRS score was -15.26 for quetiapine XR 150 mg/day and -14.94 for quetiapine 300 mg/day, with the separation from placebo in MADRS scores beginning to be significant from week 1 onward.
- El-Khalili et al. (2010):
 - Randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing quetiapine, in two different doses (i.e. 150 mg/day and 300 mg/day), versus placebo and reported contrasting results.
 - Indeed, for quetiapine 150 mg/day, the authors found that improvements were not significantly different from placebo whereas for quetiapine 300 mg/day they showed

significant improvements compared to placebo, for MADRS total scores, after just one week, and for HAM-D and Clinical Global Impression – Severity of illness (CGI-S) from week 6 (El-Khalili et al., 2010).

- Li et al. (2013):
 - Compared in 95 patients with TRD, the strategy of switching to venlafaxine to combining venlafaxine and quetiapine.
 - The experimental group, which received the two drugs, showed a significantly higher effective rate (i.e. 87.6%, with efficacy defined as a diminution of the HAM-D > 50%) than the control, monotherapy group (i.e. 69.57%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Results indicate the effectiveness and the possible benefits of the use of SGAs, especially aripiprazole and quetiapine, in the treatment of TRD. Therefore, we might reasonably hypothesize that the augmentation of antidepressants with SGA should be considered a robust strategy in TRD, consistently with what has been reported by two meta-analyses (Nelson and Papakostas, 2009; Papakostas et al., 2007).
- Indeed, it has been reported that by adding even a low dose of the above mentioned drugs (i.e. 2.5 –10 mg/day of aripiprazole, 150 –300 mg/day for quetiapine, 5 –15 mg/day for olanzapine, 0.5 –3 mg/day for risperidone) seems to be effective in treating depressive episodes in patients partially responding to SSRI.
- In particular, aripiprazole has a great evidence in literature for its use as an augmentation strategy together with quetiapine, which showed positive effects on depression with anxiety symptoms [...].
- Limitation: the lack of consistency in the definition of TRD together with the small sample sizes and the heterogeneity of antipsychotics dosages used in the reviewed RCTs may have limited the strength of evidences obtained.

Kommentare zum Review

- Keine detaillierte Darstellung der Qualitätsbewertung, lediglich das Fazit (siehe oben)

Wang SM et al., 2021 [14].

Rapid Onset of Intranasal Esketamine in Patients with Treatment Resistant Depression and Major Depression with Suicide Ideation: A Meta-Analysis

Fragestellung

to investigate efficacy and safety of intranasal esketamine in treating major depressive disorder (MDD) including treatment resistant depression (TRD) and major depression with suicide ideation (MDSI).

Methodik

Population:

- patients with TRD and MDSI

Intervention:

- adjunctive treatment of intranasal esketamine with standard antidepressants

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Primary outcome: change of MADRS total score from baseline to different time points until the end of double blinded phase.
- Secondary efficacy measure: rate of study-defined remission and resolution of suicidality at different time points during the double blinded phase.
- Safety and tolerability: total number of adverse events (AEs) and common AEs including dissociation, blood pressure increment, nausea, vertigo, dysgeusia, dizziness, somnolence, and headache

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Pubmed, PsycINFO, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), and Web of Science. Cochrane Central Register of Controlled Trials Library and ClinicalTrials.gov
- Until January 10th, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- We also assessed quality of double-blinded RCTs based on recommendations of Cochrane Review

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies
- Five trials involved TRD while other three involved patients with MDSI.
- A total of 1,488 participants were included, and number of patients included in placebo and intranasal esketamine groups were 661 and 827 respectively.

Charakteristika der Population:

Table 1. General characteristics of double-blinded randomized clinical trials included in the meta-analysis

Study name (trial number)	Length of DB	Mean age (SD)	Subjects	Clinical phase	Number of participants	Primary outcome measure	Study location	Intervention Frequency	Remission
NCT02918318 ^a	4 wk	43.4 (10.35)	MDD with treatment resistant to more than 2 antidepressants	II	PBO: 80 ESK 28 mg: 41 ESK 56: 40 ESK 84: 41	MADRS change at week 4	Japan only	Twice weekly Fixed dose	MADRS < 12
Daly <i>et al.</i> [19] (NCT01998958)	2 wk	44.7 (10.0)	MDD with treatment resistant to more than 2 antidepressants	II	PBO: 33 ESK 28 mg: 11 ESK 56: 10 ESK 84: 12	MADRS change at day 8	13 in US 1 in Belgium	Twice weekly Fixed dose	MADRS < 10
Canuso <i>et al.</i> [17] (NCT02133001)	4 wk	35.8 (13.03)	MDD with imminent suicide risk	II	PBO: 31 ESK 84: 35	MADRS change at 4 hours	11 in US	Twice weekly Fixed dose	MADRS < 12
Fedgchin <i>et al.</i> [29] TRANSFORM-1 (NCT02417064)	4 wk	46.3 (11.16)	MDD with treatment resistant to more than 2 antidepressants	III	PBO: 80 ESK 28 mg: 41 ESK 56: 40 ESK 84: 41	MADRS change at week 4	91 centers in 9 countries	Twice weekly Fixed dose	MADRS < 12
Popova <i>et al.</i> [20] TRANSFORM-2 (NCT02418585)	4 wk	45.7 (11.89)	MDD with treatment resistant to more than 2 antidepressants	III	PBO: 114 ESK 56–84 mg: 109	MADRS change at week 4	39 centers in 5 countries	Twice weekly Flexible dose	MADRS < 12
Ochs-Ross <i>et al.</i> [21] TRANSFORM-3 (NCT02422186)	4 wk	70 (4.52)	MDD (age > 65) with treatment resistant to more than 2 antidepressants	III	PBO: 65 ESK 28–84 mg: 72	MADRS change at week 4	69 centers in 12 countries	Twice weekly Flexible dose	MADRS < 12
Fu <i>et al.</i> [15] ASPIRE-1 (NCT03039192)	25-day	39.3 (12.88)	MDD with suicide intent/idea	III	PBO: 112 ESK 56–84 mg: 112	MADRS change at 24 hrs	51 sites in US, Europe, Asia, and South Africa	Twice weekly Flexible dose	MADRS < 12
Ionescu <i>et al.</i> [16] ASPIRE-2 (NCT03097133)	25-day	40.8 (13.07)	MDD with suicide intent/idea	III	PBO: 113 ESK 56–84 mg: 114	MADRS change at 24 hrs	47 centers in 13 countries	Twice weekly Flexible dose	MADRS < 12

DB, double-blinded phase; SD, standard deviation; MDD, major depressive disorder; PBO, placebo; ESK, esketamine; MADRS, Montgomery-Åsberg depression rating scale; US, U
^aUnpublished study.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ASPIRE-1 Fu <i>et al.</i> [15] Esketamine 56–84 mg	●	●	●	●	●	●	?
ASPIRE-2 Ionescu <i>et al.</i> [16] Esketamine 56–84 mg	●	●	●	●	●	●	?
Canuso <i>et al.</i> [17] Esketamine 84 mg	●	●	●	●	●	●	?
Daly <i>et al.</i> [19] Esketamine 28–84 mg	●	●	●	●	●	●	?
NCT02918318 ^a Esketamine 28–84 mg	●	●	●	●	●	●	?
TRANSFORM-1 Fedgchin <i>et al.</i> [29] Esketamine 56–84 mg	●	●	●	●	●	●	?
TRANSFORM-2 Popova <i>et al.</i> [20] Esketamine 56–84 mg	●	●	●	●	●	●	?
TRANSFORM-3 Ochs-Ross <i>et al.</i> [21] Esketamine 28–84 mg	●	●	●	●	●	●	?

Supplementary Fig. 1. Risk of bias in individual studies included in the meta-analysis.

^aUnpublished study.

Studienergebnisse:

Anmerkung FBMed: Es wurden nur Ergebnisse extrahiert, die sich ausschließlich auf TRD beziehen, wenn nicht anders vermerkt.

Mean change of MADRS

- In terms of patients with TRD, MADRS improvement was significantly more superior in intranasal esketamine group than in placebo group from 2–4 hours (SMD, -0.67 [95% CI, -1.16 to -0.17], $p = 0.008$) to 24 hours (SMD, -0.48 [95% CI, -0.82 to -0.13], $p = 0.007$), week 1 (SMD, -0.27 [95% CI, -0.42 to -0.12], $p = 0.0003$), and week 3–4 (SMD, -0.23 [95% CI, -0.37 to -0.10], $p = 0.0007$).
- However, only one study assessed MADRS at 2–4 hours after the first injection. Significant heterogeneity was noted for 24 hours ($I^2 = 73\%$, $p = 0.02$), so random effect model was used. For 2–4 hours, week 1, and week 3–4 fixed effect model was utilized because no significant heterogeneity was observed.

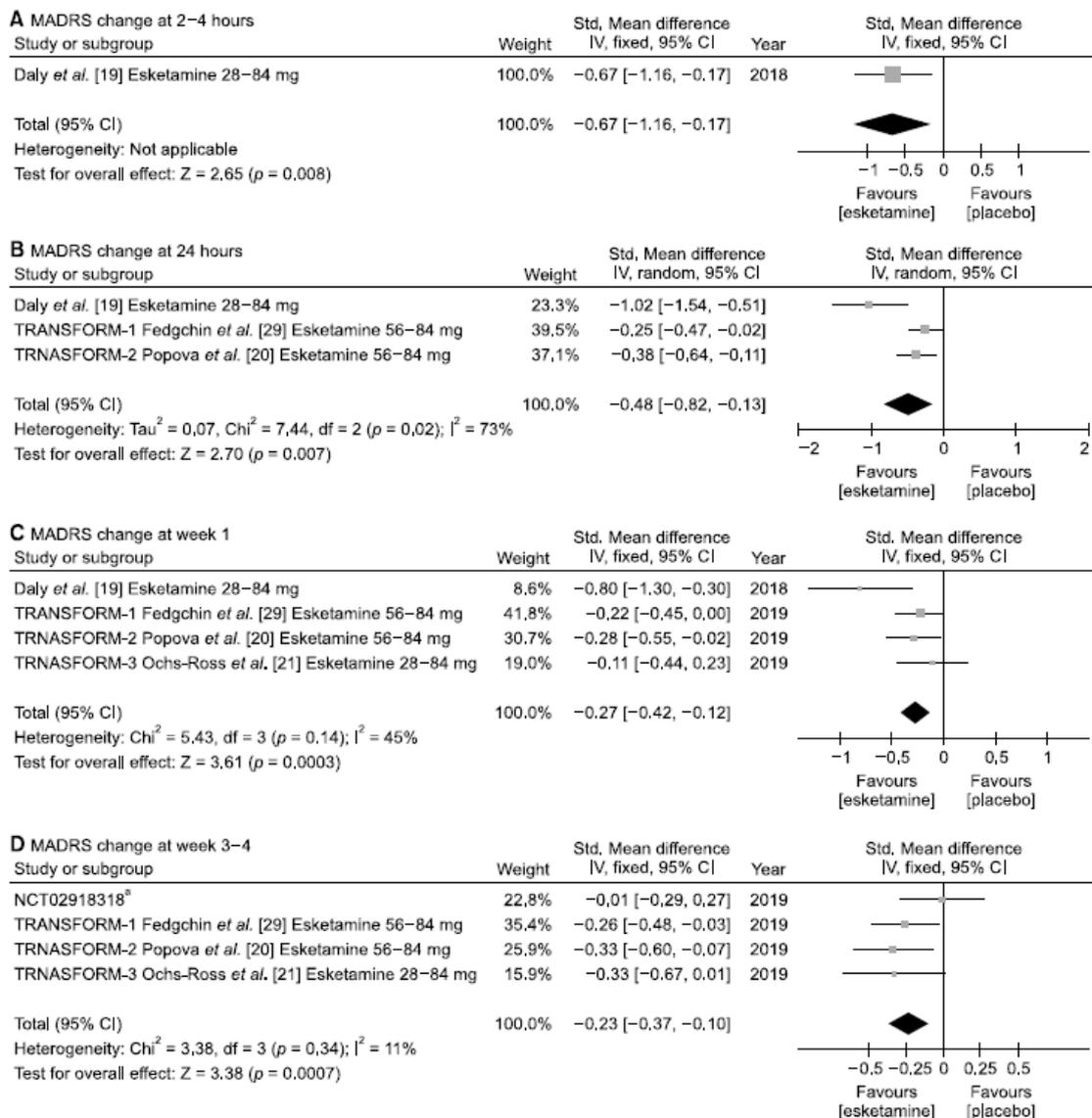


Fig. 3. Mean change of Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS) at (A) 2–4 hours, (B) 24 hours, (C) week 1, and (D) week 3–4 between intranasal esketamine and placebo in patients with treatment resistant depression (TRD).

Std., standard deviation; CI, confidence interval; IV, inverse variance.

^aUnpublished study.

Safety and tolerability (*Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit TRD und MDSI*)

- In terms of commonly observed side effects, esketamine showed higher incidence of
 - total AEs (OR = 4.23, 95% CIs, 2.85 to 6.27, $p < 0.00001$; heterogeneity = 55%, $p = 0.04$),
 - dissociation (OR = 7.93, 95% CIs, 5.36 to 11.72, $p < 0.00001$; heterogeneity = 0%),
 - blood pressure increment (OR = 7.18, 95% CIs, 4.82 to 10.69, $p < 0.00001$; heterogeneity = 0%),
 - nausea (OR = 3.28, 95% CIs, 2.40 to 4.48, $p < 0.00001$; heterogeneity = 30%, $p = 0.20$),
 - vertigo (OR = 6.22, 95% CIs, 3.97 to 9.73, $p < 0.00001$; heterogeneity = 43%, $p = 0.10$),
 - dysgeusia (OR 1.67, 95% CIs, 1.21 to 2.31, $p = 0.002$; heterogeneity = 0%),
 - dizziness (OR = 4.47, 95% CIs, 3.27 to 6.11, $p < 0.00001$; heterogeneity = 0%),
 - and somnolence (OR = 2.08, 95% CIs, 1.49 to 2.89, $p < 0.0001$; heterogeneity = 0%) compared with placebo.

- Although headache was numerically more common in esketamine group than in placebo group, the two groups did not differ statistically.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present meta-analysis confirmed that intranasal esketamine was effective in patients with MDD including TRD and MDSI. Our meta-analysis further showed that intranasal esketamine was associated with rapid antidepressant effect for patients with TRD and MDSI.

Siehe auch:

- *Papakostas GI et al., 2020 [13].*
- *Dean R. L. et al., 2021 [6].*
- *Liu P. et al., 2022 [10].*

Dold M et al., 2020 [8].

Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment

Fragestellung

We aimed to estimate and compare the efficacy of add-on treatment of antidepressants with esketamine nasal spray and second-generation antipsychotics in patients with nonpsychotic major depressive disorder and inadequate response to antidepressants.

Methodik

Population:

- people with MDD and previous inadequate response to treatment with antidepressants

Intervention:

- add-on treatment of antidepressant drugs with SGAs (antidepressant + SGA) or esketamine nasal spray (antidepressant + esketamine nasal spray)

Komparator:

- add-on placebo administration (antidepressant + placebo)

Endpunkte:

- Mean change (from study baseline to endpoint) in the Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) total score
- If change data were not available, we considered mean values at study endpoint.

Recherche/Suchzeitraum:

- ClinicalTrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, PubMed/Medline, and PsycINFO
- last search January 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 studies: 22 SGA augmentation trials (21 publications) with 23 relevant comparisons (n = 8363) and 3 intranasal esketamine RCTs (n = 641)
- The examined SGAs were aripiprazole (n = 6, n = 2284), brexpiprazole (n = 5, n = 2393), cariprazine (n = 3, n = 1563), olanzapine (n = 5, n = 1012), quetiapine (n = 3, n = 1088), and risperidone (n = 1, n = 23).

Charakteristika der Population:

- Keine Angabe

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bauer et al. 2009	?	?	?	?	?	+	+
Bauer et al. 2019	+	+	+	+	?	+	+
Berman et al. 2007	+	?	?	?	+	+	+
Berman et al. 2009	?	?	?	?	?	+	+
Corya et al. 2006	?	?	+	?	?	+	+
Durgam et al. 2016	+	+	+	+	?	+	+
Earley et al. 2018	+	+	+	+	?	+	+
El-Khalili et al. 2010	+	?	+	?	?	+	+
Fava et al. 2012	?	?	?	?	?	+	+
Fava et al. 2018	+	?	+	+	?	+	+
Fedgchin et al. 2019	+	?	+	+	+	+	+
Hobart et al. 2018a	+	+	+	+	+	+	+
Hobart et al. 2018b	+	+	+	+	?	+	+
Kamijima et al. 2013	?	?	?	?	+	+	+
Kamijima et al. 2018	+	+	+	+	+	+	+
Marcus et al. 2008	?	?	?	?	?	+	+
Ochs-Ross et al. in press	+	?	+	+	?	+	+
Popova et al. 2019	+	?	+	+	?	+	+
Reeves et al. 2008	?	?	?	?	?	+	+
Shelton et al. 2001	?	?	?	?	?	+	+
Shelton et al. 2005	?	?	+	?	?	+	+
Thase et al. 2007 study 1	?	+	?	?	+	+	+
Thase et al. 2007 study 2	?	+	?	?	+	+	+
Thase et al. 2015a	+	+	?	?	+	+	+
Thase et al. 2015b	+	+	?	?	+	+	+

- Briefly, all studies were clearly stated to be randomized, and 14 of the 25 included RCTs described an appropriate randomization procedure and 10 adequate concealment of allocation. The mechanism of blinding was sufficiently indicated in 13 trials for participants and personnel (performance bias) and in 10 studies for outcome assessment (detection bias). Overall attrition (incomplete outcome data) was low (<10%) in 7 studies, moderate (10–25%) in 16, and high (>25%) in 2 trials. With one exception, all studies appeared to be free of selective reporting.

Studienergebnisse:

- We determined a higher mean difference (vs antidepressant/ placebo) for the pooled add-on esketamine nasal spray trials (n = 3, n = 641; MD = 4.09, 95% CI: 2.01 to 6.17) than for the pooled SGA augmentation trials (n = 23, n = 8363; MD = 2.05, 95% CI: 1.51 to 2.59)

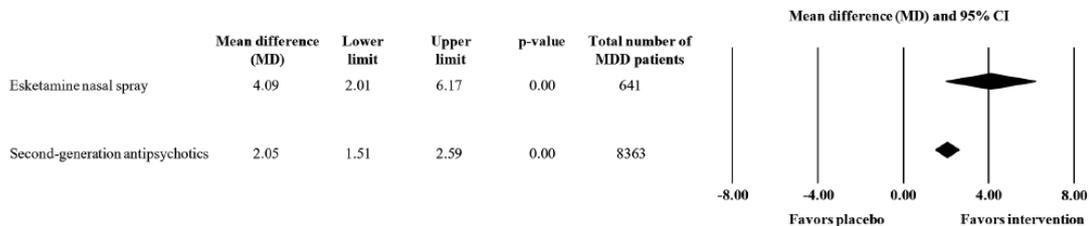


Figure 1. Effect sizes (mean differences) for the outcome mean change in Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) total score from baseline to study endpoint. Comparison: pooled esketamine nasal spray group vs placebo nasal spray group and pooled second-generation antipsychotic (SGA) group vs placebo group. Data synthesis: random-effects model. The forest plot illustrates the mean differences with the associated 95% confidence intervals (CIs). Numerical values greater than 0 indicate a larger MADRS total score reduction in the esketamine/SGA group than in the placebo group. Statistical significance can be assumed if the 95% CI does not comprise the numerical value of 0, and/or if the P-value of the comparison is <.05.

- Itemization according to the individual SGA/antidepressant medications revealed significant superiority over antidepressant/placebo for aripiprazole (n = 6, n = 2284; MD = 2.51, 95% CI 1.81 to 3.21), brexpiprazole (n = 5, n = 2393; MD = 1.46, 95% CI 0.18 to 2.74), cariprazine (n = 3, n = 1563; MD = 1.02, 95% CI 0.12 to 1.91), olanzapine (n = 5, n = 1012; MD = 3.19, 95% CI 0.45 to 5.92), and quetiapine (n = 3, n = 1088; MD = 1.89, 95% CI 0.31 to 3.47). Risperidone (n = 1, n = 23) failed to differentiate significantly from antidepressant/placebo

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis comprising a total of 25 RCTs (26 relevant study arms) with altogether 9004 MDD patients revealed a higher mean difference for add-on pharmacotherapy with intranasal esketamine (4.09 MADRS total score points) compared with SGAs (2.05 points).

Comparing the different effect sizes for add-on intranasal esketamine and SGA treatment, it should be considered that the large majority of SGA augmentation trials methodologically differ from those investigating esketamine.

Kommentare zum Review

- Die Charakteristika der Population wurden nicht ausreichend dargestellt.

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit ähnlicher Schlussfolgerung vor:

- Jawad et al, 2022 [9]

Zakhour S et al., 2020 [15].

Cognitive-behavioral therapy for treatment-resistant depression in adults and adolescents: a systematic review

Fragestellung

To conduct a systematic review of literature on use and efficacy of cognitive-behavioral therapy (CBT) for treatment of treatment-resistant depression in adults and adolescents.

Methodik

Population:

- participants that meet criteria for TRD defined in Trevino et al.
- adolescent (12-18 years old) and adult populations

Intervention:

RCTs:

- face-to-face CBT +TAU

other study types:

- CBT

Komparator:

- TAU alone (TAU: medication only - Psychiatrists usually use SSRI antidepressants)

Endpunkte:

- primary outcome assessed was alleviation of depressive symptoms measured using validated scales and compared from baseline to at least 12-month follow-up and as much as 40-month follow-up.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, SciELO, Psychiatry Online, Scopus, PsycArticles, Science Direct, and the Journal of Medical Case Reports
- Additional records were identified from other sources by searching references lists of the studies found in databases.
- The search was last run on April 8, 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Only the randomized controlled trials selected for the review study were assessed for quality and risk of bias. The Randomized Controlled Trial Psychotherapy Quality Rating Scale (RCT-PQRS) was used.*

* Kocsis JH, Gerber AJ, Milrod B, Roose SP, Barber J, Thase ME, et al. A new scale for assessing the quality of randomized clinical trials of psychotherapy. *Compr Psychiatry*. 2010;51:319-24.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 1,056 patients were enrolled in the 8 studies

Charakteristika der Population:

- 722 of whom were adults and 334 of whom were adolescents. Of these, 364 adults (78.16% female, mean age 30.68) and 166 adolescents (69.9% female, mean age 16.0) received CBT treatment in addition to TAU, compared to 358 adults (65.1% female, mean age 44.9) and 168 adolescents (69.6% female, mean age 15.8) who received TAU alone.
- Six of the studies included both genders while two of them only included women.

Qualität der Studien:

- All randomized controlled studies were rated as low risk of bias.

Studienergebnisse:

- Four of these studies were randomized controlled trials with adults, one of which covered a post-study follow-up period; two were randomized controlled trials with adolescents, one of which presented follow-up data; one was an open study; and one was a case report.

Results RCTs (only adults):

- Nakagawa et al.:
 - SSRIs were the most common antidepressant medication prescribed for the TAU only group.
 - The results showed that alleviation of depressive symptoms at 16 weeks was greater in the CBT group than in the TAU group and that the beneficial effects of CBT were maintained over the 12-month follow-up period. 82.5% of those receiving CBT + TAU and 50% of those receiving TAU alone showed a $\geq 50\%$ reduction in the GRID-HDRS.
- Wiles et al.:
 - Participants were taking antidepressants at the time of randomization and were expected to continue with the drugs.
 - After 6 months, participants in the intervention group had a BDI score that was 5.7 points lower (less depressed). At 12-month follow-up, participants had a mean BDI score of 17.0. Hence, CBT as an adjunct to TAU was effective in reducing depressive symptoms in patients with TRD and effects were maintained over 12 months.
 - long-term effectiveness of CBT as an adjunct to TAU: At trial entry, participants had a mean BDI score of 31.8, whereas at 46 months, the mean BDI score had reduced to 19.2, which was a similar score to results at 6 and 12-month follow-ups. CBT as an adjunct to TAU was effective in reducing depressive symptoms in patients with TRD and the effects were maintained over 46 months (3-5 years).
- Lopez and Basco's study:
 - Only those who had failed to achieve full remission of depression after two trials of medication and who had a Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) score of 11 or greater.
 - The results showed that, utilizing the final QIDS score, 36.7% of participants in CBT group had a clinically significant response to treatment (50% decrease) compared to 22.9% of those in the TAU group. Utilizing the BDI score, 57.5% demonstrated meaningful response to CBT.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Since the available findings are interesting and some demonstrate the efficacy of CBT for TRD patients, this study has provided further support for the contention that adding CBT to TRD treatment is a promising and effective approach. Significantly more CBT patients had clinically meaningful reductions in symptoms, according to the validated scales of depression used in the studies reviewed. However, it should be noted that there is a need to conduct additional studies of this topic.

3.3 Leitlinien

**Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
2022 [2,3].**

Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.1. 2022

Zielsetzung/Fragestellung

Nationale VersorgungsLeitlinien sollen die Versorgung von Patient*innen in Deutschland verbessern durch aktuelle wissenschaftlich begründete Empfehlungen zu Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation und Teilhabe sowie zu einem strukturierten und optimierten Management der Erkrankung. Dazu gehört insbesondere auch eine verbesserte Kommunikation zwischen den Behandelnden über alle Sektoren- und Fächergrenzen hinaus sowie der Einbezug der Patient*innen in alle Behandlungsentscheidungen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft weitestgehend zu: das Evidenzlevel ist bei Empfehlungen nicht gesondert angegeben, die Evidenzbasis ist jedoch ausgeführt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche nach Quell- und Referenzleitlinien (2019)
- Themenübergreifende strukturierte Suche nach HTA-Berichten oder systematischen Übersichtsarbeiten, die durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die Agency for Healthcare Re-search and Quality (AHRQ), das Joanna Briggs Institute (JBI) oder die Cochrane Collaboration erstellt wurden
- Eine zusätzliche themenspezifische systematische Recherche erfolgte bei Fehlen thematisch passender Übersichtsarbeiten. Es erfolgten insgesamt 11 systematische Recherchen in den Datenbanken Medline (via pubmed), Cochrane Library sowie teils zusätzlich in Psynex und/oder Epistemonikos. Primär wurde nach aggregierter Evidenz recherchiert. Bei Themen mit hoher Dynamik wurde (auch) nach Primärstudien (RCT) gesucht. Bei einigen Recherchen wurde zusätzlich nach Primärstudien aus dem deutschen Versorgungskontext gesucht, um Aussagen zur Übertragbarkeit der internationalen Evidenz treffen zu können sowie um die Durchführbarkeit im deutschen Versorgungssystem zu prüfen.
- Für ausgewählte Fragestellungen wurden Veröffentlichungen der European Medicines Agency (EMA) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gezielt durchsucht

LoE

- Übersichtsarbeiten: AMSTAR-2-Tool

- Primärstudien:
 - RCT: in Anlehnung an das Cochrane RoB Tool
 - Nicht-randomisierte Studien: nach „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ (Cochrane)

GoR

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation), modifiziert nach [3,4]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	soll	↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	sollte	↑
O	Offene Empfehlung	kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	soll nicht	↓↓

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [5], am AWMF-Regelwerk [3,4] und an dem von der internationalen GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)-Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Vorgehen [6,7]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Zielgruppe, individuelle Präferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2].

Referenzen:

2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich. 2002; 96(Suppl III):3–60.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Version 2.0. 2020 [cited: 2021-03-22]. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
6. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328(7454):1490–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336(7650):924–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>. Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen

Anmerkung FBMed: Im Folgenden sind nicht alle Hintergründe zu den Empfehlungen extrahiert. Diese können der Original-LL entnommen werden.

<https://www.leitlinien.de/themen/depression/pdf/depression-vers3-1-lang.pdf>

7 Maßnahmen bei Nichtansprechen und Therapieresistenz

Definition

Bei Nichtansprechen kommen verschiedenste Strategien infrage, abhängig von der Art der Vorbehandlung (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14). Wenn die erste Strategie bei

Nichtansprechen ebenfalls nicht effektiv ist, kommen weitere in den Algorithmen aufgeführte Optionen infrage. Ab der zweiten oder spätestens dritten Therapiestufe existiert jedoch keine spezifische Evidenz mehr, da in den Studien Patient*innen mit einer ganz unterschiedlichen Art und Anzahl von Vorbehandlungen eingeschlossen wurden. Vor jedem Strategiewechsel ist eine nochmalige Evaluation behebbarer Ursachen notwendig.

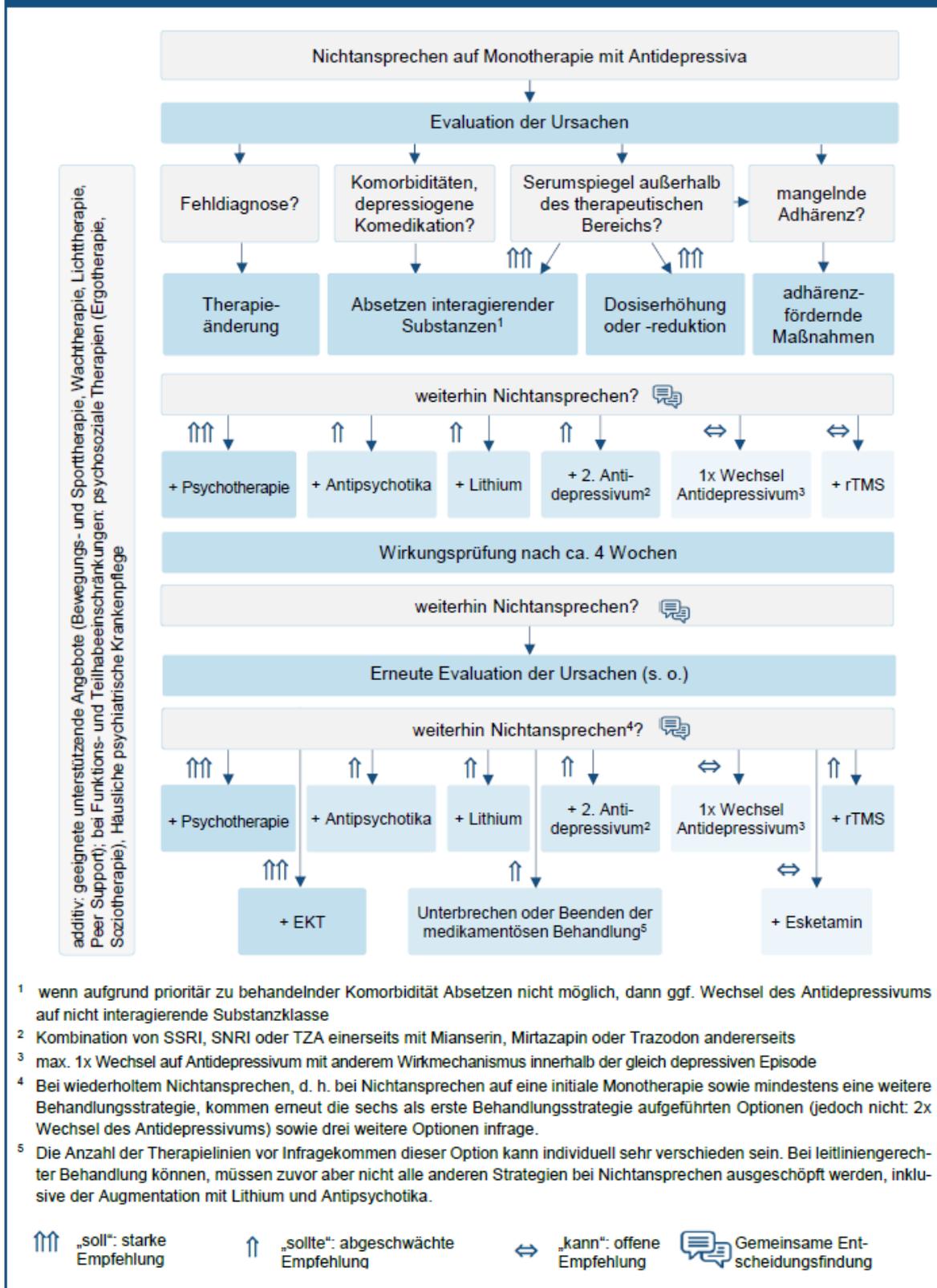
Als therapieresistent gelten allgemein Patient*innen, die auf mindestens zwei unterschiedliche, adäquat (auf-)do-sierte Antidepressiva aus verschiedenen Wirkstoffklassen nicht angesprochen haben. Unklar ist, wie in der Definition der therapieresistenten Depression (TRD) das Nichtansprechen auf psychotherapeutische 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 [291]. Das DTD-Konzept betont die Notwendigkeit einer lang-fristigen 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 (siehe auch Kapitel 3.2 Behandlungsziele und klinische Endpunkte).

Das Kapitel fokussiert auf die medikamentösen, psychotherapeutischen und neurostimulatorischen Therapieoptionen. Die Empfehlungen für additive psychosoziale Therapien und unterstützende Maßnahmen gelten parallel (siehe Kapitel 9 Psychosoziale Therapien und unterstützende Maßnahmen).

7.1 Vorgehen bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-1 neu 2022 Bei Nichtansprechen einer medikamentösen Behandlung unipolarer Depressionen soll gemäß Algorithmus (Abbildung 13) vorgegangen werden.</p>	<p>↑↑↑</p>

Abbildung 13: Vorgehen bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie





7.1.1 Evaluation der Ursachen bei Nichtansprechen von Antidepressiva

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-2 modifiziert 2022</p> <p>Sprechen Patient*innen nach 4 Wochen nicht auf eine Antidepressiva-Monotherapie an, sollen zunächst Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören insbesondere</p> <ul style="list-style-type: none">▪ die Fehldiagnose einer depressiven Störung,▪ eine nicht ausreichende Mitarbeit der Patient*innen,▪ eine nicht angemessene Dosis und ein zu niedriger Serumspiegel (TDM),▪ somatische und psychische Komorbidität sowie eine depressiogene Komedikation.	⇓⇓

Rationale

Um eine potenziell wirksame Behandlung nicht grundlos abubrechen und unnötige, mit erhöhten Nebenwirkungen und Kosten verbundene Therapieintensivierungen zu vermeiden, ist vor einer Änderung der Therapiestrategie die Prüfung möglicher behebbarer Ursachen des Nichtansprechens und damit der Ausschluss einer Pseudotherapie-resistenz notwendig. Der Zeitpunkt für die Wirkungsprüfung leitet sich aus der Wirklatenz von Antidepressiva ab; aufgrund eines bisweilen verzögerten Ansprechens erscheinen bei älteren Patient*innen 6 Wochen angemessen.

Zu möglichen Ursachen für Nicht-Adhärenz siehe ausführlich Kapitel 3.5 Mitarbeit der Patient*innen. Zur Abgrenzung somatischer Ursachen als Ursache der Therapieresistenz siehe Kapitel 2.4.4 Organische affektive Störungen sowie 11 Komorbidität.

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf guter klinischer Praxis, empirischen Kenntnissen sowie ethischen Aspekten; die Zeitangabe basiert auf pharmakokinetischen Kenntnissen.

7.1.1.1 Serumspiegelkontrollen bei Nichtansprechen (Therapeutisches Medikamentenmonitoring)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-3 modifiziert 2022</p> <p>Wenn als Ursachen für ein Nichtansprechen einer Antidepressiva-Behandlung Komorbidität weitgehend ausgeschlossen werden kann und die Patient*innen eine regelmäßige Einnahme berichten, sollte bei Antidepressiva, für die das Monitoring der Konzentrationen im Serum gut etabliert ist (siehe Anhang 3), der Serumspiegel kontrolliert werden.</p>	↑
<p>7-4 neu 2022</p> <p>Wenn der Serumspiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs liegt, sollen Maßnahmen ergriffen werden, um dies zu korrigieren, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ erneute Adhärenzprüfung und -förderung;▪ Prüfung und ggf. Absetzen interagierender Substanzen (zu niedrige Spiegel, z. B. aufgrund von Rauchen, Gingko, Johanniskraut; zu hohe Spiegel, z. B. aufgrund der Ernährung mit Grapefruit);▪ Dosiserhöhung bei zu niedrigem Spiegel aufgrund von unveränderbaren Interaktionen oder genetischer Prädisposition (sog. „Ultra-rapid Metabolizer“);▪ Dosisreduktion bei zu hohem Spiegel aufgrund von unveränderbaren Interaktionen oder genetischer Prädisposition (sog. „Poor Metabolizer“).	⇓⇓

Rationale

Bei Nichtansprechen auf eine medikamentöse Behandlung stellt das Therapeutische Medikamentenmonitoring (TDM) aus Sicht der Leitliniengruppe eine wertvolle Option dar, um inadäquate Plasmaspiegel als ursächlich für ein Nichtansprechen identifizieren zu können. Damit kann es dazu

beitragen, die Wirksamkeit von Behandlungen zu steigern und unnötige Therapiewechsel zu vermeiden. Liegen die Plasmaspiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs, schließt sich die Evaluation möglicher Gründe dafür an, z. B. mangelnde Adhärenz, Interaktionen oder genetische Prädisposition. Daraus können dann individuelle Maßnahmen abgeleitet werden, um die Effektivität der medikamentösen Therapie zu verbessern. Aufgrund der fraglichen Umsetzbarkeit in der ambulanten Versorgungs-praxis spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung zum Therapeutischen Medikamentenmonitoring (TDM) basiert auf einer evidenzbasierten Leitlinie [167]; die konsensbasierte Empfehlung zu daraus resultierenden Maßnahmen basiert auf guter klinischer Praxis und pharmakokinetischen Kenntnissen.

Referenz

167. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-02):9–62. DOI: 10.1055/s-0043-116492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910830>.

7.1.2 Kombination mit Psychotherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-5 neu 2022 Bei Nichtansprechen einer Therapie mit Antidepressiva soll den Patient*innen zusätzlich eine Psychotherapie angeboten werden.</p>	

Rationale

Die Leitliniengruppe beurteilt die Evidenzqualität für die Kombinationsbehandlung bei Nichtansprechen vor dem Hintergrund methodischer Limitationen einerseits und der Ergebnisse der Metaanalysen zur Effektivität andererseits als moderat. Sie sieht die Kombination mit Psychotherapie bei Nichtansprechen als gleichwertig zu anderen Strategien bei Nichtansprechen einer Erstlinientherapie mit Antidepressiva. Auch in späteren Therapielinien ist sie eine Option, wobei dafür keine direkte Evidenz vorliegt.

Evidenzbasis

Die Empfehlungen beruht auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage und wurden um systematische Übersichtsarbeiten ergänzt, die in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifiziert bzw. selektiv ein-gebracht wurden.

7.1.3 Augmentation mit Antipsychotika, Lithium oder anderen Substanzen

7.1.3.1 Augmentation mit Antipsychotika

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-6 modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollte eine Augmentation von Antidepressiva mit den Antipsychotika Quetiapin (zugelassen), Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon (jeweils off-label) in verhältnismäßig niedrigen Dosierungen angeboten werden, um depressive Symptome zu reduzieren.</p>	

Rationale

Die Augmentation mit Nicht-Antidepressiva zielt auf eine durch Interaktion hervorgerufene Wirkungsverstärkung. Die Evidenzqualität für synergistische Effekte bei der Augmentation mit Antipsychotika ist für die einzelnen Wirkstoffe sehr heterogen. Dennoch bewertet die Leitliniengruppe die Augmentation mit Antipsychotika als eine Strategie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Monotherapie mit Antidepressiva, gleichwertig zu den anderen im Algorithmus genannten Optionen. Auch in späteren Therapielinien ist sie eine Option, wobei dafür keine direkte Evidenz vorliegt. Da eine Augmentation mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen verbunden ist, spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Die Empfehlung bildet bewusst die Evidenzlage und nicht den Zulassungsstatus ab. Quetiapin ist zwar zugelassen, bezüglich der Nebenwirkungen aber ggf. problematischer als andere Antipsychotika. Die Formulierung „niedrige Dosierung“ bezieht sich auf den Vergleich mit der Dosierung bei Schizophrenie.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage und wurde um systematische Übersichtsarbeiten ergänzt, die in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifiziert bzw. selektiv eingebracht wurden.

7.1.3.2 Augmentation mit Lithium

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-7 modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollte ein Versuch zur Wirkungsverstärkung (Augmentation) mit Lithium angeboten werden.	↑
7-8 bestätigt 2022 Wenn bei Patient*innen 2–4 Wochen nach Erreichen wirksamer Lithiumspiegel keine Wirkung festzustellen ist, sollte Lithium wieder abgesetzt werden.	↑
7-9 modifiziert 2022 Patient*innen, die gut auf ein Antidepressivum mit Lithium-Augmentation ansprechen, sollte eine Erhaltungstherapie für mindestens 6 Monate empfohlen werden	↑

Rationale

Die Evidenzqualität für die Augmentation mit Lithium ist aus Sicht der Leitliniengruppe niedrig. Limitationen bestehen im hohen Verzerrungsrisiko, in Impräzision und Indirektheit; es mangelt an qualitativ hochwertigen, verblindeten RCT, insbesondere mit neueren Antidepressiva. Dennoch erscheint ein Therapieversuch mit Lithium-Augmentation als mögliche Strategie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Antidepressiva-Monotherapie, gleichwertig zu anderen Strategien, da Lithium einen völlig anderen Wirkansatz als Antidepressiva und damit eine gute Chance bietet, ein Ansprechen zu erreichen. Auch in späteren Therapielinien ist Lithium eine Option, wobei dafür keine direkte Evidenz vorliegt. Aufgrund der niedrigen Evidenzqualität und der Gefahr von Nebenwirkungen spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Zum Einsatz von Lithium bei suizidalen Patient*innen siehe Kapitel 12 Management bei Suizidalität und anderen Notfallsituationen; zum Absetzen von Lithium siehe Kapitel 4.4.8 Absetzen von Antidepressiva.

Evidenzbasis

Die Empfehlung zur Monotherapie beruht auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage und wurde um systematische Übersichtsarbeiten ergänzt, die in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifiziert bzw. selektiv eingebracht wurden. Die Empfehlungen zum Absetzen und zur Erhaltungstherapie sind konsensbasiert.

7.1.3.3 Augmentation mit weiteren Substanzen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-10 modifiziert 2022 Bei Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollen stimmungsstabilisierende Antiepileptika, Dopaminagonisten oder Psychostimulanzien nicht zur Augmentation eingesetzt werden.	↓↓

Rationale

In der Versorgungsrealität wird nach Erfahrung der Leitliniengruppe mitunter noch an Augmentationsstrategien festgehalten, die auf pharmakodynamischen Erwägungen basieren, für die aber kein belastbarer Effektivitätsbeleg aus klinischen Studien für unipolare Depressionen existiert. Da evidenzbasierte Alternativen existieren, spricht die Leitliniengruppe eine ausdrückliche Negativ-Empfehlung aus. Allerdings sind die in der Empfehlung genannten Substanzen ggf. bei komorbiden Erkrankungen indiziert, die teilweise auch ursächlich für ein Nichtansprechen von Antidepressiva sein können (z. B. ADHS, Morbus Parkinson, Restless-legs-Syndrom); der Einsatz erfolgt dann allerdings nicht im Sinne einer Augmentation, sondern als erkrankungsspezifische Komedikation.

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf klinischer Erfahrung, unterstützt durch selektiv eingebrachte Literatur. Auf eine systematische Recherche wurde aufgrund der vergleichsweise geringen Relevanz der Fragestellung verzichtet.

7.1.4 Kombination mit einem zweiten Antidepressivum

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-11 modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollte eine Kombination von SSRI, SNRI oder TZA einerseits mit Mianserin oder Mirtazapin oder Trazodon andererseits angeboten werden.</p>	

Rationale

Die Leitliniengruppe bewertet die Evidenzqualität als heterogen für die verschiedenen Antidepressiva. Sie schätzt die in der Empfehlung genannten Kombinationen als gleichwertig zur Augmentation mit Antipsychotika als Strategie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Antidepressiva-Monotherapie ein. Auch in späteren Therapielinien ist dies eine Option, wobei dafür keine direkte Evidenz vorliegt. Da Kombinationen mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen verbunden sind, spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage und wurde um systematische Übersichtsarbeiten ergänzt, die in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifiziert bzw. selektiv eingebracht wurden.

7.1.5 Wechsel des Antidepressivums

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-12 modifiziert 2022 Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, kann ein einmaliger Wechsel auf ein Antidepressivum mit anderem Wirkmechanismus angeboten werden.</p>	
<p>7-13 bestätigt 2022 Beim Wechsel zwischen Antidepressiva sollten wegen möglicher Wechselwirkungen eine schrittweise Aufdosierung des neuen und ein ausschleichendes Absetzen des alten Antidepressivums erfolgen.</p>	

Rationale

Im Falle des Nichtansprechens einer Antidepressiva-Monotherapie sprechen pharmakologische Überlegungen für die Sinnhaftigkeit der Switch-Strategie, insbesondere beim Wechsel der Wirkstoffgruppe, weil andere Wirkmechanismen und Metabolisierungswege genutzt werden. Die klinische Evidenz spricht allerdings gegen die Wirksamkeit der Switch-Strategie, wenn auch die Evidenzqualität sehr niedrig ist, insbesondere für spezifische Wirkstoffe. Daher beurteilt die Leitliniengruppe diese Option als den anderen Strategien bei Nichtansprechen nachgeordnet. Ein einmaliger Wechsel erscheint vertretbar, nicht jedoch ein sukzessives Ausprobieren mehrerer Antidepressiva. Aufgrund der Unsicherheit formuliert die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung.

Für das Ausschleichen vor einem Wechsel des Antidepressivums spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung aus, weil nicht bei allen Antidepressiva ein Ausschleichen notwendig ist und weil bei Unverträglichkeit ein sofortiges Absetzen notwendig sein kann (siehe Kapitel 4.4.8 Absetzen).

Evidenzbasis

Die Empfehlung zum Wechsel des Antidepressivums beruht auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage, die um systematische Übersichtsarbeiten aus themenübergreifenden systematischen Recherche bzw. selektiv eingebrachte Arbeiten ergänzt wurde. Die Empfehlung zum klinischen Vorgehen bei Wechsel des Antidepressivums ist konsensbasiert und beruht auf pharmakokinetischen Kenntnissen und guter klinischer Praxis.

7.1.6 Dosiserhöhung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-14 modifiziert 2022 Bei Patient*innen, die mit Serumspiegeln im therapeutischen Bereich nicht auf eine Monotherapie mit SSRI ansprechen, soll die Dosis des SSRI nicht erhöht werden.	⇓⇓
7-15 modifiziert 2022 Bei Patient*innen, die auf eine Monotherapie mit MAO-Inhibitoren, SNRI oder TZA trotz mit Standarddosierung (MAO-Inhibitoren) bzw. Serumspiegeln im therapeutischen Bereich (SNRI, TZA) nicht ansprechen, sollte die Dosis nicht erhöht werden.	⇓

Rationale

Eine Dosiserhöhung von Antidepressiva, für die eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, erscheint aus rein pharmakologischer Sicht sinnvoll. Für SSRI konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung jedoch nicht bestätigt werden (moderate Evidenzqualität), so dass die Leitliniengruppe von dieser Strategie abrät. Für eine Dosiserhöhung bei Nicht-SSRI ist die Evidenzqualität sehr niedrig. Den fehlenden Belegen für mögliche Vorteile steht eine zu erwartende höhere Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen gegenüber, so dass die Leitliniengruppe ebenfalls davon abrät, die Dosis von Nicht-SSRI bei Nichtansprechen über die Standarddosierung (MAO-Inhibitoren) bzw. über den empfohlenen Serumspiegel (SNRI, TZA) hinaus zu erhöhen, wobei der Empfehlungsgrad aufgrund der schmalen Evidenzbasis für diese Substanzen abgeschwächt wurde.

Mit einer Dosiserhöhung als Strategie bei Nichtansprechen einer Monotherapie mit Antidepressiva ist ausdrücklich nicht die Aufdosierung zur Standarddosis bzw. therapeutisch wirksamen Dosierung bei zu niedrigen Serumspiegeln gemeint. In diesen Fällen greifen die im Kapitel 7.1.1 Evaluation der Ursachen aufgeführten Empfehlungen.

Zu empfohlenen Serumspiegeln bzw. Standarddosierungen siehe Anhang 3.

Evidenzbasis

Die Empfehlungen beruhen auf der systematischen Recherche zur 2. Auflage und wurden um selektiv eingebrachte systematische Übersichtsarbeiten ergänzt.

7.1.7 Repetitive transkranielle Magnetstimulation

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-16 neu 2022 Bei Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, kann eine Augmentation mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) angeboten werden.	↔

Rationale

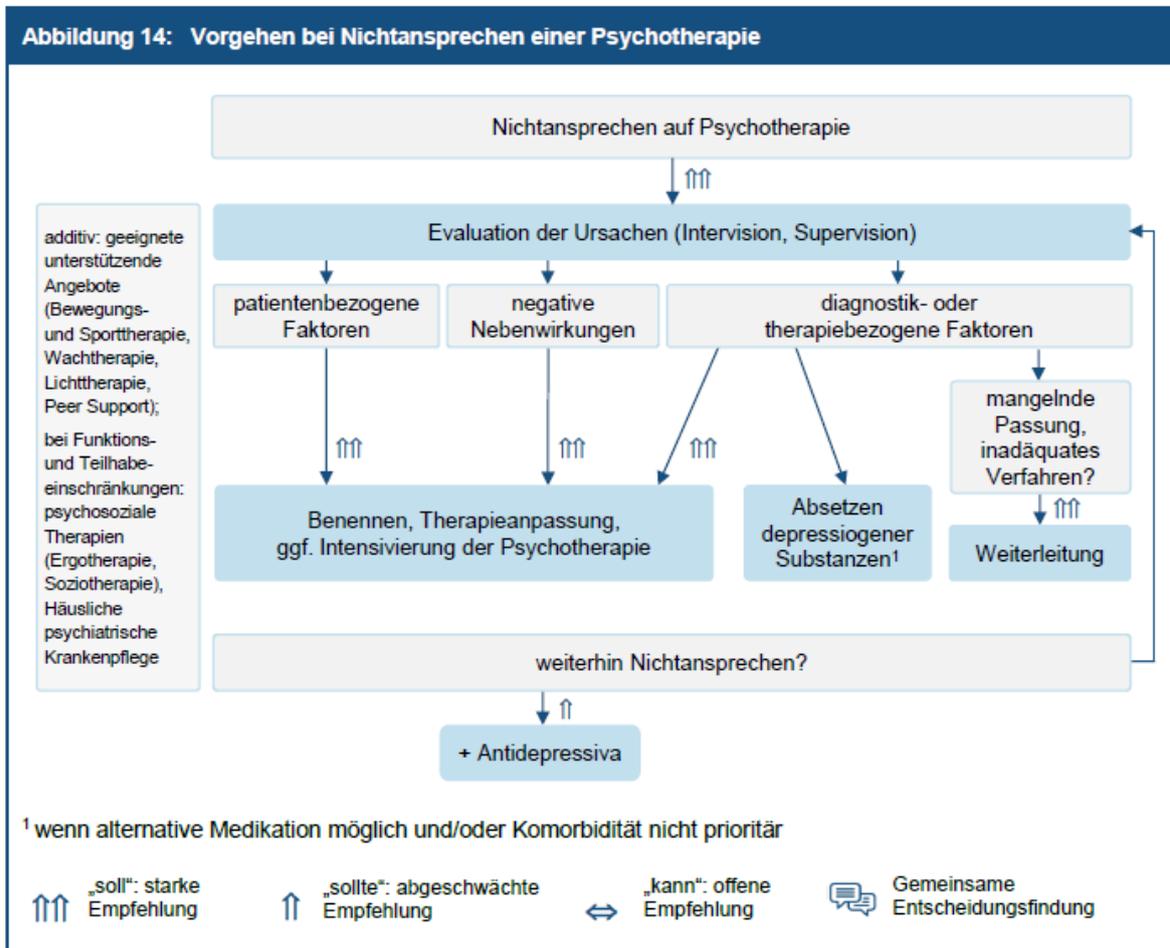
Die Evidenzqualität für transkranielle Magnetstimulation (rTMS) nach einmaligem Nichtansprechen einer medikamentösen Behandlung ist sehr niedrig, weil in die Studien zumeist Mischpopulationen eingeschlossen waren, in denen der Anteil der Patient*innen mit nur einer Vorbehandlung niedrig war. Zudem existieren nur Subgruppenanalysen zur Frage der Effektivität in Abhängigkeit von der Anzahl der medikamentösen Vorbehandlungen. Deren Ergebnisse weisen jedoch konsistent darauf hin, dass die Wirksamkeit von rTMS mit der Anzahl der Therapielinien sinkt. Für rTMS sprechen zudem der schnelle Wirkeintritt sowie die im Vergleich zu anderen Strategien größeren zu erwartenden Effekte, wenn auch unklar ist, wie nachhaltig diese sind. rTMS ist allerdings aufwändiger durchzuführen als die meisten anderen Optionen bei Nichtansprechen und wird in Deutschland bisher nur an wenigen Kliniken angeboten, wobei sich dies zukünftig aufgrund einer 2021 veränderten Vergütung ändern könnte. Insgesamt erscheint der Leitliniengruppe eine offene Empfehlung für rTMS in diesem Setting gerechtfertigt.

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

7.2 Vorgehen bei Nichtansprechen einer Psychotherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-17 neu 2022 Bei Nichtansprechen einer psychotherapeutischen Behandlung unipolarer Depressionen soll gemäß Algorithmus (Abbildung 14) vorgegangen werden.	



7.2.1 Evaluation der Ursachen bei Nichtansprechen einer Psychotherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-18 neu 2022 Erleben Patient*innen keine ausreichende initiale Entlastung und sprechen sie auch nach einem angemessenen Zeitraum nicht auf eine Psychotherapie an, sollen zunächst Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören patientenbezogene Faktoren, Diagnose- und therapiebezogene Faktoren und negative Nebenwirkungen von Psychotherapie (Tabelle 38).	
7-19 neu 2022 Wenn sich eine Ursache für das Nichtansprechen einer Psychotherapie nicht im direkten Kontakt zwischen Patient*in und Psychotherapeut*in finden lässt, sollten zur weiteren Klärung Intervision oder Supervision in Anspruch genommen werden.	

Rationale

Um eine potenziell wirksame Behandlung nicht grundlos abzubrechen und unnötige, mit erhöhten Kosten verbundene Therapieintensivierungen zu vermeiden, ist vor einer Änderung der Therapiestrategie die Prüfung möglicher Ursachen des Nichtansprechens notwendig. Bei einer psychotherapeutischen Behandlung können Intervention und Supervision dazu beitragen, diese Ursachen zu identifizieren sowie mögliche Lösungsansätze zu erarbeiten. Aufgrund der fehlenden Evidenz sowie der mangelnden Umsetzbarkeit insbesondere von Supervision in der ambulanten Praxis spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Zu möglichen Ursachen von Nicht-Adhärenz siehe auch Kapitel 3.5. Mitarbeit der Patient*innen. Zur Abgrenzung somatischer Ursachen als Ursache der Therapieresistenz siehe Kapitel 2.4.4 Organische affektive Störungen sowie 11 Komorbidität. Für Empfehlungen zur stationären Einweisung siehe Kapitel 14.3.1 Einweisungskriterien für eine stationäre Versorgung.

Evidenzbasis

Die konsensbasierten Empfehlungen beruhen auf guter klinischer Praxis, empirischen Kenntnissen sowie ethischen Aspekten.

Tabelle 38: Mögliche Ursachen für Nichtansprechen einer Psychotherapie

patientenbezogene Faktoren	diagnose- oder therapiebezogene Faktoren	negative Nebenwirkungen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Persönlichkeitsfaktoren (perfektionistisch, feindselig-dominant, selbstkritisch) ▪ prämorbid Belastungen und Lebensgeschichte (sexueller Missbrauch, Traumatisierung, Verluste) ▪ belastende Lebensbedingungen (häusliche Gewalt, Armut, Wohnungsprobleme, Arbeitslosigkeit) ▪ kultureller Hintergrund ▪ mangelnde psychosoziale Kompetenzen ▪ Chronifizierung, Resignation ▪ geringe Motivation, mangelnde Adhärenz ▪ zu hohe Erwartungshaltung ▪ Schweregrad, Komorbidität ▪ ggf. sekundärer Krankheitsgewinn 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fehldiagnose einer depressiven Störung ▪ somatische und psychische Komorbidität ▪ depressiogene Komedikation ▪ inadäquate Fallkonzeption und Auswahl von Therapieelementen ▪ inadäquates Vorgehen bei der Durchführung der Therapie ▪ fehlende Passung von Psychotherapeuten- und Patientenpersönlichkeit ▪ weitere therapeutenbezogene Faktoren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (vorübergehende) verstärkte Symptomatik ▪ verstärkte Wahrnehmung negativer Gedanken und dysfunktionalen Verhaltens durch Problemorientierung ▪ Demoralisierung durch Wahrnehmung von Problemkomplexität ▪ verstärkte interpersonelle Konflikte mit dem sozialen Umfeld (Partnerschaft, Familie, Freunde, Arbeitsplatz) ▪ Stigmatisierung, Selbststigmatisierung ▪ Störung der Kooperation des Arbeitsbündnisses durch ungünstige Erwartungen

7.2.2 Weiterleitung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-20 neu 2022</p> <p>Wenn entweder die Passung zwischen Patient*in und Psychotherapeut*in nicht gegeben ist oder das Verfahren nicht adäquat erscheint, soll dies benannt und der*die Patient*in entsprechend weitergeleitet werden.</p>	

Rationale

Wenn keine tragfähige therapeutische Beziehung zustande kommt oder wenn sich während der Behandlung zeigt, dass das angewendete psychotherapeutische Verfahren nicht passt, ist ein Therapieerfolg unwahrscheinlich und die Aufrechterhaltung der Behandlung daher unethisch. Für diese Fälle empfiehlt die Leitliniengruppe konsensbasiert eine Weiterleitung zu einer anderen Psychotherapeutin oder einem anderen Psychotherapeuten.

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf guter klinischer Praxis und ethischen Aspekten.

7.2.3 Intensivierung der Psychotherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-21 neu 2022 Wenn eine stabile therapeutische Arbeitsbeziehung besteht, soll bei Nichtansprechen die Möglichkeit der Intensivierung der Psychotherapie geprüft werden (höhere Frequenz).	

Rationale

Für die Effekte einer Intensivierung der Psychotherapie bei Nichtansprechen existiert keine direkte Evidenz. Indirekte Evidenz spricht dafür, dass die Frequenz der Sitzungen, nicht aber deren Dauer oder die Gesamtdauer einer Psychotherapie die Wirksamkeit verstärkt. Eine engere Taktung der Sitzungen ist aus terminlichen Gründen in der Praxis zwar schwer umzusetzen. Dennoch spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung für die Prüfung der Erhöhung der Sitzungsfrequenz als erste Strategie bei Nichtansprechen aus, da sie das Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu anderen Optionen als am günstigsten einschätzt.

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf klinischen Erfahrungen und selektiv eingebrachter Evidenz zur Intensität von Psychotherapien.

7.2.4 Kombination mit Antidepressiva

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-22 neu 2022 Wenn eine stabile therapeutische Arbeitsbeziehung besteht und bei Nichtansprechen eine Intensivierung der Psychotherapie nicht hinreichend ist, sollte den Patient*innen eine Kombination mit Antidepressiva angeboten werden.	

Rationale

Analog zur Empfehlung einer Kombination mit Psychotherapie bei Nichtansprechen einer medikamentösen Behandlung sieht die Leitliniengruppe eine Kombination mit Antidepressiva bei Nichtansprechen einer Psychotherapie als adäquate Option an. Aufgrund des höheren Potenzials an Nebenwirkungen und aufgrund des zusätzlichen Aufwandes für Behandelnde und Patient*innen (Überweisung zwecks Medikamentenverordnung) ist diese Strategie einem Versuch der Therapieintensivierung nachgeordnet. Der Empfehlungsgrad ist aufgrund der fehlenden direkten Evidenz abgeschwächt.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf der Extrapolation von Evidenz für die Kombinationsbehandlung bei Nichtansprechen einer medikamentösen Behandlung.

7.3 Weitere Optionen bei mehrfachem Nichtansprechen

7.3.1 Unterbrechen oder Beenden der medikamentösen Therapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-23 neu 2022 Wenn mehrere adäquat durchgeführte medikamentöse Behandlungsversuche nicht zu einer Response geführt haben, sollte den Patient*innen als eine Behandlungsoption ein Ausschleichen der Medikation und der Versuch einer ausschließlich nicht-pharmakologischen Weiterbehandlung angeboten werden.	

Rationale

Aus Sicht der Leitliniengruppe werden in der ambulanten Praxis zu häufig zu lange unwirksame medikamentöse Therapien fortgeführt. Es existiert zwar keine Evidenz für die Wirksamkeit eines Absetzens oder Unterbrechens einer medikamentösen Behandlung bei mehrfachem Nichtansprechen. Klinische Erfahrungen und pharmakologische Überlegungen bezüglich möglicher Vorteile sowie die Abwägung

gegen die Risiken einer fortgesetzten un-wirksamen medikamentösen Therapie rechtfertigen aus Sicht der Leitliniengruppe jedoch konsensbasiert eine ab-geschwächte Empfehlung.

Die Anzahl der Therapielinien vor Infragekommen dieser Option kann individuell sehr verschieden sein. Bei leitlini-engerechter Behandlung können, müssen zuvor aber nicht alle anderen Strategien bei Nichtansprechen ausge-schöpft werden, inklusive der Augmentation mit Lithium und Antipsychotika (vgl. Abbildung 13).

Beim Absetzen gelten die Empfehlungen zu einer schrittweisen Dosisreduktion (siehe Kapitel 4.4.8 Absetzen von Antidepressiva).

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung beruht auf pharmakologischen, klinischen und ethischen Überlegungen.

7.3.2 Esketamin intranasal

Empfehlung	Empfehlungs-grad
<p>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.</p>	↔

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 Ent-blindung zu rechnen ist, die Effekte nicht konsistent sind und alle relevanten Studien direkt vom Hersteller gespon-sert waren. Esketamin ergänzt aus Sicht der Leitliniengruppen erstmals seit Jahren die Möglich-keiten der medika-mentösen 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.

Esketamin ist in Deutschland derzeit nur über Krankenhausapotheken verfügbar; eine ambulante Abgabe ist nicht möglich, da die Patient*innen das Medikament nicht unbeaufsichtigt ausgehändigt bekommen dürfen. Dies schließt in der deutschen Versorgungsrealität eine Anwendung in ambulanten Praxen bisher aus.

Die Leitliniengruppe verzichtet darauf, die vor einer Anwendung für Esketamin notwendige Zahl und Art der Thera-pieversuche genauer zu definieren. Sie setzt eine leitliniengerechte Vorbehandlung gemäß den Empfehlungen der NVL voraus, d. h. gegebenenfalls inklusive einer Kombination von medikamentöser Behandlung und Psychothera-pie sowie den verschiedenen anderen Strategien bei Nichtansprechen (vgl. Abbildung 13).

Zur Anwendung von Esketamin im Psychiatrischen Notfall siehe Kapitel 12 Management bei Suizidalität und ande-ren Notfallsituationen.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche nach aggregierter Evidenz und Primärstudien. Da eine große Zahl von RCT nach den Suchzeiträumen der identifizierten systematischen Reviews publiziert worden war, wurde die Evidenzsynthese auf RCT-Basis vorgenommen.

7.3.3 Ketamin i. v.

Empfehlung	Empfehlungs-grad
<p>7-25 neu 2022 Ketamin i. v. (off-label) soll nicht außerhalb eines stationären psychiatrischen Set-tings angewendet werden.</p>	⇓⇓⇓

Rationale

Die Leitliniengruppe rät von der Anwendung von Ketamin i. v. im ambulanten Bereich ab, weil die Evidenzqualität niedrig ist und dem zu erwartenden kurzzeitigen Nutzen relevante Nebenwirkungen gegenüberstehen. Im stationä-ren Setting sieht die Leitliniengruppe eine Indikation im Einzelfall bei schwersten therapieresistenten Störungen, insbesondere in Verbindung mit akuter Suizidalität (siehe

Kapitel 12 Management bei Suizidalität und anderen Notfallsituationen). Die Anwendung von Ketamin i. v. zur Behandlung von depressiven Störungen ist off-label.

Evidenzbasis

Die Empfehlung beruht auf einer systematischen Recherche nach aggregierter Evidenz und Primärstudien.

7.3.4 Experimentelle medikamentöse Ansätze

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-26 neu 2022 Experimentelle medikamentöse Ansätze sollen Patient*innen mit unipolarer Depression nur im Rahmen von klinischen Studien angeboten werden.</p>	

Rationale

Aufgrund der teils starken medialen Präsenz kommt es in der klinischen Praxis oft zu Nachfragen durch Patient*in-nen bezüglich nicht zugelassener medikamentöser Optionen (Psilocybin, Botox, Cannabinoid-Produkte wie CBD-Öl, Lachgas u. a.). Aus Sicht der Leitliniengruppe könnten einige dieser experimentellen Substanzen zukünftig eine Option für therapieresistente Patient*innen darstellen. Die Evidenzlage reicht jedoch noch nicht aus, um spezifische Empfehlungen zu formulieren. Vor dem Hintergrund, dass die Anwendung nicht nur off-label ist, sondern mitunter für den Behandelnden und die Patient*innen strafrechtliche Konsequenzen haben kann, sowie aus ethischen und Sicherheitsgründen kommt ausschließlich eine Anwendung innerhalb klinischer Studien infrage.

Evidenzbasis

Die konsensbasierte Empfehlung basiert auf ethischen und rechtlichen Aspekten.

7.3.5 Neurostimulatorische Verfahren

7.3.5.1 Elektrokonvulsionstherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-27 modifiziert 2022 Elektrokonvulsionstherapie soll Patient*innen bei therapieresistenten depressiven Episoden angeboten werden, insbesondere im höheren Lebensalter oder bei psychotischer Symptomatik.</p>	

Rationale

Die Evidenzqualität für den Vergleich einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) gegen Scheinintervention ist sehr niedrig, da nur wenige Daten aus Doppelblindstudien existieren. Aufgrund der benötigten Vollnarkose sind solche Studien aus ethischen Gründen jedoch nicht durchführbar. Bessere Kenntnisse zu Kontraindikationen, Weiterentwicklungen der EKT-Protokolle sowie der Anästhesiologie haben die Sicherheit des Verfahrens erhöht. Deshalb und in Anbetracht der großen Effekte spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

Die Leitliniengruppe verzichtet darauf, die vor einer EKT 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 (vgl. Abbildung 13).

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-28 modifiziert 2022 Eine EKT-Erhaltungstherapie nach einer erfolgreichen EKT-Behandlungsserie soll Patient*innen angeboten werden, die</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unter einer adäquaten sonstigen Rezidivprophylaxe in der Anamnese einen Rückfall erlitten hatten oder ▪ eine Unverträglichkeit gegenüber einer anderen Rezidivprophylaxe aufweisen oder ▪ eine entsprechende Präferenz haben. 	

Rationale

Die Evidenzqualität für die EKT-Erhaltungstherapie ist sehr niedrig, vor allem aufgrund der schmalen Datenbasis und des Verzerrungsrisikos (v. a. Nicht-Verblindung). Doch auch langjährige klinisch-praktische Erfahrungen unterstützen eine EKT-Erhaltungstherapie, so dass die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung ausspricht. Allerdings wird die Empfehlung aus versorgungspraktischen Gründen auf bestimmte Patientengruppen eingeschränkt, da eine EKT-Erhaltungstherapie aufwändig und nur (teil-)stationär möglich ist.

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

7.3.5.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>7-29 modifiziert 2022 Eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) sollte bei therapieresistenten depressiven Episoden angeboten werden.</p>	
<p>7-30 neu 2022 Die Auswahl der rTMS-Methode (Stimulationsort und -art) soll durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.</p>	

Rationale

Die Evidenzqualität ist je nach Verfahren der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) sehr niedrig bis moderat, wobei die beste Evidenz für die hochfrequente Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex vorliegt. Viele Studien wurden jedoch nicht oder nicht ausschließlich bei therapieresistenter Depression durchgeführt, so dass die Übertragbarkeit auf dieses Setting limitiert ist. Bisher hat rTMS in Deutschland keinen großen Stellenwert und wird nur an wenigen Kliniken durchgeführt, wobei sich dies zukünftig aufgrund der 2021 veränderten Vergütung ändern könnte. Die praktische Durchführung einer rTMS ist weniger aufwändig als die einer EKT. Allerdings ist die rTMS im Vergleich zur EKT weniger effektiv, so dass die Leitliniengruppe die rTMS als der EKT nachgeordnete Option ansieht und den Empfehlungsgrad abschwächt.

Die Leitliniengruppe verzichtet darauf, die vor rTMS 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 (vgl. Abbildung 13).

Die unter rTMS zusammengefassten Verfahren sind sehr heterogen und unterliegen einem schnellen Wandel. Die Leitliniengruppe hat sich daher entschieden, in der NVL keine Aussage zur Wahl des spezifischen Verfahrens zu treffen, sondern diese Entscheidung den jeweiligen Behandelnden zu überlassen.

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

7.3.5.3 Transkranielle Gleichstromstimulation

Rationale

Speziell für das therapieresistente Setting ist die Evidenzqualität für die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) niedrig, wegen einer hohen Heterogenität auf PICO-Ebene und weil nur ein kleiner Teil der Studien Patient*innen nach Nichtansprechen einschloss. Weil der Stellenwert von tDCS

im Vergleich zu Behandlungsalternativen unklar ist und weil das Verfahren in Deutschland nur als Selbstzahlerleistung und nur in wenigen Einrichtungen verfügbar ist, spricht die Leitliniengruppe aktuell noch keine Empfehlung für das Verfahren aus.

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

7.3.5.4 Vagus-Nerv-Stimulation

Rationale

Die Evidenzqualität für die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) ist sehr niedrig, da kaum Daten aus Doppelblindstudien existieren. Der Stellenwert des invasiven Verfahrens ist somit vorerst weiterhin unklar, sodass die Leitliniengruppe keine Empfehlung ausspricht.

Evidenzbasis

Es erfolgte eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz.

7.3.5.5 Experimentelle neurostimulatorische Verfahren

In der systematischen Recherche wurden Übersichtsarbeiten zu weiteren neurostimulatorischen Verfahren identifiziert:

- Tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS), invasiv
- Magnetkrampftherapie/Magnetkonvulsionstherapie (Magnetic Seizure Therapy, MST), nicht-invasiv, Weiterentwicklung der rTMS
- Craniale Elektrostimulation (Cranial Electrotherapy Stimulation, CES), nicht-invasiv

Hinzu kommen weitere Verfahren, für die keine aggregierte Evidenz identifiziert wurde, die aber ebenfalls bei uni-polaren Depressionen untersucht werden, wie z. B. Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS). Diese Verfahren sind in Deutschland nicht zugelassen und/oder nicht verfügbar und befinden sich bezüglich depressiver Störungen noch im experimentellen Stadium. Daher wurde auf eine Aufbereitung der Literatur verzichtet.

9 Psychosoziale Therapien und unterstützende Maßnahmen

9.1 Ergotherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>9-1 neu 2022</p> <p>Die Indikation für eine ambulante Ergotherapie nach den Heilmittelrichtlinien sollte insbesondere dann gemeinsam mit den Patient*innen geprüft werden, wenn Interventionen zur Verbesserung oder zum Erhalt der psychosozialen Funktionsfähigkeit und der Teilhabe am Arbeits- und gesellschaftlichen Leben angezeigt sind.</p>	↑

9.2 Soziotherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>9-2 neu 2022</p> <p>Die Indikation für Soziotherapie sollte insbesondere bei schwerer Symptomatik mit deutlichen Beeinträchtigungen der Aktivitäten und/oder Teilhabe geprüft werden.</p>	↑

9.3 Selbsthilfe und Peer Support

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>9-3 neu 2022</p> <p>Patient*innen und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigenangebote, Peer-Counselling sowie Genesungsbegleitung informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme motiviert werden.</p>	↑↑



9.4 Lichttherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
9-4 modifiziert 2022 Bei Depressionen mit saisonalem Muster soll ein Therapieversuch mit Lichttherapie angeboten werden.	↑↑
9-5 neu 2022 Bei Depressionen ohne saisonales Muster kann ein Therapieversuch mit Lichttherapie angeboten werden.	↔

9.5 Wachtherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
9-6 modifiziert 2022 Bei Patient*innen mit unipolaren Depressionen sollten die Vor- und Nachteile einer Wachtherapie gemeinsam abgewogen und Unterstützung bei der Umsetzung angeboten werden.	↑

9.6 Bewegungs- und Sporttherapien

Empfehlung	Empfehlungsgrad
9-7 neu 2022 Patient*innen mit einer depressiven Störung und ohne Kontraindikation für körperliche Belastungen sollen zu sportlichen Aktivitäten motiviert werden, idealerweise innerhalb einer Gruppe.	↑↑
9-8 modifiziert 2022 Patient*innen mit einer depressiven Störung und ohne Kontraindikation für körperliche Belastungen sollen zur Teilnahme an einem strukturierten und supervidierten körperlichen Training motiviert und bei der Umsetzung unterstützt werden.	↑↑

9.7 Psychiatrische Häusliche Krankenpflege

Empfehlunge	Empfehlungsgrad
9-9 neu 2022 Psychiatrische häusliche Krankenpflege soll angeboten werden, wenn aufgrund von Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen der Aktivität oder der Teilhabe eine selbstständige Versorgung im häuslichen Umfeld nicht gewährleistet ist und/oder damit voraussichtlich stationäre Aufenthalte vermieden bzw. verkürzt werden können.	↑↑

9.9 Künstlerische Therapien

Die Leitliniengruppe verzichtet auf die Formulierung einer Empfehlung. Ausführliche Informationen zu Künstlerischen Therapien bietet die S3-Leitlinie „Psychoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ [115].

Referenz

115. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Leitlinie Psychoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen: Registernummer

9.10 Komplementär- und alternativmedizinische Interventionen

9.10.1 Ernährungsbasierte Interventionen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
9-13 neu 2022 Wenn kein Mangel an Mikronährstoffen vorliegt, sollen Patient*innen mit depressiven Störungen Nahrungsergänzungsmittel nicht empfohlen werden.	⇓⇓
9-14 neu 2022 Patient*innen mit depressiven Störungen sollen dazu ermuntert werden, sich ausgewogen und gesund zu ernähren.	⇓⇓

9.10.2 Akupunktur

Insgesamt schätzt die Leitliniengruppe die Evidenz zu Akupunktur bei depressiven Störungen als wenig belastbar ein und verzichtet daher auf die Formulierung einer Empfehlung. Da der überwiegende Anteil der Studien in Asien durchgeführt wurde, ist zudem unklar, inwieweit die Ergebnisse auf Deutschland übertragen werden können. Dem unsicheren Nutzen steht als Schadenspotenzial das Risiko einer mangelnden Adhärenz bzw. Ablehnung evidenz-basierter Therapien gegenüber. Hinzu kommen die von den Patient*innen privat zu tragenden Kosten.

Evidenzbasis

Das Kapitel beruht auf in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifizierter Evidenz.

Malhi et al., 2020 [11].

Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)

The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders

Zielsetzung/Fragestellung

To provide advice and guidance regarding the management of mood disorders, derived from scientific evidence and supplemented by expert clinical consensus to formulate recommendations that maximise clinical utility.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – kein genauer Suchzeitraum identifizierbar;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren sind beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – unklar, aber es handelt sich hier um das Update zu der Leitlinie von 2015.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, MEDLINE, PsycINFO and Google Scholar were supplemented by literature known to the mood disorders committee (e.g. books, book chapters and government reports) and from published depression and bipolar disorder guidelines.

LoE

Levels of evidence for intervention studies*, used to determine evidence-based recommendations (EBR) in the 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders.

Level	Design
I	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial (RCT)
III	<p>A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)</p> <p>A comparative study with concurrent controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-randomised, experimental trial - Cohort study Case-control study Interrupted time series with a control group <p>A comparative study without concurrent controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historical control study - Two or more single arm studies - Interrupted time series without a parallel control group
IV	A case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes

*Adapted from the National Health and Medical Research Council (NHMRC) levels of evidence for intervention studies. National Health and Medical Research Council. (2009) NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. *NHMRC*.

GoR

- Evidence-based recommendations (EBRs): sufficient consistent evidence from intervention studies is available to support a recommendation on a given topic.
- Consensus based recommendation (CBR) formulated when:
 - the existing intervention evidence base was absent, ambiguous, or of doubtful clinical impact in the Australian and New Zealand context; and
 - the guideline panel (based on collective clinical and research knowledge and experience) reached consensus on the clinical utility of the recommendations.

Empfehlungen

Anmerkung FBMed: Im Folgenden sind nur die Empfehlungen für die TRD (poor response) dargestellt

Recommendation Box 6. The pharmacological management of poor response		Grade
Increasing dose		
6.1	If there is no improvement after 3 weeks of treatment using standard antidepressant doses it is reasonable to consider dose escalation	CBR
6.2	Dose escalation beyond recommended maximum doses should only be considered if the patient has had a partial response at a lower dose	CBR
6.3	Higher than recommended dose ranges should only be employed in specialist psychiatric settings where regular, careful and close monitoring is possible	CBR
6.4	When prescribing above the recommended maximum dose, the patient should be made aware a higher than usual dose is being used and a second opinion can be considered	CBR
Augmentation		
6.5	Lithium	EBR I
6.6	Second/third generation antipsychotics	CBR
Switching		
6.7	Switching to an antidepressant from a <i>different</i> class, improves the likelihood of response when switching for reasons of either non-response or intolerability	CBR
6.8	Switching <i>within</i> class is best reserved for when the first antidepressant has had to be ceased because of intolerable side effects	CBR

CBR: consensus-based recommendation.

Evidence for strategies and interventions used to overcome poor response to treatment

Psychological treatment

- Effect sizes for psychological treatment of acute depression are only small in good quality trials (Cuijpers, 2017), and perhaps half of patients fail to achieve reliable improvement under naturalistic conditions (Pybis et al., 2017). While psychological treatment generally protects against deterioration, it is not a silver bullet – and some 5–10% of patients may still deteriorate despite psychological treatment (Rozental et al., 2019), and therefore clinicians should remain alert to this possibility.
- There is a paucity of information about modifying treatment plans in the face of poor response to psychological treatments for depression. A number of principles are worth noting.
 1. First and foremost, clinicians offering psychological intervention should monitor progress and response (in a similar way to that used to monitor response following pharmacotherapy).
 2. Second, as noted above, where psychological monotherapy is insufficient, data suggests the addition of antidepressant medication should be considered.
 3. Revisiting the case formulation (potentially in consultation with an experienced colleague) may identify barriers to progress from a psychological and behavioural perspective.
 4. Revisiting the case formulation may lead to consideration of the ‘fit’ of the therapeutic approach to the patient. Although evidence is limited, clinical consensus suggests that varying emphases of different therapies (e.g. behavioural, cognitive, schema-focused, interpersonal, short-term psychodynamic and supportive) may resonate with patients to different degrees.
 5. In practice, reviewing the fit between the patient and the therapy they are receiving may raise the possibility of changing the therapist; a strategy with a number of challenges if the patient is acutely depressed. Such a change should only be considered in consultation with the patient, taking care to maximise support/continuity, to

minimise additional illness work on their part, and proactively address the risk of engendering feelings of rejection or abandonment.

6. Finally, different patients may preferentially respond to individual, supported online, or group treatment approaches, and poor response should encourage consideration of changes in therapeutic modality (keeping in mind the cautions raised above).

Pharmacological treatment

Dose increase

- Increasing the dose of an antidepressant beyond its recommended standard dose may improve the clinical response with some antidepressants, but the evidence from clinical trials suggests that there is limited improvement in response at doses above the recommended dose for the second generation antidepressants (e.g. the SSRIs) (Furukawa et al., 2019), and that any modest benefit comes at the risk of more side effects (Jakubovski et al., 2015). Therefore, dose escalation beyond the recommended range should only be considered if the patient has had a partial response at a lower dose. However, this strategy is unlikely to be of significant benefit if there has been no response using standard doses (fluoxetine equivalents 20–40 mg) (Furukawa et al., 2019) and adherence has been assured. It is important to note that the evidence for the benefit of high-dose treatment is sparse with few large randomised studies, though STAR*D did show some differential efficacy with an increase in the dose of SSRIs. However, the literature is mixed, with other data suggesting switching to mirtazapine is more beneficial than escalating an SSRI such as sertraline (Kato et al., 2018). An early systematic review (Adli et al., 2005) was supportive of high-dose treatment with tricyclics (other than nortriptyline) and tranylcypromine, where serum levels of these antidepressants can be used to guide dosage, (Hiemke et al., 2018). But at present, there is insufficient evidence for high-dose treatment with SNRIs to draw any clear conclusions and given the very many mixed findings in the literature, a case by case risk benefit analysis is needed. Thus, higher than recommended dose ranges should only be employed in specialist psychiatric settings where regular, careful and close monitoring is possible (e.g. QTc interval for TCAs and escitalopram/citalopram) (Beach et al., 2018). In addition, when prescribing above the recommended dose, a second opinion is advisable. Also, when considering high-dose approaches it is important the patient is made aware a high dose is being used and the limited evidence, and potential risks are documented. Caution is particularly needed in older patients.
- Before dose escalation is considered it is essential to allow a trial of appropriate duration, at least 3 weeks, at an adequate initial dosage (De Vries et al., 2019; Licht and Qvitza, 2002; Ruhé et al., 2006). Having said this, there will be a subpopulation of patients who are late responders (Nierenberg et al., 2000). This creates a clinical dilemma, but taking a probabilistic approach, if there is no improvement after 3 weeks of treatment using standard doses it is reasonable to consider dose escalation (Henkel et al., 2009). It is noteworthy that in practice high-dose medication can often serve as a proxy marker of nonresponse. However, this can be misleading, especially as a small proportion of patients may rapidly or poorly metabolise certain antidepressants, explaining lack of response/side effects and need for dose escalation (in such instances monitoring serum drug levels or pharmacogenomic testing may be required).
- Some antidepressants (particularly first-generation agents) have a relatively narrow therapeutic range in which the agent is considered effective and safe, and research shows that increasing the dose of these medications does not always increase effectiveness but that it may assist some individuals (Ruhé et al., 2006). However, antidepressants, such as venlafaxine and TCAs (other than nortriptyline), have very broad dose ranges with up to a ten-fold increase in oral dosage, for example, venlafaxine

can be safely administered at effective doses from 37.5 to 375 mg (Debonnel et al., 2007). This is putatively related to genetic variability at P450 2D6 and/or 2C19 (Hicks et al., 2017). Clinical monitoring at high doses is especially important as side effects and therapy discontinuations usually increase with dosage.

Augmentation

- Lithium and second/third generation antipsychotics remain preferred options for augmentation in treatment-resistant depression (Bassett et al., 2019; Mulder et al., 2018; Strawbridge et al., 2019).
- Clinical observations encourage the use of liothyronine (T3) even though objective research studies remain negative (Lorentzen et al., 2020; Parmentier and Sienaert, 2018). Evidence for the use of modafanil and methylphenidate is emerging (Bassett et al., 2019) and stimulants may be useful for the management of ‘treatment-resistant depression’ (see section 9.3 for discussion of this term).
- Minocycline is also showing promise as an adjunctive medication (Husain et al., 2017), as are oestrogen supplements, which have a role as augmenting agents in some perimenopausal women (Maki et al., 2018).
- In addition, a combination of ‘wake’ (total sleep deprivation) and light therapies (facilitating sleep cycle with light exposure) have also shown promise in the management of poorly responding depression, especially when diurnal mood variation is a prominent feature of the illness (Kragh et al., 2018).

Switching

- Despite a limited evidence base to support this strategy, switching medication, and using an antidepressant from a different class, is a common strategy for managing partial or nonresponse (Boyce et al., 2020). This raises two questions: 1) first, is switching medication an effective strategy? And second, having decided to switch, does it matter which antidepressant is prescribed?
- With respect to the first question, a recent large prospective study suggests that switching to mirtazapine from sertraline is more beneficial than escalating the dose of sertraline (Kato et al., 2018). Furthermore, switching between escitalopram and nortriptyline (in either direction) may be beneficial if the initial medication is ineffective (Köhler-Forsberg et al., 2019). However, contrary to these findings, a systematic review of three randomised controlled studies that compared switching antidepressant treatment to continuation of the same antidepressant failed to show any significant overall advantage for switching (Bschor et al., 2018).
- Nevertheless, on balance and on the basis of clinical experience, in many cases of non-response, switching is a strategy worthy of consideration and it is a logical choice given there are few alternatives once a trial of a particular antidepressant has failed. As regards the second question – which antidepressant to prescribe next, RCTs have found that switching to an antidepressant from a different class, improves response and remission rates when switching for reasons of either non-response (Nakajima et al., 2011) or intolerability (Köhler-Forsberg et al., 2019). Switching within class is best reserved for when the first antidepressant has had to be ceased because of intolerable side effects. It is also indicated for patients with mild to moderate depression. Switching out of class (e.g. from an SSRI to an SNRI) especially to an antidepressant with greater efficacy is indicated when the patient has severe depression or melancholia.

Referenzen aus Leitlinien

Adli M, Baethge C, Heinz A, et al. (2005) Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium -dose treatment has failed? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255: 387–400.

- Bassett D, Parker G, Hamilton A, et al. (2019) Treatment-resistant depressive disorders: The when, how and what of augmentation therapy. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 53: 187–189.
- Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. (2018) QT prolongation, Torsades de Pointes, and psychotropic medications: A 5-year update. *Psychosomatics* 59: 105–122.
- Boyce P, Hopwood M, Morris G, et al. (2020) Switching antidepressants in the treatment of major depression: When, how and what to switch to? *Journal of Affective Disorders* 261: 160–163.
- Bschor T, Kern H, Henssler J, et al. (2018) Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: A systematic literature search and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 79: 16r10749.
- Cuijpers P (2017) Four decades of outcome research on psychotherapies for adult depression: An overview of a series of meta-analyses. *Canadian Psychology* 58: 7–19.
- Debonnel G, Saint-André É, Hébert C, et al. (2007) Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 10: 51–61.
- De Vries YA, Roest AM, Bos EH, et al. (2019) Predicting antidepressant response by monitoring early improvement of individual symptoms of depression: Individual patient data meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 214: 4–10
- Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, et al. (2019) Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: A systematic review and dose-response meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 6: 601–609.
- Henkel V, Seemüller F, Obermeier M, et al. (2009) Does early improvement triggered by antidepressants predict response/remission? Analysis of data from a naturalistic study on a large sample of inpatients with major depression. *Journal of Affective Disorders* 115: 439–449.
- Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. (2017) Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 102: 37–44.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. (2018) Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 51: 9–62.
- Husain MI, Chaudhry IB, Husain N, et al. (2017) Minocycline as an adjunct for treatment-resistant depressive symptoms: A pilot randomised placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology* 31: 1166–1175.
- Jakubovski E, Varigonda AL, Freemantle N, et al. (2015) Systematic review and meta-analysis: Dose-response relationship of selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry* 173: 174–183.
- Kato T, Furukawa TA, Mantani A, et al. (2018) Optimising first- and second- line treatment strategies for untreated major depressive disorder – The SUND study: A pragmatic, multi-centre, assessor-blinded randomised controlled trial. *BMC Medicine* 16: 103.
- Köhler-Forsberg O, Larsen ER, Buttenschøn HN, et al. (2019) Effect of antidepressant switching between nortriptyline and escitalopram after a failed first antidepressant treatment among patients with major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry* 215: 494–501.
- Kragh M, Larsen ER, Martiny K, et al. (2018) Predictors of response to combined wake and light therapy in treatment-resistant inpatients with depression. *Chronobiology International* 35: 1209–1220.
- Licht RW and Qvitzau S (2002) Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. *Psychopharmacology* 161: 143–151.
- Lorentzen R, Kjaer JN, Ostergaard SD, et al. (2020) Thyroid hormone treatment in the management of treatment-resistant unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 141: 316–326.
- Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. (2018) Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. *Menopause* 25: 1069–1085.
- Mulder R, Hamilton A, Irwin L, et al. (2018) Treating depression with adjunctive antipsychotics. *Bipolar Disorders* 20(Suppl. 2): 17–24.
- Nierenberg AA (2019) Bipolar II disorder is NOT a myth. *The Canadian Journal of Psychiatry* 64: 537–540.
- Nakajima S, Uchida H, Suzuki T, et al. (2011) Is switching antidepressants following early nonresponse more beneficial in acute-phase treatment of depression? A randomized open-label trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35: 1983–1989.
- Parmentier T and Sienaert P (2018) The use of triiodothyronine (T3) in the treatment of bipolar depression: A review of the literature. *Journal of Affective Disorders* 229: 410–414.
- Pybis J, Saxon D, Hill A, et al. (2017) The comparative effectiveness and efficiency of cognitive behaviour therapy and generic counselling in the treatment of depression: Evidence from the 2nd UK National Audit of psychological therapies. *BMC Psychiatry* 17: 215.
- Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, et al. (2006) Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: Systematic review. *The British Journal of Psychiatry* 189: 309–316.

Strawbridge R, Carter B, Marwood L, et al. (2019) Augmentation therapies for treatment-resistant depression: Systematic review and metaanalysis. The British Journal of Psychiatry 214: 42–51. Referenzen

McQuaid JR et al., 2019 [1].

American Psychological Association

Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline is intended to provide recommendations for the treatment of depressive disorders (including major depression, subsyndromal depression, and persistent depressive disorder) based on systematic reviews of the evidence. It addresses three developmental cohorts: children and adolescents, general adults, and older adults (ages 60 and over2).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu (guideline development panel consisted of health professionals from psychology, psychiatry, and primary care as well as community members);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft teilweise zu (evidence profiles and decision tables available; systematische Suche siehe unten);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (The final document will be reviewed within 5 years following adoption as policy. A decision to sunset, update, or revise the guideline will be made at that time.).

Recherche/Suchzeitraum:

- With the support of the RTI-UNC Evidence-Based Practice Center scientists, the older adult literature was reviewed based on the results of an umbrella review they conducted to determine existing systematic reviews in the literature RTI-UNC Evidence-Based Practice Center scientists developed evidence profiles for the panel compiling data from reviews by Wilkinson and Izmeth (2012) and Cuijpers, Karyotaki, Pot, et al. (2014a).
- For the general adult section, the panel used data from an existing systematic review by RTI-UNC Evidence-Based Practice Center scientists (Gartlehner et al., 2015). The panel supplemented this to fill in gaps of information with data from several others reviews that met quality criteria based on either an AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; an instrument used to evaluate systematic reviews and meta-analyses for quality; Shea et al., 2007) review (Cuijpers, Driessen, et al., 2012a; Cuijpers, Koole, et al., 2014b; Cuijpers et al., 2016; Driessen et al., 2015) or having followed IOM systematic review standards (ECRI Institute, 2015).
- The panel utilized systematic reviews/meta-analyses that were current within the past 5 years at the time the panel made its recommendation decisions that met IOM (2011b) development and AMSTAR quality standards.

Summary of Systematic Reviews and Meta-Analyses Used for Each Age Group

Age Group	Systematic Reviews and Meta-Analyses Used
Children and Adolescents	<ul style="list-style-type: none"> • “Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis” (Zhou et al., 2015) • “Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: A network meta-analysis” (Cipriani et al., 2016)
General Adult Population	<ul style="list-style-type: none"> • “Nonpharmacological versus pharmacological treatments for adult patients with major depressive disorder” (Gartlehner et al., 2015) • “Management of major depressive disorder, Evidence synthesis report, Clinical practice guideline” (ECRI Institute, 2015) • “The efficacy of non-directive supportive psychotherapy for adult depression: A meta-analysis” (Cuijpers, Driessen, et al., 2012a) • “Psychotherapy for subclinical depression: Meta-analysis” (Cuijpers, Koole, et al., 2014b) • “The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis update” (Driessen et al., 2015) • “Interpersonal Psychotherapy for Mental Health Problems: A Comprehensive Meta-Analysis” (Cuijpers et al., 2016)
Older Adults	<ul style="list-style-type: none"> • “Managing depression in older age: Psychological interventions” (Cuijpers Karyotaki, Pot, et al., 2014a) • “Continuation and maintenance treatments for depression in older people” (Wilkinson & Izmeth, 2012)

LoE

- GRADE
- Strength of evidence was rated as either insufficient/very low, low, moderate, or high based on the combined results of analyses of risk of bias, inconsistency, indirectness, and imprecision

GoR

- 1) The panel *recommended* treatments that were consistently superior to nonactive control conditions or for which there was evidence of equivalency or superiority to other treatments.
- 2) The panel *conditionally recommended* treatments that were consistently superior to nonactive control conditions but there were either:
 - a. Other active treatments that were superior to the treatment being conditionally recommended.
 - b. Insufficient evidence that the treatment was equivalent to other effective treatments.
 - c. Greater harms/burdens than with other treatments.
- 3) The panel *did not recommend* treatments or *recommended against* treatments if there was insufficient evidence of efficacy or if the harms were considered to outweigh any benefits.

Recommendations for the General Adult Population

PARTIAL or NONRESPONDERS to INITIAL ANTIDEPRESSANT TREATMENT		
<p>For adult patients with depression who have either not responded or only partially responded to initial antidepressant medication treatment the panel recommends the following options:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Switch from antidepressant medication alone to cognitive therapy alone or, 2) Switch from antidepressant medication alone to another antidepressant medication 	<p>Recommendation for use</p>	<p>Based on the literature reviewed that met the IOM or AMSTAR requirements, the panel equally recommends the listed interventions, there is evidence demonstrating no difference in effect.</p>
<p>For adult patients with depression who have either not responded or only partially responded to initial antidepressant medication treatment the panel suggests that clinicians offer one of the following psychotherapies/interventions and select between treatments as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Add psychotherapy (interpersonal psychotherapy, cognitive-behavioral therapy, or psychodynamic therapy)²⁵ to the antidepressant medication treatment 2) Augment with another antidepressant medication 	<p>Conditional recommendation for use</p>	<p>Based on the literature reviewed that met the IOM or AMSTAR requirements, the panel suggests adding one of the psychotherapies listed or augmenting with another antidepressant medication the treatment of adult patients who have not responded or only partially responded to initial antidepressant medication treatment. However, the panel does not suggest adding CBASP (cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy) or brief supportive therapy to antidepressant medication treatment.</p>
<p>For adult patients with major depressive disorder who have either not responded or only partially responded to initial adequate second-generation antidepressant treatment attempt there is insufficient evidence to determine differences in treatment effect for the following:</p>	<p>Insufficient evidence for a recommendation</p>	<p>Based on the literature reviewed that met the IOM or AMSTAR requirements the evidence was insufficient to be able to recommend for or against adding guided cognitive-behavioral therapy self-</p>

²⁵ The general group of psychotherapies included in the review (ECRI Institute, 2015) were interpersonal psychotherapy, cognitive-behavioral therapy, and CBASP (cognitive behavioral analysis system of psychotherapy). However, based on additional information, CBASP is not recommended due to the increased burden with limited evidence of additional benefit.

<ul style="list-style-type: none"> • Switching to another second-generation antidepressant²⁶ • Switching to a nonpharmacologic (i.e., cognitive therapy) monotherapy • Augmenting with guided cognitive-behavioral therapy self-help 		<p>help to antidepressant medication treatment or switching or augmenting among other second-generation antidepressants or nonpharmacologic (i.e., cognitive therapy) modalities.</p>
--	--	---

²⁶ Switches included various medications such as bupropion, sertraline, venlafaxine, etc. Please see Table E22, pages E35–E37 of Gartlehner et al. (2015) for specific switch details.

Referenzen aus Leitlinien

Gartlehner, G., Gaynes, B. N., Amick, H. R., Asher, G., Morgan, L. C., Coker-Schwimmer, E.,...Lohr, K. N. (2015). Nonpharmacological versus pharmacological treatments for adult patients with major depressive disorder (RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center Contract No. 290-2012-00008-I). Retrieved from Agency for Healthcare Research and Quality website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26764438>

ECRI Institute. (2015). Management of major depressive disorder: Evidence synthesis report—clinical practice guideline. Falls Church, VA: The Lewin Group.

Cuijpers, P., Driessen, E., Hollon, S. D., van Oppen, P., Barth, J., & Andersson, G. (2012a). The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 32(4), 280–291.

Cuijpers, P., Koole, S. L., van Dijke, A., Roca, M., Li, J., & Reynolds, C. F., III. (2014b). Psychotherapy for subclinical depression: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 205(4), 268–274.

Driessen, E., Hegelmaier, L. M., Abbass, A. A., Barber, J. P., Dekker, J. J., Van, H. L., . . . Cuijpers, P. (2015). The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis update. *Clinical Psychology Review*, 42, 1–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2015.07.004>

Cuijpers, P., Donker, T., Weissman, M. M., Ravits, P., & Cristea, I. A. (2016). Interpersonal psychotherapy for mental health problems: A comprehensive meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 173(7), 680–687.

Cuijpers, P., Karyotaki, E., Pot, A. M., Park, M., & Reynolds, C. F., III. (2014a). Managing depression in older age: Psychological interventions. *Maturitas*, 79(2), 160–169.

Wilkinson, P., & Izmeth, Z. (2012). Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 14(11), 1–47. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006727.pub2>

National Institute for Health & Care Excellence, 2022 [12].

Depression in adults: treatment and management (NG222)

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers identifying, treating and managing depression in people aged 18 and over. It recommends treatments for first episodes of depression, further-line treatments, and provides advice on preventing relapse and managing chronic depression, psychotic depression and depression with a coexisting diagnosis of personality disorder.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Update-Recherche für aktuelle Leitlinie:
 - In accordance with the review protocol, data from non-English language or unpublished studies was included where it could be extracted from the previous 2009 NICE Depression guideline or from a systematic review, and data was extracted from

the following systematic reviews: Cipriani 2018; Geddes 1999; Krogh 2017; Smith 2018.

- Embase, Emcare, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily, PsycINFO, COCHRANE; update search April 2021

LoE

The quality of the evidence was based on the quality assessment components (study design, limitations to study quality, consistency, directness and any other considerations) and graded using the following definitions:

- High = further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of the effect
- Moderate = further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate
- Low = further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate
- Very low = any estimate of effect is very uncertain.

GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- NICE verzichtet auf die Auszeichnung der Stärke der Empfehlung, sondern realisiert das über die Formulierung:
 - In recommendations on activities or interventions that should (or should not) be offered, use directive language such as '**offer**' (or '**do not offer**'), '**advise**', or '**ask about**'. In keeping with the principles of shared decision-making, people may choose whether or not to accept what they are offered or advised.
 - If there is a closer balance between benefits and harms (activities or interventions that could be used), use '**consider**'.
 - If there is a legal duty to apply a recommendation, or the consequences of not following a recommendation are extremely serious, the recommendation should use '**must**' or '**must not**' and be worded in the passive voice.
- Die Empfehlungen basieren auf „Evidence Reviews“, die hier nicht abgebildet sind:
 - The main method used to synthesise evidence on pharmacological, psychological, psychosocial, physical and combined interventions included in this review was network meta-analysis (NMA).

Empfehlungen

1.9 Further-line treatment

Hintergrundinformation

Anmerkung: Der folgende Text ist dem „Evidence Review D“ [12] [12] [12] [12] [13] [13] [13] [13] [13] der Leitlinie entnommen, welcher die Evidenzbasis für die Empfehlungen dieser Therapielinie enthält:

This review was concerned with further-line treatment for those with depression, and included people with coexisting personality disorders, psychotic depression, and chronic depression. **The committee recognised that these were overlapping populations in the context of further-line treatment**, and agreed that a broader evidence base would more accurately reflect the complexities that may be associated with non-response to initial treatment.

Further-line treatments for depression may be required when people with depression have not responded to first-line treatments or are unable to tolerate them, and an alternative treatment is required, or in cases where people have not responded to multiple treatments.

Failure or intolerance of first-line treatment

First-line treatments for depression do not lead to remission in approximately two-thirds of people and therefore the choice of further-line treatment is a common clinical dilemma for patients and professionals. In addition, there will be people who cannot tolerate the original choice of first-line treatment, and these people will also require selection of an appropriate second-line option.

Further-line treatment strategies can include switching to a different medication or psychological therapy, switching from medication to a psychological therapy, or vice versa, using dose escalation, or using combinations of treatments. In addition, choice of second-line therapy may be informed by personal preference, although patient characteristics including previous history of treatment response, type of depressive syndrome and comorbidities can be helpful in guiding the choice.

For the people who remain depressed despite second-line treatment, the terms 'treatment resistance' or 'treatment resistant depression' (TRD) are often used.

Treatment resistant depression

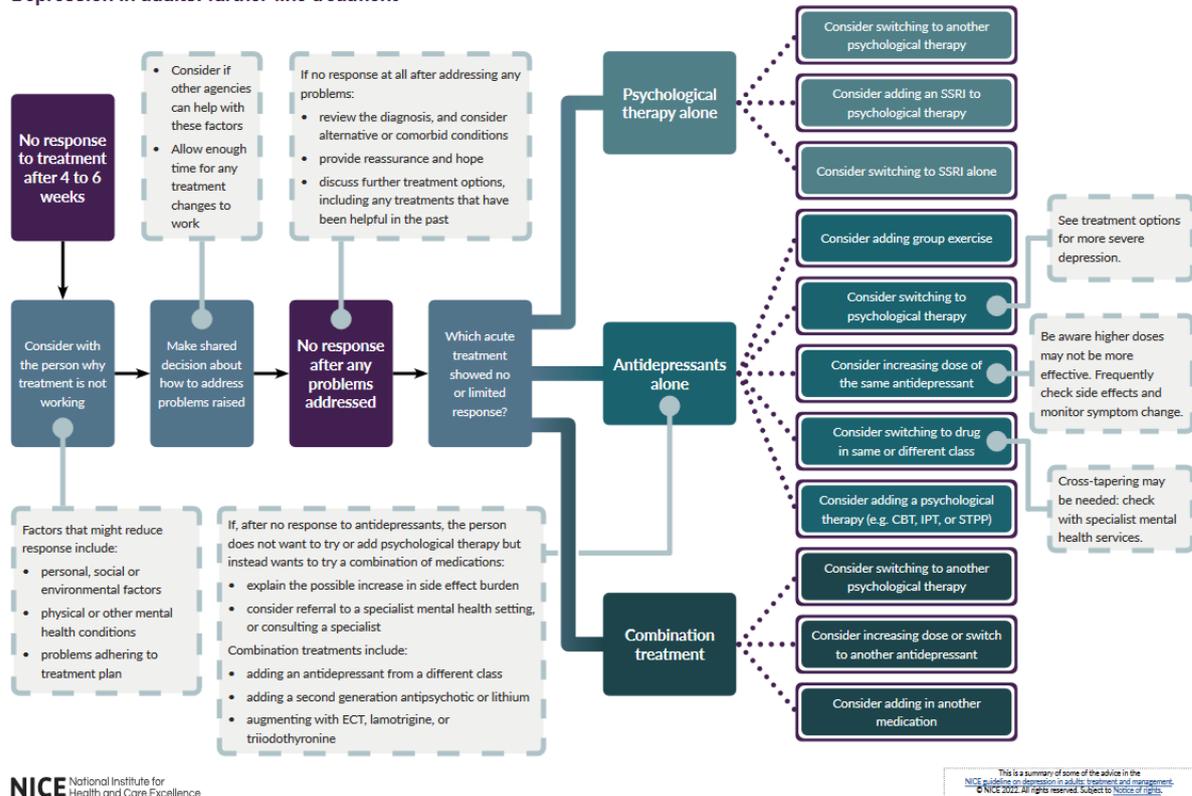
Treatment resistant depression (TRD) is usually defined as a failure to respond to 2 adequate courses of antidepressants within a specified episode of depression. There does not appear to be a similarly accepted definition of failure to 2 adequate courses of psychological therapy.

1.9.1 If a person's depression has not responded at all after 4 weeks of antidepressant medication at a recognised therapeutic dose, or after 4 to 6 weeks for psychological therapy or combined medication and psychological therapy, discuss with them:

- whether there are any personal, social or environmental factors or physical or other mental health conditions that might explain why the treatment is not working
- whether they have had problems adhering to the treatment plan (for example, stopping or reducing medication because of side effects, or missing sessions with their therapist).
- If any of these are the case, make a shared decision with the person about the best way to try and address any problems raised, including how other agencies may be able to help with these factors. See the **visual summary on further-line treatment**.

Visual Summary on further-line treatment:

Depression in adults: further-line treatment



1.9.2 If a person's depression has not responded to treatment after addressing any problems raised (see recommendation 1.9.1), and allowing an adequate time for treatment changes to work, review the diagnosis and consider the possibility of alternative or comorbid conditions that may limit response to depression treatments. [2022]

1.9.3 Reassure the person that although treatment has not worked, other treatments can be tried, and may be effective. [2022]

1.9.4 If a person's depression has had no or a limited response to treatment with psychological therapy alone, and no obvious cause can be found and resolved, discuss further treatment options with the person (including what other treatments they have found helpful in the past) and make a shared decision on how to proceed based on their clinical need and preferences. Options include:

- switching to an alternative psychological treatment
- adding an SSRI to the psychological therapy
- switching to an SSRI alone. [2022]

1.9.5 If a person's depression has had no or a limited response to treatment with antidepressant medication alone, and no obvious cause can be found and resolved, discuss further treatment options with the person and make a shared decision on how to proceed based on their clinical need and preferences. Options include:

- adding a group exercise intervention

- switching to a psychological therapy (see the suggested treatment options for more severe depression [siehe Original-LL; vorliegend nicht dargestellt])
- continuing antidepressant therapy by either increasing the dose or changing the drug. For example, by:
 - increasing the dose of the current medication (within the licensed dose range) if the medication is well tolerated; be aware that higher doses of antidepressants may not be more effective and can increase the frequency and severity of side effects; ensure follow-up and frequent monitoring of symptoms and side effects after dose increases
 - switching to another medication in the same class (for example, another SSRI)
 - switching to a medication of a different class (for example, an SSRI, SNRI, or in secondary care a TCA or MAOI); take into account that:
 - switching medication may mean cross-tapering is needed; see the NICE clinical knowledge summary on switching antidepressants
 - switching to or from an MAOI, or from one MAOI to another, will need to take place in, or with advice from, secondary care
 - TCAs are dangerous in overdose, although lofepramine has the best safety profile
- changing to a combination of psychological therapy (for example, CBT, interpersonal psychotherapy [IPT] or STPP) and medication.
Consider whether some of these decisions and treatments need other services to be involved (for example, specialist mental health services for advice on switching antidepressants).

1.9.6 If a person's depression has had no or a limited response to treatment with a combination of antidepressant medication and psychological therapy, discuss further treatment options with the person and make a shared decision on how to proceed based on their clinical need and preferences. Options include:

- switching to another psychological therapy
- increasing the dose or switching to another antidepressant (see recommendation 1.9.5)
- adding in another medication (see recommendation 1.9.9).

1.9.7 Only consider vortioxetine when there has been no or limited response to at least 2 previous antidepressants. See the NICE technology appraisal guidance on the use of vortioxetine. [2022]

1.9.8 If a person whose depression has had no response or a limited response to antidepressant medication does not want to try a psychological therapy, and instead wants to try a combination of medications, explain the possible increase in their side-effect burden. [2022]

1.9.9 If a person with depression wants to try a combination treatment and is willing to accept the possibility of an increased side-effect burden (see recommendation 1.9.8), consider referral to a specialist mental health setting or consulting a specialist. Treatment options include:

- adding an additional antidepressant medication from a different class (for example, adding mirtazapine or trazodone to an SSRI)
- combining an antidepressant medication with a second-generation antipsychotic (for example, aripiprazole, olanzapine, quetiapine or risperidone) or lithium

- augmenting antidepressants with electroconvulsive therapy (see the recommendations on electroconvulsive therapy for depression), lamotrigine, or triiodothyronine (liothyronine).

Be aware that some combinations of classes of antidepressants are potentially dangerous and should be avoided (for example, a SSRI, SNRI or TCA with a MAOI), and that when using an antipsychotic the effects of this on depression, including loss of interest and motivation, should be carefully reviewed.

In June 2022, this was an off-label use for some antipsychotics, lamotrigine, and triiodothyronine (liothyronine). See NICE's information on prescribing medicines.

Department of Veterans Affairs, 2022 [7].

VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder, Version 4.0

Zielsetzung/Fragestellung

- Offer best practice advice on the care of adults who have a diagnosis of MDD
- Recommend optimal assessment and diagnosis for MDD
- Recommend best practices for treatment interventions (pharmacotherapy, psychotherapies, and somatic therapies) in patients with MDD
- Address indications for consultation and referral to specialty care

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu (psychiatry, psychology, nursing, pharmacy, social work, family medicine, internal medicine, emergency medicine, and mental and behavioral healthcare);
- Patientenperspektive mittels Fokusgruppen einbezogen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu (peer review process und Treffen der Arbeitsgruppe beschrieben, externes Begutachtungsverfahren durchgeführt);
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- Update im Januar 2021, Recherche in Medline, PsycInfo, AHRQ, VA Evidence Synthesis Programme und Embase
- Literatursuche dokumentiert

LoE

- Nach GRADE: The evidence review used for the development of recommendations for MDD [...] assessed the confidence in the quality of the evidence base and assigned a rate of “High,” “Moderate,” “Low,” or “Very Low.”

GoR

Recommendation Strength and Direction	General Corresponding Text
Strong for	We recommend ...
Weak for	We suggest ...
Neither for nor against	There is insufficient evidence to recommend for or against ...
Weak against	We suggest against ...
Strong against	We recommend against ...

Recommendations

Anmerkung FBMed: Im Folgenden sind nur die Empfehlungen für TRD dargetellt.

Recommendation 15 (GoR: Weak For)

15. We suggest offering a combination of pharmacotherapy and evidence-based psychotherapy for the treatment of patients with MDD characterized as:

- Severe (e.g., PHQ-9 >20)
- Persistent major depressive disorder (duration greater than two years)
- Recurrent (with two or more episodes)

Referenzen aus Leitlinien

117. Li JM, Zhang Y, Su WJ, Liu LL, Gong H, Peng W, et al. Cognitive behavioral therapy for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2018;268:243-50.

118. Nakao S, Nakagawa A, Oguchi Y, Mitsuda D, Kato N, Nakagawa Y, et al. Web-based cognitive behavioral therapy blended with face-to-face sessions for major depression: randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2018;20(9):e10743.

119. Steer RA, Clark DA, Beck AT, Ranieri WF. Common and specific dimensions of self-reported anxiety and depression: the BDI-II versus the BDI-IA. *Behaviour research and therapy.* 1999;37(2):183-90. Epub 1999/02/17. doi: 10.1016/s0005-7967(98)00087-4.

120. Karp JF, Gao X, Wahed AS, Morse JQ, Rollman BL, Weiner DK, et al. Effect of problem-solving therapy versus supportive management in older adults with low back pain and depression while on antidepressant pharmacotherapy. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2018;26(7):765-77.

121. Driessen E, Dekker JJM, Peen J, Van HL, Maina G, Rosso G, et al. The efficacy of adding short-term psychodynamic psychotherapy to antidepressants in the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Psychol Rev.* 2020;80:101886.

Recommendation 16 (GoR: Weak For)

16. For patients with MDD who have demonstrated partial or no response to an adequate trial of initial pharmacotherapy, we suggest (not rank ordered):

- Switching to another antidepressant (including TCAs, MAOIs, or those in Recommendation 12)
- Switching to psychotherapy
- Augmenting with a psychotherapy
- Augmenting with a second-generation antipsychotic

Referenzen aus Leitlinien

124. 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. *The Journal of clinical psychiatry.* 2018; 79(1).

125. Tadic A, Wachtlin D, Berger M, Braus DF, van Calker D, Dahmen N, et al. Randomized controlled study of early medication change for non-improvers to antidepressant therapy in major depression--The EMC trial. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2016;26(4):705-16.

126. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12:CD010557.

127. Xiao L, Zhu X, Gillespie A, Feng Y, Zhou J, Chen X, et al. Effectiveness of mirtazapine as add-on to paroxetine v. paroxetine or mirtazapine monotherapy in patients with major depressive disorder with early

non-response to paroxetine: a two-phase, multicentre, randomized, double-blind clinical trial. *Psychol Med.* 2021;51(7):1166-74.

128. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD008121. Epub 2010/12/15. doi: 10.1002/14651858.CD008121.pub2.

129. Santaguida PL, MacQueen G, Keshavarz H, Levine M, Beyene J, Raina P. Treatment for depression after unsatisfactory response to SSRIs. Rockville MD; 2012.

130. Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020;23(7):440-5.

131. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry.* 2018;17(3):330-40. Epub 2018/09/08. doi: 10.1002/wps.20579.

Medications with Insufficient Evidence to Support For or Against:

Bupropion, Buspirone, Lithium, Liothyronine

Recommendation 17 (GoR: Weak For)

17. For patients who have demonstrated partial or no response to two or more adequate pharmacologic treatment trials, we suggest offering repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment.

Referenzen aus Leitlinien

142. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry.* 2014;75(5):477-89; quiz 89. Epub 2014/06/13. doi: 10.4088/JCP.13r08815.

143. Liu H, Au-Yeung SS. Reliability of transcranial magnetic stimulation induced corticomotor excitability measurements for a hand muscle in healthy and chronic stroke subjects. *J Neurol Sci.* 2014;341(1-2):105-9. Epub 2014/05/06. doi: 10.1016/j.jns.2014.04.012.

144. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry.* 2008;53(9):621-31. Epub 2008/09/20.

145. Chen JJ, Liu Z, Zhu D, Li Q, Zhang H, Huang H, et al. Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res.* 2014;219(1):51-7. Epub 2014/06/04. doi: 10.1016/j.psychres.2014.05.010.

146. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA psychiatry.* 2017;74(2):143-52. Epub 2016/12/29. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3644.

147. Yesavage JA, Fairchild JK, Mi Z, Biswas K, Davis-Karim A, Phibbs CS, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment-resistant major depression in US Veterans: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry.* 2018;75(9):884-93.

148. Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;51:181-9. Epub 2014/02/22. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.02.004.

149. Gaynes BN, Lux LJ, Lloyd SW, Hansen RA, Gartlehner G, Keener P, et al. Nonpharmacologic interventions for treatment-resistant depression in adults. Rockville MD 2011 Sep.

Recommendation 19 (GoR: Weak for)

19. For patients with MDD who have not responded to several adequate pharmacologic trials, we suggest ketamine or esketamine as an option for augmentation.

Referenzen aus Leitlinien

152. Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, et al. Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: a meta analysis. *The Journal of clinical psychiatry.* 2020;81(4).

153. Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM, Pilc A, Lason W, Brzostek T. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacological reports : PR.* 2020;72(3):543-62.

154. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lancon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231(18):3663-76. doi: 10.1007/s00213-014-3664-5.
155. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *The American journal of psychiatry*. 2018;175(4):327-35. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17060647.
156. Fan W, Yang H, Sun Y, Zhang J, Li G, Zheng Y, et al. Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: a randomized controlled clinical trial. *Oncotarget*. 2017;8(2):2356-60. doi: 10.18632/oncotarget.13743.

Recommendation 20 (GoR: Strong For)

20. We recommend offering electroconvulsive therapy (ECT) with or without psychotherapy for patients with severe MDD and any of the following conditions:

- Catatonia
- Psychotic depression
- Severe suicidality
- A history of a good response to ECT
- Need for rapid, definitive treatment response on either medical or psychiatric grounds
- The risks associated with other treatments are greater than the risks of ECT for this specific patient (i.e., co-occurring medical conditions make ECT the safest MDD treatment alternative)
- A history of a poor response or intolerable side effects to multiple antidepressants

Referenzen aus Leitlinien

160. Group UER. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9360):799-808. Epub 2003/03/19. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12705-5.
161. Coshal S, Jones K, Coverdale J, Livingston R. An overview of reviews on the safety of electroconvulsive therapy administered during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2019;25(1):2-6. Epub 2019/01/12. doi: 10.1097/PRA.0000000000000359.
162. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Archives of general psychiatry*. 2006;63(12):1337-44. Epub 2006/12/06. doi: 10.1001/archpsyc.63.12.1337.
163. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(5):713-28. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00271-8.
164. van den Broek WW, Birkenhäger TK, Mulder PG, Bruijn JA, Moleman P. Imipramine is effective in preventing relapse in electroconvulsive therapy-responsive depressed inpatients with prior pharmacotherapy treatment failure: a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(2):263-8. Epub 2006/03/29. doi: 10.4088/jcp.v67n0213.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2023) am 06.02.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Depressive Disorder"]
2	((depression* OR depressive* OR antidepress*):ti
3	[mh Anhedonia]
4	Anhedonia:ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Apr 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.02.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Depressive Disorder/therapy[mh]
2	depression*[ti] OR depressive*[ti] OR antidepress*[ti]
3	resistan*[tiab] OR refractor*[tiab] OR major depressi*[tiab] OR unipolar[tiab]
4	#2 AND #3
5	affective disorder*[ti] OR mood disorder*[ti] OR dysthymi*[ti]
6	#4 OR #5
7	((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#6 AND #7
9	major depressi*[tiab] OR unipolar depressi*[tiab] OR unipolar disorder*[tiab]
10	(#9 AND #7) NOT medline[sb]
11	#1 OR #8 OR #10
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal

#	Suchfrage
	club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
13	((#12) AND ("2018/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.02.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Depressive Disorder[mh]
2	depression*[ti] OR depressive*[ti] OR antidepress*[ti]
3	affective disorder*[ti] OR mood disorder*[ti] OR dysthymi*[ti]
4	#1 OR #2 OR #3

#	Suchfrage
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(#5) AND ("2018/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.02.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **American Psychological Association (APA).** APA clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts [online]. Washington DC (USA): APA; 2019. [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>.
2. **Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Unipolare Depression; Langfassung, Version 3.1 [online]. AWMF-Register-Nr. nvl-005. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2022. [Zugriff: 07.02.2023]. (Nationale VersorgungsLeitlinie). URL: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/pdf/depression-vers3-1-lang.pdf>.
3. **Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.** Unipolare Depression; Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Register-Nr. nvl-005. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2022. [Zugriff: 07.02.2023]. (Nationale VersorgungsLeitlinie). URL: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/leitlinienreport/depression-vers3-0-llr.pdf>.
4. **Cantù F, Ciappolino V, Enrico P, Moltrasio C, Delvecchio G, Brambilla P.** Augmentation with atypical antipsychotics for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2021;280(A):45-53.
5. **Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N.** Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(12):Cd010557. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010557.pub2>.
6. **Dean RL, Hurducas C, Hawton K, Spyridi S, Cowen PJ, Hollingsworth S, et al.** Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(9):Cd011612. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011612.pub3>.
7. **Department of Veterans Affairs (VA), Department of Defense (DoD).** VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder, Version 4.0 [online]. Washington DC (USA): VA/DoD; 2022. [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFinal508.pdf>.
8. **Dold M, Bartova L, Kasper S.** Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23(7):440-445.
9. **Jawad MY, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaber S, Lui LMW, Gillissie ES, et al.** The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive

- disorder: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2022;21(6):841-852.
10. **Liu P, Zhang SS, Liang Y, Gao ZJ, Gao W, Dong BH.** Efficacy and safety of esketamine combined with antidepressants for treatment-resistant depression: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2022;18:2855-2865.
 11. **Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al.** The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55(1):7-117.
 12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Depression in adults: recognition and management [online]. London (GBR): NICE; 2022. [Zugriff: 07.02.2023]. (Clinical guideline; Band NG222). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/resources/depression-in-adults-treatment-and-management-pdf-66143832307909>.
 13. **Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrrough JW, Mathew SJ, et al.** Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2020;81(4):19r12889.
 14. **Wang SM, Kim NY, Na HR, Lim HK, Woo YS, Pae CU, et al.** Rapid onset of intranasal esketamine in patients with treatment resistant depression and major depression with suicide ideation: a meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021;19(2):341-354.
 15. **Zakhour S, Nardi AE, Levitan M, Appolinario JC.** Cognitive-behavioral therapy for treatment-resistant depression in adults and adolescents: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* 2020;42(1):92-101.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfasser
DGPPN DGMP
Indikation
... wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Einführend ist festzuhalten, dass die Indikation „Therapieresistente Depression“ (im Folgenden „TRD“) unscharf definiert ist; international existieren viele unterschiedliche Auffassungen und Definitionen. Eine ICD-10-Definition bzw. -Diagnose existiert nicht. Zunehmend wird hier auch der Terminus „schwer zu behandelnde Depression“ (<i>difficult-to-treat depression</i>, DTD) verwendet.</p> <p>Aus der o.g. Indikation ist nicht eindeutig ableitbar, welche Patientengruppe mit TRD genau gemeint ist. In der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) „Unipolare Depression“ werden die Maßnahmen bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Monotherapie im Detail dokumentiert (NVL „Unipolare Depression“, 2022; Kapitel 7, S. 127ff); dies ist nicht mit TRD gleichzusetzen, sondern setzt bereits eine Stufe früher an, da üblicherweise unter TRD das Versagen von zwei antidepressiven Strategien verstanden wird. Im Verständnis der NVL wird eine TRD definiert als „ein Nichtansprechen auf eine initiale Therapie sowie ≥ 1 weitere Behandlungsstrategie“ (S. 129).</p> <p>In der NVL Unipolare Depression sind die Maßnahmen bei Nichtansprechen auf eine antidepressive Monotherapie und TRD im engeren Sinne zusammengefasst im Kapitel 7, „Maßnahmen bei Nichtansprechen und Therapieresistenz“. Im Folgenden wird komprimiert bereits auf die Stufe der Therapieresistenz abgehoben, und nur wo notwendig auf die erste Stufe (Nichtansprechen auf antidepressive Monotherapie rekuriert). Gemäß NVL soll bei Nichtansprechen gemäß eines Therapie-Algorithmus (S. 130) vorgegangen werden.</p> <p><i>Diagnostik:</i> Zum Ausschluss von fehlender Therapieradhärenz, einer zu niedrigen Dosis oder eines zu niedrigen Plasma- oder Serumspiegels der eingesetzten antidepressiven Medikation wird eine Bestimmung des Blutspiegels des eingesetzten Antidepressivums (sog. Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) empfohlen und bei zu niedrigem Spiegel konsequenterweise dann Ursachensuche und (damit einhergehend) eine mögliche Dosisoptimierung mit Erreichen des empfohlenen Spiegels. Auch soll geprüft werden, ob somatische oder psychische Komorbiditäten bestehen und ob die Diagnose einer unipolaren Depression korrekt ist.</p> <p><i>Psychotherapie:</i> Aufgrund der bewerteten Evidenz (moderat) besteht eine starke Empfehlung („soll“, Empfehlung 7-5), dass bei Nichtansprechen eine „angemessene Psychotherapie“ zusätzlich zur Pharmakotherapie angeboten werden soll. Dies gilt selbstverständlich nur für Patienten, die bislang keine</p>

Psychotherapie erhalten haben (implizite Folgerung aus der Eingrenzung auf „antidepressive Monotherapie“).

Medikamentöse Therapie: Die folgenden medikamentösen Optionen werden als gleichwertig angesehen:

Augmentation: Die bestehende Medikation wird mit einem weiteren Pharmakon, das selbst kein Antidepressivum ist, kombiniert. Als Augmentationsstrategien werden die Hinzugabe von **Lithium** (Empfehlungsgrad „sollte“; zugelassen; Empfehlung 7-7) oder der Antipsychotika **Quetiapin**, Aripiprazol, Olanzapin oder Risperidon (Empfehlungsgrad „sollte“, Empfehlung 7-6) empfohlen. Bei der Gruppe der Antipsychotika ist zu berücksichtigen, dass hier lediglich Quetiapin als Augmentation einer antidepressiven Pharmakotherapie zugelassen ist, bei Augmentation mit einer der anderen Substanzen handelt es sich um eine Off-Label-Behandlung.

Kombination: Hier wird zur bestehenden Medikation ein weiteres Antidepressivum hinzugegeben. Evidenz für eine Wirksamkeit liegt hier für eine Kombination von Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon einerseits und einem TZA oder einem SSRI oder SNRI andererseits vor (Empfehlungsgrad „sollte“, Empfehlung 7-11).

In der NVL werden die o.g. Strategien als gleichwertig angesehen. Head-to-head-RCT liegen nur wenige vor. In einer selektiv ausgewählten Studie von Bauer et al. (2013) [1] wurde bei Patienten, die auf mindestens ein Antidepressivum unzureichend angesprochen haben, Lithium-Augmentation head-to-head mit Quetiapin-Augmentation verglichen. Hier zeigte sich in mehreren Endpunkten ein numerischer Vorteil der Quetiapin-Augmentation.

Mit geringerer Empfehlungsstärke („Kann“-Empfehlung 7-12) wird der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum („**Switching**“) empfohlen, und dies auch nur im Szenario TRD, falls im Behandlungsschritt bei Nichtansprechen auf die antidepressive Monotherapie diese Strategie noch nicht zum Einsatz kam.

Ebenfalls mit einer „Kann“-Empfehlung versehen ist die Anwendung von intranasalem Esketamin im (teil-)stationären Setting bei Nichtansprechen auf **mehrere** (die Zahl ist nicht weiter definiert) adäquate Behandlungsversuche. Der Zulassungsstatus von intranasalem Esketamin hat sich zwischenzeitlich dahingehend verändert, als dass es in der Indikation TRD auch im ambulanten Setting verabreicht werden kann, so dass sich diese Empfehlung ggf. ändern wird.

Neurostimulatorische Methoden:

Als **neurostimulatorische** Therapiemaßnahme empfiehlt („soll“, Empfehlung 7-28) die NVL bei therapieresistenten depressiven Episoden, insbesondere in höherem Lebensalter oder bei psychotischen Episoden, die Elektrokonvulsive Therapie (EKT). Der Grad der Therapieresistenz ist hier nicht spezifisch angegeben, aus dem Wording des Hintergrundtextes handelt es sich eher nicht um die zweite Therapielinie nach Nichtansprechen auf die initiale Monotherapie (S. 150). In der **klinischen Versorgungspraxis** werden zunächst in aller Regel medikamentöse Behandlungsstrategien ausgeschöpft. Die EKT kommt regelhaft erst dann zum Einsatz, wenn auch diese nicht erfolgreich waren. Das liegt an dem mit ihrer Anwendung verbundenen höheren Aufwand, der nicht ubiquitären Verfügbarkeit und weiterhin möglicherweise einer (historisch) kritischen Einstellung gegenüber diesem Behandlungsverfahren.

Als andere neurostimulatorische Maßnahme empfiehlt die NVL mit dem Empfehlungsgrad „sollte“ die Durchführung einer repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) erhöht werden, insofern als dass bei TRD rTMS angeboten werden sollte (Empfehlung 7-29). Die Auswahl der rTMS-Methode soll (Empfehlung 7-30) hierbei durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen. Der Anwendung von rTMS in der Breite sind daher Grenzen gesetzt, auch ist die Methode nicht in der Fläche verfügbar.

Abgeleitet aus den NVL-Empfehlungen stellt sich die Situation daher wie folgt dar: bei Vorliegen einer therapieresistenten Depression, also ein Nichtansprechen auf eine initiale Therapie sowie ≥ 1 weitere Behandlungsstrategie, erfolgt eine Evaluation der Ursachen und TDM; ist der Plasmaspiegel nicht im Referenzbereich, erfolgt eine Dosisanpassung des eingesetzten Antidepressivums. Zusätzlich soll Psychotherapie angeboten werden, so noch nicht durchgeführt. Besteht das Nichtansprechen fort, werden die folgenden Maßnahmen gleichwertig genannt: Augmentation mit Lithium, Augmentation mit einem Antipsychotikum (Quetiapin, Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol; hiervon ist lediglich Quetiapin in dieser Indikation zugelassen), Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (Möglichkeiten s. oben) und, mit schwächerer Evidenz, Wechsel des Antidepressivums. Ebenfalls empfohlen werden EKT und rTMS, die beide allerdings nicht in der Fläche verfügbar sind und nicht den *Standard of Care* darstellen; auch ist die EKT eher höheren Graden der Therapieresistenz vorbehalten.

Die zugelassene ZVT für eine TRD unter dem Aspekt Leitlinien-Empfehlungen, und der klinischen Praxis sowie unter Verfügbarkeitsaspekten ist daher eine Kombinationsbehandlung mit Psychotherapie (falls noch nicht durchgeführt), eine Augmentation mit Quetiapin, *oder* Lithium, *oder* eine spezifische Kombinationstherapie von Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon einerseits und einem TZA oder einem SSRI oder SNRI andererseits. Die Empfehlungsstärke und Evidenz für diese drei letzteren medikamentösen Strategien ist in etwa gleich hoch einzuschätzen, mit einem leichten Vorteil für Quetiapin aufgrund der o.g. Studie von Bauer et al.; die Augmentation mit Lithium dürfte in der Realität am seltensten eingesetzt werden und ist im Rahmen von RCT am problematischsten, da sie gerade in der Eindosierungsphase aufgrund der geringen therapeutischen Breite engmaschige Blutspiegelkontrollen erfordert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Es gibt **keine** Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression, die in der klinischen Praxis regelhaft berücksichtigt werden. Primär stellt sich die Frage nach der Verfügbarkeit einer psychotherapeutischen Behandlung und der Patientenpräferenz hinsichtlich dieser Kombination bzw. der Augmentationsstrategien. Klinische Charakteristika oder Biomarker, die ein differenzielles Therapieansprechen präzisieren, sind nicht bekannt. Bei der Auswahl einer Therapie werden allerdings Aspekte berücksichtigt, die jede Auswahl einer Pharmakotherapie beeinflussen. Dazu zählt zum Beispiel ein früheres Ansprechen auf eine Therapie. Auch das Nebenwirkungsprofil einer Substanz oder Kontraindikationen beeinflussen die Auswahl der Therapie. Bei einem Patienten, der bereits übergewichtig ist, wird man mit der Augmentation mit Quetiapin wegen dessen metabolischer Nebenwirkungen zurückhaltend sein, und ein Patient, bei dem eine Einschränkung der Nierenfunktion aufweist, kommt für eine Behandlung mit Lithium eher weniger in Frage. Bei älteren Patienten und bei Vorliegen von psychotischen Symptomen empfiehlt die NVL besonders den Einsatz der EKT (Empfehlung 7-28). Eine kürzlich publizierte Studie zu TRD bei geriatrischen Patienten (>60 Jahre), die head-to-head Augmentation mit Aripiprazol, Kombination mit Bupropion, als auch Wechsel zu Bupropion untersuchte, zeigte eine Überlegenheit der Aripiprazol-Augmentation [2]).

Verfügbarkeitsaspekte spielen insbesondere für EKT und rTMS in der Versorgung eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Referenzliste:

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare

Depression – Langfassung, Version 3.1. 2022. DOI: 10.6101/AZQ/000496. www.leitlinien.de/depression.

[1] Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013;151(1):209-219. doi:10.1016/j.jad.2013.05.079

[2] Lenze EJ, Mulsant BH, Roose SP, et al. Antidepressant Augmentation versus Switch in Treatment-Resistant Geriatric Depression. *N Engl J Med*. 2023;388(12):1067-1079. doi:10.1056/NEJMoa2204462