

# 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)

Vom 19. August 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> <b>3</b>	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Esketamin (Spravato) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	8
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	8
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>22</b>

## **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 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**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Esketamin ist der 1. März 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. Februar 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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

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 Methoden<sup>1</sup> 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 19. August 2021):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression angewendet, 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:

- einer Augmentation mit Lithium<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup> oder Quetiapin retard<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup>
- einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup>
- einer elektrokonvulsiven Therapie
- einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für mittelschwere bis schwere depressive Erkrankungen sind Antidepressiva der Substanzklassen Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (Imipramin, Clomipramin, Trimipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Maprotilin, Amitriptylinoxid), Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI: Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Escitalopram), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin, Milnacipran), Monoaminoxidasehemmer (Tranlycypromin, 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 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 Anwendungsgebiet kommen ggf. eine elektrokonvulsive Therapie (EKT) und Psychotherapie gemäß Psychotherapie-Richtlinie in Frage.

zu 3. Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V liegen im Anwendungsgebiet therapieresistenten Depression nicht vor. Es liegt ein Beschluss zu 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 Verordnungsausschluss vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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.

Im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression liegt Evidenz aus Metaanalysen und klinischen Leitlinien vor. Für den deutschen Versorgungskontext ist

insbesondere die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)<sup>2</sup> relevant. Insgesamt ist die Evidenzbasis in dem Anwendungsgebiet „therapieresistente Depression“ eingeschränkt, da die Datenbasis nicht auf Studien mit hohem Evidenzniveau (direkt-vergleichende RCT) basiert.

Bei therapieresistenter Major Depression wird eine vorherige medikamentöse antidepressive Therapie vorausgesetzt.

In der NVL wird bei der therapieresistenten Depression initial eine Serumspiegelkontrolle der bisherigen Arzneimitteltherapie und das maximale Ausnutzen der möglichen Dosierungen empfohlen. Eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Monotherapie wird vorgenommen, bevor eine weitere Therapieeskalation erfolgt. Da der Einsatz der Esketamin-Therapie bereits eine solche Eskalation darstellt, wird die Dosisanpassung der vorherigen Therapie vorausgesetzt und als solche nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Als Therapieoptionen einer Eskalation werden folgende Möglichkeiten vorgeschlagen: eine Augmentation mit Lithium bzw. einem atypischen Neuroleptikum (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.

Die Augmentation der bestehenden Antidepressiva-Therapie mit Lithium bzw. mit Quetiapin sind, analog zu den recherchierten Leitlinien und Metaanalysen, die in erster Linie empfohlenen Add-on-Therapien.

Bei bestehender Therapieresistenz kann die Kombination der antidepressiven Monotherapie mit einem weiteren Antidepressivum erfolgen. Dafür kommen gemäß NVL Mianserin oder Mirtazapin in Frage.

Auch der Wechsel der antidepressiven Monotherapie (Switch) wird empfohlen; hier sollte beim Wechsel auch die Substanzklasse des bisher eingesetzten Antidepressivums gewechselt werden. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen sowie der Stellungnahmen ist diese Option als nachrangig gegenüber den genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen.

Die Zulassung der eingesetzten Wirkstoffe ist zu beachten.

Es liegt ebenfalls Evidenz für die Wirksamkeit der elektrokonvulsiven Therapie (EKT) im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression vor. Nach der S3-Leitlinie kann die EKT kann als Option nach sorgfältiger Abwägung, insbesondere bei schweren depressiven Episoden bzw. bei therapieresistenten Depressionen, in Frage kommen. 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. Da die EKT bei einigen Personen angezeigt sein kann, wird sie als mögliche Option innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Die Behandlung der therapieresistenten Depression kann grundsätzlich mit einer der genannten Optionen erfolgen. Die Entscheidung wird nach ärztlicher Maßgabe

---

<sup>2</sup> Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. 2. Auflage 2015. Die Leitlinie befindet sich derzeit in Überarbeitung.

getroffen. Dabei wird die medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Vortherapie bei der Auswahl einer der genannten therapeutischen Optionen berücksichtigt.

Zusammenfassend wird für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt unter Auswahl von:

- einer Augmentation mit Lithium<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup> oder Quetiapin retard<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup>
- einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup>
- einer elektrokonvulsiven Therapie
- einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.

Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend.

Das grundsätzliche Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Psychotherapie bei der therapieresistenten Depression wird von Evidenz aus Metaanalysen und klinischen Leitlinien durchgehend unterstützt. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie den Patienten in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.

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

### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit therapieresistenter Depression. Insbesondere ist der Wechsel der Monotherapie als nachrangige Optionen zu betrachten. Außerdem kommt für einige Patientinnen und Patienten eine elektrokonvulsive Therapie in Frage. 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.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Esketamin wie folgt bewertet:

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

#### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert die beiden direkt vergleichenden, randomisierten klinischen Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3. Beide Studien untersuchen die Akutbehandlung mit Esketamin gegenüber Placebo, jeweils mit einem neu initiierten oralen Antidepressivum aus den Substanzklassen SSRI oder SNRI über eine Therapiedauer von 28 Tagen, zuzüglich Screening- und Nachbeobachtungsphasen.

Die Studienteilnehmer mussten eine mittelschwere bis schwere Depression aufweisen sowie ein Nichtansprechen (definiert als  $\leq 25\%$  im MADRS<sup>3</sup>-Gesamtscore) auf mindestens eine vorangegangene Behandlung mit einem oralen Antidepressivum in der aktuellen Episode und eine mindestens zweiwöchige Therapie mit einem anderen Antidepressivum, die in der vierwöchigen Screeningphase fortgesetzt wurde. Diejenigen Studienteilnehmer, die auch nach Ende der Screeningphase nicht ansprachen, wurden in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die untersuchten Patientinnen und Patienten entsprachen somit dem Anwendungsgebiet.

In der Behandlungsphase erhielten die Studienteilnehmer entweder Esketamin oder Placebo zusammen mit einem neu initiierten Antidepressivum aus den Substanzklassen SSRI oder SNRI.

Der Wechsel des Antidepressivums (Switch) entspricht einer Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird aber – wie in der Herleitung der ZVT ausgeführt – gemäß der NVL empfohlen, wenn ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse möglich ist. In der Studie waren allerdings auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die während der Screeningphase bereits Kombinationstherapien aus zwei Antidepressiva oder Augmentationen erhielten, für die die Option „Wechsel der antidepressiven Monotherapie“ nicht in Frage kommt. Auswertungen zu Studienteilnehmern, die entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden, liegen nicht vor. Die zweckmäßige Vergleichstherapie kann daher nicht als adäquat umgesetzt angesehen werden.

Zudem ist die Behandlungsdauer von vier Wochen für eine umfassende Einschätzung des Zusatznutzens bei therapieresistenter Depression nicht ausreichend. Das Therapiekonzept für die Behandlung einer depressiven Episode umfasst sowohl die Akuttherapie als auch den Remissionserhalt. Mit der vorliegenden randomisierten Behandlungsphase von vier Wochen könnten ggf. – eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt – Effekte der akuten Therapie für diejenigen Patienten, bei denen die Titrationsphase abgeschlossen ist und bei denen die für den Patienten angemessene Dosis in der Einleitungsphase erreicht wurde, beurteilt werden.

Zusammenfassend können die Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 zur Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht herangezogen werden.

Für die Langzeitbehandlung identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie SUSTAIN-2 und stellt deren Ergebnisse den Daten einer prospektiven europäischen Kohortenstudie gegenüber. In der Kohortenstudie liegt keine Dokumentation der unerwünschten Ereignisse vor, die für eine Bewertung des Zusatznutzens jedoch erforderlich sind. Der vorgenommene Vergleich ist somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

---

3 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Esketamin im Anwendungsgebiet therapieresistente Depression findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die bisher vorliegenden Daten aus dem Studienprogramm können nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Der pharmazeutische Unternehmer führt derzeit eine weitere Studie mit dem Wirkstoff Esketamin gegenüber einer Augmentation mit Quetiapin (retard) durch. Laut pharmazeutischem Unternehmer ist die Studie voraussichtlich im Dezember 2022 abgeschlossen.

Vor diesem Hintergrund, dass weitere klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie ESCAPE-TRD in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Juni 2023 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, unter Einbeziehung der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD vorgelegt werden. Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist. Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Esketamin erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Esketamin einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 Verfo). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Esketamin aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Verfo und 5. Kapitel § 12 Nr. 2 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

#### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

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

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

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

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

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

Laut Anwendungsgebiet können mit Esketamin-Nasenspray sowohl hospitalisierte als auch nicht-hospitalisierte Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression behandelt werden. Im Beschluss zu Vortioxetin vom 15. Oktober 2015 wird für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression insgesamt eine Zahl von 2.795.000 bis 2.922.000 angegeben. Laut der Bewertung des IQWiG kann ein Anteil von einem Drittel therapieresistenter Patientinnen und Patienten angenommen werden, auch wenn die Angabe mit Unsicherheiten behaftet ist. Dies ergibt die Patientenzahl von ca. 932.000 – 974.000.

## **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: 25. Mai 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung Spravato darf nur durch eine Psychiaterin / einen Psychiater erfolgen.

Die Anwendung von Spravato und die anschließende Nachbeobachtung muss 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 ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenleitfaden zur Verfügung zu stellen. Folgendes Schulungsmaterial ist dem medizinischen Fachpersonal zur Verfügung zu stellen: Leitfaden für medizinisches Fachpersonal mit Informationen über spezifische Risiken und eine Checkliste für medizinisches Fachpersonal.

Der Patientenleitfaden ist den Patientinnen und Patienten zur Verfügung zu stellen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2021).

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.

Insofern ein Wirkstoff in mehreren Darreichungsformen verfügbar war, wurde exemplarisch eine feste orale Darreichungsform zur Kostenberechnung herangezogen.

Tranlycypromin soll laut Fachinformation (Jatrosom, Stand April 2021) nur als Reserveantidepressivum zum Einsatz kommen und eine Kombination mit trizyklischen Antidepressiva ist nur in Einzelfällen angezeigt.

### Elektrokonvulsionstherapie:

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) als Akutbehandlung besteht nach Angaben der S3-Leitlinie aus durchschnittlich 10 Einzelbehandlungen, die in einer Abwägung von Wirkung und Nebenwirkung meist zwei- bis dreimal pro Woche durchgeführt werden. Im Anschluss sollte eine Erhaltungstherapie mit EKT folgen, die in der Regel eine Gesamtdauer von mindestens 6 Monaten und allmählich zunehmende Behandlungsintervalle von einmal wöchentlich bis einmal im Monat umfasst.<sup>4</sup> Für die Kostenberechnung können für die Akuttherapie durchschnittlich 10 Behandlungstage herangezogen werden. Die Erhaltungstherapie gestaltet sich unterschiedlich und ist daher nicht bezifferbar.

---

<sup>4</sup> DGPPN, BÄK, AWMF, KBV: S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, Version 5, 2. Auflage, 2015. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html> [zuletzt abgerufen am 08.07.2021; die Leitlinie wird derzeit überarbeitet].

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/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)				
Venlafaxin	1 x täglich	365	1	365
Duloxetin	1 x täglich	365	1	365
Milnacipran	2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Augmentation mit Lithium				
Lithium	1 - 2 x täglich	365	1	365
zzgl. Antidepressivum				
Augmentation mit Quetiapin retard				
Quetiapin	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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
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
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
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren				
Moclobemid	mehrmals täglich, nach den Mahlzeiten	365	1	365
Tranlycypromin	1 - 3 x täglich	365	1	365
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)				
Venlafaxin	1 x täglich	365	1	365
Duloxetin	1 x täglich	365	1	365
Milnacipran	2 x täglich	365	1	365
Weitere Antidepressiva				
Mianserin	1 - 3 x täglich	365	1	365
Mirtazapin	1 x täglich	365	1	365
Bupropion	1 x täglich	365	1	365
Agomelatin	1 x täglich	365	1	365
Tianeptin	3 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Trazodon	1 - mehrmals täglich	365	1	365
Elektrokonvulsionstherapie				
Elektrokonvulsionstherapie – Akuttherapie	1	10	1	10
Elektrokonvulsionstherapie – Erhaltungstherapie	Patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Esketamin ( <u>&lt; 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>&gt; 65 Jahre</u> )	10 mg -	10 mg -	1x 10 mg	365	365x 10 mg -
	20 mg	20 mg	1x 20 mg	365	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	5 mg -	5 mg -	1 x 5 mg -	365	365 x 5 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
(> 65 Jahre)	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	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 -	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 - 200 mg	50 mg - 200 mg	1 x 50 mg - 1 x 200 mg	365	365 x 50 mg - 365 x 200 mg
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)					
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
Duloxetin	60 mg - 120 mg	60 mg - 120 mg	1 x 60 mg - 2 x 60 mg	365	365 x 60 mg - 730 x 60 mg
Milnacipran	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Augmentation mit Lithium					
Lithium	anhand des	18 mmol -	1,5 x 12,2 mmol -	365	547,5 x 12,2 mmol -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Lithium-Serumspiegels dosieren; Zielwert: 0,5 bis 1,2 mmol/l	36 mmol	3 x 12,2 mmol		1095 x 12,2 mmol
zzgl. Antidepressivum					
Augmentation mit Quetiapin retard					
Quetiapin	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					
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	1/2 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 + 1 x 50 mg	365	365 x 50 mg - 365 x 100 mg + 365 x 50 mg
Imipramin	50 mg - 150 mg	50 mg - 150 mg	2 x 25 mg - 1 x 100 mg +	365	730 x 25 mg - 365 x 100 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
			2 x 25 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	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	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 -	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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Paroxetin (ältere Patienten)	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
Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren					
Moclobemid	75 mg -	150 mg -	2 x 0,5 x 150 mg -	365	365 x 150 mg -
	300 mg	600 mg	2 x 300 mg		730 x 300 mg
Tranlycypromin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	40 mg	40 mg	2 x 20 mg		730 x 20 mg
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI)					
Venlafaxin	75 mg -	75 mg -	1 x 75 mg -	365	365 x 75 mg -
	375 mg	375 mg	1 x 300 mg + 1 x 75 mg		365 x 300 mg + 365 x 75 mg
Duloxetin	60 mg -	60 mg -	1 x 60 mg -	365	365 x 60 mg -
	120 mg	120 mg	2 x 60 mg		730 x 60 mg
Milnacipran	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg
Weitere Antidepressiva					
Mianserin	30 mg -	30 mg -	1 x 30 mg -	365	365 x 30 mg -
	90 mg	90 mg	1 x 60 mg + 1 x 30 mg		365 x 60 mg + 365 x 30 mg
Mirtazapin	15 mg -	15 mg -	1 x 15 mg -	365	365 x 15 mg -
	45 mg	45 mg	1 x 45 mg		365 x 45 mg
Bupropion	150 mg-	150 mg-	1 x 150 mg-	365	365 x 150 mg-
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg		365 x 300 mg
Agomelatin	25 mg -	25 mg -	1 x 25 mg -	365	365 x 25 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	50 mg	50 mg	2 x 25 mg		730 x 25 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
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
Elektrokonvulsionstherapie					
Elektrokonvulsionstherapie – Akuttherapie	–				
Elektrokonvulsionstherapie – Erhaltungstherapie	–				

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Esketamin ist in der Lauer-Taxe nur als Klinikpackung gelistet. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer zu Grunde gelegt. Der Unternehmer gibt in Modul 3 einen Krankenhausapothekeneinkaufspreis in Höhe von 8.280,00 € exkl. Mehrwert an.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekeneinkaufspreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Esketamin	24 x 28 mg NAS	-			9.853,20 € <sup>5</sup>
Citalopram 10 mg	100 FTA <sup>6</sup>	18,53 €	1,77 €	0,59 €	16,17 €
Citalopram 20 mg	100 FTA <sup>6</sup>	25,59 €	1,77 €	1,15 €	22,67 €
Citalopram 40 mg	100 FTA <sup>6</sup>	44,89 €	1,77 €	2,68 €	40,44 €
Escitalopram 5 mg	100 FTA <sup>6</sup>	16,85 €	1,77 €	0,46 €	14,62 €
Escitalopram 10mg	100 FTA <sup>6</sup>	21,98 €	1,77 €	0,87 €	19,34 €
Escitalopram 20 mg	100 FTA <sup>6</sup>	35,01 €	1,77 €	1,90 €	31,34 €
Fluoxetin 20mg	100 TAB <sup>6</sup>	27,08 €	1,77 €	1,27 €	24,04 €
Fluoxetin 40 mg	100 TAB <sup>6</sup>	40,85€	1,77 €	2,36 €	36,72 €
Fluvoxamin 100 mg	100 TAB <sup>6</sup>	22,15 €	1,77 €	0,88 €	19,50 €
Milnacipran 50 mg	100 HKP	79,87 €	1,77 €	3,27 €	74,83 €
Paroxetin 20mg	100 FTA <sup>6</sup>	27,08 €	1,77 €	1,27 €	24,04 €
Paroxetin 40 mg	100 FTA <sup>6</sup>	40,85 €	1,77 €	2,36 €	36,72 €
Paroxetin 10 mg	100 FTA <sup>6</sup>	19,66 €	1,77 €	0,68 €	17,21 €
Venlafaxin 75 mg	100 RET <sup>6</sup>	39,88 €	1,77	2,28 €	35,83 €
Venlafaxin 300 mg	100 RET <sup>6</sup>	83,16 €	1,77	0,00 €	81,39 €
Duloxetin 60 mg	100 HKM <sup>6</sup>	84,97 €	1,77 €	5,85 €	77,35 €
Sertralin 50 mg	100 FTA <sup>6</sup>	31,76 €	1,77 €	1,64 €	28,35 €
Sertralin 200 mg	100 FTA <sup>6</sup>	63,94 €	1,77 €	0,00 €	62,17 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Agomelatin 25 mg	98 FTA <sup>6</sup>	70,53 €	1,77 €	4,70 €	64,06 €
Amitriptylin 50 mg	100 FTA <sup>6</sup>	23,60 €	1,77 €	0,99 €	20,84 €
Amitriptylin 100 mg	100 FTA <sup>6</sup>	35,03 €	1,77 €	1,90 €	31,36 €
Amitriptylinoxid 90 mg	100 TAB <sup>6</sup>	20,03 €	1,77 €	0,00 €	18,26 €
Amitriptylinoxid 60 mg	100 TAB <sup>6</sup>	17,29 €	1,77 €	0,00 €	15,52 €
Bupropion 150 mg	90 TVW	86,35 €	1,77 €	3,57 €	81,01 €
Bupropion 300 mg	90 TVW	74,27 €	1,77 €	3,00 €	69,50 €
Citalopram 10 mg	100 FTA <sup>6</sup>	18,53 €	1,77 €	0,59 €	16,17 €
Citalopram 20 mg	100 FTA <sup>6</sup>	25,59 €	1,77 €	1,15 €	22,67 €
Citalopram 40 mg	100 FTA <sup>6</sup>	44,89 €	1,77 €	2,68 €	40,44 €

<sup>5</sup> Krankenhausapothekeneinkaufspreis laut Angaben des Unternehmers in Modul 3 zzgl 19 % Mehrwertsteuer.  
<sup>6</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Clomipramin 75 mg	100 RET <sup>6</sup>	66,21 €	1,77 €	4,37 €	60,07 €
Doxepin 560 mg	100 FTA <sup>6</sup>	20,85 €	1,77 €	0,78 €	18,30 €
Doxepin 100 mg	100 FTA <sup>6</sup>	28,86 €	1,77 €	1,41 €	25,68 €
Duloxetin 60 mg	100 HKM <sup>6</sup>	84,97 €	1,77 €	5,85 €	77,35 €
Escitalopram 5 mg	100 FTA <sup>6</sup>	16,85 €	1,77 €	0,46 €	14,62 €
Escitalopram 10mg	100 FTA <sup>6</sup>	21,98 €	1,77 €	0,86 €	19,35 €
Escitalopram 20 mg	100 FTA <sup>6</sup>	35,01 €	1,77 €	1,90 €	31,34 €
Fluoxetin 20mg	100 TAB <sup>6</sup>	27,08 €	1,77 €	1,27 €	24,04 €
Fluoxetin 40 mg	100 TAB <sup>6</sup>	40,85€	1,77 €	2,36 €	36,72 €
Fluvoxamin 100 mg	100 TAB <sup>6</sup>	22,15 €	1,77 €	0,88 €	19,50 €
Imipramin 25 mg	100 FTA <sup>6</sup>	16,40 €	1,77 €	0,00 €	14,63 €
Lithiumcarbonat 450 mg	100 RET <sup>6</sup>	30,81 €	1,77 €	0,00 €	29,04 €
Maprotilin 25 mg	100 FTA <sup>6</sup>	17,33 €	1,77 €	0,00 €	15,56 €
Maprotilin 75 mg	100 FTA <sup>6</sup>	31,49 €	1,77 €	1,62 €	28,10 €
Mianserin 30 mg	100 FTA <sup>6</sup>	53,18 €	1,77 €	3,34 €	48,07 €
Mianserin 60 mg	100 FTA <sup>6</sup>	94,16 €	1,77 €	6,57 €	85,82 €
Milnacipran 50 mg	100 HKP	79,87 €	1,77 €	3,27 €	74,83 €
Mirtazapin 15 mg	100 FTA <sup>6</sup>	25,54 €	1,77 €	1,15 €	22,62 €
Mirtazapin 45 mg	100 FTA <sup>6</sup>	63,93 €	1,77 €	4,18 €	57,98 €
Moclobemid 150 mg	100 FTA <sup>6</sup>	56,57 €	1,77 €	3,61 €	51,19 €
Moclobemid 300 mg	100 FTA <sup>6</sup>	91,20 €	1,77 €	6,34 €	83,09 €
Nortriptylin 25 mg	100 FTA <sup>6</sup>	17,02 €	1,77 €	0,00 €	15,25 €
Paroxetin 20mg	100 TAB <sup>6</sup>	27,08 €	1,77 €	1,27 €	24,04 €
Paroxetin 40 mg	100 TAB <sup>6</sup>	40,85 €	1,77 €	2,36 €	36,72 €
Paroxetin 10 mg	100 TAB <sup>6</sup>	19,66 €	1,77 €	0,68 €	17,21 €
Quetiapin 150 mg	100 RET <sup>6</sup>	51,28 €	1,77 €	3,18 €	46,33 €
Quetiapin 300 mg	100 RET <sup>6</sup>	84,92 €	1,77 €	5,84 €	77,31 €
Sertralin 50 mg	100 FTA <sup>6</sup>	31,76 €	1,77 €	1,64 €	28,35 €
Sertralin 200 mg	100 FTA <sup>6</sup>	63,94 €	1,77 €	0,00 €	62,17 €
Tianeptin 12,5 mg	300 FTA	145,10 €	1,77 €	6,36 €	136,97 €
Tranlycypromin 10 mg	100 FTA	119,44 €	1,77 €	5,14 €	112,53 €
Tranlycypromin 20 mg	100 FTA	227,90 €	1,77 €	10,29 €	215,84 €
Trazodon 100 mg	100 TAB <sup>6</sup>	53,18 €	1,77	3,34 €	48,07 €
Trimipramin 100 mg	100 FTA <sup>6</sup>	28,86 €	1,77	1,41 €	25,68 €
Venlafaxin 75 mg	100 RET <sup>6</sup>	39,88 €	1,77	2,28 €	35,83 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Venlafaxin 300 mg	100 RET <sup>6</sup>	83,16 €	1,77	0,00 €	81,39 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKM = Magensaftresistente Hartkapseln, HKP = Hartkapseln, NAS = Nasenspray, RET = Retardtabletten, TVW = Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2021

### Elektrokonvulsionstherapie:

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) wird vorwiegend stationär durchgeführt. Dabei werden spezifische Zusatzsatzentgelte für die Grundleistung und die Therapiesitzung sowie fallspezifische PEPP-Pauschalen für die Verweildauer im Krankenhaus kalkuliert.

Bezeichnung der Therapie	Kosten/Leistung
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Elektrokonvulsionstherapie:	
ZP73.01 Grundleistung	394,58 €
ZP73.02 Therapiesitzung	298,23 €
Stationärer Aufenthalt in der EKT-Therapie	fallspezifische PEPP-Pauschale

### 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### 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 26. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. Februar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Esketamin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. März 2021 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 28. Mai 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Juli 2021 statt.

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 der Sitzung des Unterausschusses am 10. August 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. August 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Juli 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung,

AG § 35a	13. Juli 2021 20. Juli 2021 3. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. August 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. August 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken