

# 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

## Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 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    Kurzfassung der Bewertung.....	10
<b>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4 Therapiekosten .....</b>	<b>12</b>
<b>3. Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>14</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>15</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 Patientinnen und 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 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 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 einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen.

#### **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 einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Krisenintervention / Psychotherapie
- medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe
- Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation
- elektrokonvulsiver Therapie.

---

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

### 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.
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. Es sind keine Arzneimittel explizit für die schnelle Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen zugelassen. Grundsätzlich kommen jedoch die generell für Depressionen zugelassenen Arzneimittel gemäß ihrem Anwendungsgebiet in Frage: Für mittelschwere bis schwere depressive Erkrankungen sind Antidepressiva der Substanzklassen Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (Imipramin, Clomipramin, Trimipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Maprotilin, Amitriptylinoxid), Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Escitalopram), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Duloxetin, Venlafaxin, Milnacipran), Monoaminoxidasehemmer (Tranlylcypromin, Moclobemid) und weitere (Mianserin, Trazodon, Mirtazapin, Bupropion, Tianeptin, Reboxetin, Agomelatin, Vortioxetin) zugelassen.

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.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die psychotherapeutische Akutbehandlung im Sinne einer Krisenintervention von Bedeutung. Elektrokrampftherapie (EKT) sowie Schlafentzug stellen weitere akute nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten dar.

- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA im Anwendungsgebiet der schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen vor. In der Indikation „Major Depression bei Erwachsenen“ liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Vortioxetin vom 15.10.2015 vor. Für den Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin liegt ein Beschluss des G-BA vom 16. September 2010 zum Verordnungs Ausschluss 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.

Insgesamt ist die Evidenzlage für das Anwendungsgebiet zwar begrenzt, es sind jedoch verschiedene Therapieansätze möglich. Die in den Leitlinien empfohlene Akutbehandlung umfasst neben der Arzneimitteltherapie zur Beeinflussung von Symptomen wie Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome und Unruhe auch die psychotherapeutische Unterstützung im Sinne einer Krisenintervention und elektrokonvulsive Therapie (EKT). Demgegenüber liegt keine ausreichende Evidenz/Leitlinienempfehlung für Schlafentzug vor. Zusätzlich zu den akuten Therapiemaßnahmen kann es angezeigt sein, die medikamentöse Versorgung der zugrundeliegenden depressiven Episode zu beginnen bzw. zu optimieren. Die verschiedenen genannten Optionen können grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten in Frage kommen, insbesondere lassen sich aus der vorliegenden Evidenz keine objektivierbaren Kriterien für eine patientenindividuelle Auswahl ableiten. Das konkrete Vorgehen unter Auswahl dieser Optionen ist damit der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt überlassen.

Unter Berücksichtigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wird festgestellt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet (psychiatrischer Notfall) die EKT eine Therapieoption darstellen kann. Auch wenn im vorliegenden psychiatrischen Notfall die EKT in der derzeitigen Versorgungspraxis nur selten zum Einsatz kommt, sind gleichwohl vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst, die nach ärztlicher Einschätzung mit einer EKT erfolgsversprechend behandelt werden können. Dies könnte beispielsweise für Patientinnen und Patienten mit einer langen Krankheitsgeschichte und EKT-Therapieerfahrung zutreffen, die akut behandelt werden müssen. Eine Nichtberücksichtigung der EKT in der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre daher nicht adäquat.

Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen. Die Zulassung der Antidepressiva sowie der zur Behandlung der akuten Symptome eingesetzten Arzneimittel sind zu berücksichtigen.

Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in der zu beratenden Therapiesituation (die Anwendung von Esketamin soll als Zusatztherapie zusätzlich zur Standardtherapie erfolgen) und sollte innerhalb einer Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms (ggf. Ersatz von Esketamin durch Placebo, um Verblindung zu gewährleisten) sein.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Esketamin wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Esketamin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, die randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien SUI3001 und SUI3002 (einschließlich einer gepoolten Analyse der beiden Studien), sowie unterstützend die Phase-II-Studie SUI2001 vor.

In die beiden RCTs SUI3001 und SUI3002 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression und gegenwärtigen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht, wodurch aus ärztlicher Sicht die Notwendigkeit einer akuten psychiatrischen Hospitalisierung gegeben ist. Alle eingeschlossenen Personen erhalten eine medikamentöse antidepressive Therapie, darüber hinaus wurden sie randomisiert in eine zusätzliche Behandlung mit Esketamin oder Placebo, so dass in den Studien Esketamin + antidepressive Therapie mit Placebo + antidepressive Therapie verglichen wurde.

Die aktuelle depressive Episode war im Mittel schwer (MADRS-Gesamtscore von ca. 40 Punkten, wobei der genau Anteil an Studienteilnehmenden mit mittelschwerer bzw. schwerer Depression unklar ist) und hielt bereits über einen Zeitraum von ca. 42 Monaten an. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten war nach ärztlicher Einschätzung deutlich oder massiv suizidgefährdet, gemessen anhand des klinischen Gesamteindrucks zum Schweregrad der Suizidalität (Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised Version [CGI-SS-R]) des Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT). 60 % der Studienpopulation der SUI3001 und 65 % der SUI3002 hatten bereits einen vorherigen Suizidversuch unternommen.

Bei der unterstützend vorgelegten Studie SUI2001 handelt es sich um eine Phase-II-Studie zum Vergleich von Esketamin mit Placebo zusätzlich zu einer medikamentösen antidepressiven Therapie. Es wurden auch suizidale Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression eingeschlossen, aber bereits ab einem MADRS-Gesamtwert  $\geq 22$ , und die Beobachtungsphase umfasste 56 statt 65 Tage. Verglichen mit den beiden RCTs SUI3001 und SUI3002 wurden deutlich weniger Patientinnen und Patienten randomisiert (N = 68). Insgesamt wurde diese Studie nicht berücksichtigt, da mit der Auswertung der beiden Phase-III-Studien inkl. einer gepoolten Analyse höherwertige Evidenz vorlag.

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Krisenintervention / Psychotherapie, medikamentöser Akuttherapie (zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe), Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation und elektrokonvulsiver Therapie (EKT) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In den vom pU vorgelegten Studien SUI3001 und SUI3002 haben die Patientinnen und Patienten neben der Studienmedikation (Esketamin bzw. Placebo) zusätzlich eine antidepressive Therapie (Monotherapie oder Monotherapie zuzüglich Augmentationstherapie) sowie gegebenenfalls eine Begleittherapie (z.B. mit Benzodiazepinen) erhalten. Insbesondere aufgrund zweier Aspekte der Studiendurchführung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie als nicht vollumfänglich umgesetzt bewertet.

Erstens war der Einsatz der EKT war in beiden Studien nicht erlaubt.

Die Durchführung der EKT ist zwar in der benannten klinischen Notfallsituation als schwierig einzuschätzen und darüber hinaus an institutionelle Bedingungen (apparative Ausstattung, Möglichkeit der Kurzzeit-Narkose durch fachärztliche Betreuung eines Anästhesisten) gebunden, die in der klinischen Versorgung nicht durchweg und flächendeckend verfügbar sind. Es ist auch fraglich, inwiefern mit Patientinnen und Patienten in der benannten klinischen Notfallsituation angemessen über die durchzuführende Intervention aufgeklärt werden können. Dennoch ist davon auszugehen, dass für eine Teilpopulation in den Studien SUI3001, SUI3002 die EKT eine relevante und notwendige Therapieoption hätte sein können. Der Ausschluss dieser Therapieoption ist daher im Hinblick auf eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sachgerecht.

Zweitens bleibt unklar, inwieweit in den Studien psychotherapeutische Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention oder andere Maßnahmen zur Krisenintervention angemessen umgesetzt wurden. Gemäß S3-Leitlinie soll das Krisenmanagement bei Suizidalität die Herstellung einer tragfähigen Beziehung, die Klärung des aktuellen Anlasses und die Notwendigkeit akuter psycho- und pharmakotherapeutischer Maßnahmen umfassen. Bei suizidgefährdeten Personen mit einer depressiven Episode sollte eine Psychotherapie angeboten werden, die zunächst auf die Suizidalität fokussiert. Obgleich grundsätzlich davon auszugehen ist, dass bei stationärer Aufnahme in der beschriebenen Notfallsituation auch kriseninterventionell psychotherapeutische Maßnahmen ergriffen werden, wurde die begleitende Anwendung einer Krisenintervention / Psychotherapie in den Studienprotokollen nicht definiert. Ferner kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden inwieweit in den Studien psychotherapeutische Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention oder andere Maßnahmen zur Krisenintervention angemessen umgesetzt wurden

Trotz dieser Unsicherheiten kann die in den Studien eingesetzte antidepressive Therapie als hinreichende Annäherung an die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen werden. Die Studien können somit für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

### Mortalität

Bis Tag 90 ist im Interventionsarm 1 Person und im Kontrollarm keine Person verstorben. Damit lässt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Vor- oder Nachteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie erkennen.

### Morbidität

In der Studie wurde die allgemeine und spezifische depressive Symptomatik erhoben.

### Allgemeine depressive Symptomatik

#### *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 den Studien wurden Ansprechen (MADRS-Gesamtscore-Verbesserung um  $\geq 50\%$ ) und Remission (MADRS-Gesamtwert  $\leq 12$ ) der depressiven Symptomatik erhoben.

Hier zeigt sich ein Vorteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie bei der Remission und dem Ansprechen sowohl in der Responderauswertung zu Tag 25 als auch in der Ereigniszeitanalyse bis Tag 90.

#### *Beck Hopelessness Scale (BHS)*

Die „Beck Hopelessness Scale“ ist ein Instrument, bei dem der Aspekt der Hoffnungslosigkeit durch die Patientinnen und Patienten eingeschätzt wird. Im Endpunkt BHS (Auswertung der stetigen Daten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sowohl in den Einzelstudien wie auch in der gepoolten Analyse.

#### *Quality of Life in Depression Scale (QLDS)*

Für die QLDS zeigt sich in der gepoolten Analyse zwar ein statistisch signifikanter Vorteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie zu Tag 25, das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Derzeit wird innerhalb des G-BA diskutiert, ob die Zuordnung des QLDS zur Kategorie Morbidität oder zur Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sachgerecht ist. Da sich 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.

### Spezifische depressive Symptomatik: Suizidalität

#### *Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool (SIBAT)*

Die spezifische depressive Symptomatik der Suizidalität wurde mit dem „Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool“ (SIBAT) erhoben. Hier zeigt sich in den gepoolten Analysen der stetigen Daten weder für die patientenberichteten (Selbsteinschätzungen zu Risiko-/Schutzfaktoren, suizidalen Gedanken, Verlangen zu sterben, suizidaler Absicht, Häufigkeit suizidaler Gedanken und Wahrscheinlichkeit des Suizids) noch für die arztbewerteten Module (klinischer Gesamteindruck zur Häufigkeit suizidaler Gedanken, zum akuten Suizidrisiko und zum Langzeit-Suizidrisiko) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Tag 25 oder Tag 90 zwischen den Behandlungsgruppen.



### Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen an der Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte auf der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, zeigt sich in der gepoolten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie sowohl in der Responderauswertung bis Tag 25 als auch in der Ereigniszeitanalyse bis Tag 90.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dieser Kategorie wurden keine Endpunkte erhoben. Zur Einordnung des QLDS siehe oben.

### Nebenwirkungen

#### *Gesamtraten SUEs und Abbrüche wegen UEs*

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils in der gepoolten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen (SOC, UE)*

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Esketamin + antidepressive Therapie gegenüber Placebo + antidepressive Therapie in der gepoolten Analyse hinsichtlich mehrerer SOCs (Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Augenerkrankungen).

### Gesamtbewertung

Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, und zu Nebenwirkungen aus zwei RCTs und einer gepoolten Analyse vor. Für den Endpunkt „allgemeine depressive Symptomatik“, erhoben anhand der MADRS, BHS und QLDS, zeigen sich in der gepoolten Analyse statistisch signifikante und relevante Unterschiede zugunsten von Esketamin ausschließlich in der Betrachtung der MADRS. In der spezifischen depressiven Symptomatik Suizidalität (gemessen über SIBAT) findet sich dagegen kein Vor- oder Nachteil für Esketamin. Im Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D VAS) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Esketamin.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich nicht in den Gesamtraten, jedoch in einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen (SOC) statistisch signifikante Nachteile für Esketamin.

Für die „Allgemeine depressive Symptomatik“ lässt sich insgesamt ein Vorteil feststellen, da es sich bei der MADRS um einen etablierten und umfassenden Standard bei der Beurteilung der Depression handelt. Für die weiteren Instrumente (BHS, QLDS, SIBAT) konnte kein Effekt zugunsten von Esketamin festgestellt werden. Für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist in der Gesamtabwägung allerdings zu berücksichtigen, dass sich kein Vorteil in der spezifischen depressiven Symptomatik Suizidalität (gemessen über SIBAT) wiederfindet, welcher aber in der vorliegenden Notfallindikation von Bedeutung gewesen wäre.

Insgesamt kann daher auf Basis der Morbiditätsdaten nur ein geringer Zusatznutzen festgestellt werden. Der beobachtete Vorteil im allgemeinen Gesundheitszustand, erhoben durch den EQ-5D VAS, unterstreicht den Zusatznutzen. Nachteile zeigen sich nur in spezifischen UE, nicht aber in den Gesamtraten, sodass hier in der Gesamtbetrachtung nicht von einem relevanten Nachteil ausgegangen wird. Es besteht insgesamt ein geringer Zusatznutzen.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In den Studien SUI3001 und SUI3002 kommt es durch die Unsicherheiten im Hinblick auf die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Einschränkungen der Aussagesicherheit.

Psychotherapeutische Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention stellen einen festen Bestandteil der Versorgungspraxis für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland dar. In den Studien bleibt unklar, ob bzw. inwieweit psychotherapeutischen Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention eingesetzt wurden. Zudem war die elektrokonvulsive Therapie als Option ausgeschlossen.

Darüber hinaus ist aufgrund dieser Unsicherheiten die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht hinreichend beurteilbar.

Die beschriebenen Unsicherheiten führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit. Die Aussagesicherheit wird insgesamt als Anhaltspunkt eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Die Bewertung erfolgt für Esketamin (Nasenspray) in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie im Anwendungsgebiet „bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (unter Berücksichtigung von Krisenintervention / Psychotherapie, medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe, Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation, elektrokonvulsiver Therapie) bestimmt.

In der Bewertung finden die beiden Studien SUI SUI3001 und SUI 3002 sowie eine gepoolte Analyse Berücksichtigung. Dabei wurde Esketamin mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer medikamentösen antidepressiven Therapie, verglichen.

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

In der Kategorie Morbidität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Esketamin in der allgemeinen depressiven Symptomatik (im Ansprechen und in der Remission erhoben per MADRS) und im Gesundheitszustand (erhoben per EQ-5D-VAS), nicht jedoch in der spezifischen depressiven Symptomatik Suizidalität (erhoben per SIBAT).

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Nachteile zeigen sich nur in spezifischen UE, nicht aber in den Gesamtraten, sodass insgesamt nicht von einem relevanten Nachteil ausgegangen wird.

Für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist in der Gesamtabwägung zu berücksichtigen, dass sich kein Vorteil in der spezifischen depressiven Symptomatik Suizidalität zeigt, welcher aber in der vorliegenden Notfallindikation von Bedeutung gewesen wäre.

Insgesamt kann daher auf Basis der Morbiditätsdaten nur ein geringer Zusatznutzen festgestellt werden, dessen Aussagekraft aufgrund von Unsicherheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Anhaltspunkt eingestuft wird.

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

Die Darstellung der Patientenzahlen (ca. 49 100 – 69 200 Patientinnen und Patienten) folgt den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Bei der Berechnung werden ausschließlich stationär behandelte Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Es bestehen Unsicherheiten aufgrund der Datengrundlage, die auf einer Untersuchung einer psychiatrischen Klinik beruht. Die Übertragbarkeit des Anteils der suizidgefährdeten Personen aus dieser Untersuchung auf die Gesamtheit aller stationär behandelten Erwachsenen mit mittelgradiger bis schwerer Depression ist fraglich. Zudem ist aufgrund der angewendeten Erhebungsmethodik die Repräsentativität der innerhalb der Untersuchung gezogenen Stichprobe unsicher. Auch die Übertragbarkeit des Verhältnisses der Anzahl der Aufnahmen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Suizidgedanken mit Handlungsabsicht auf die Analysepopulation und im Folgenden auf die Gesamt-Patientenzahl ist fraglich.

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten aufgrund der genannten methodischen Limitationen mit Unsicherheit behaftet.

## **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 einen Psychiater / eine Psychiaterin 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 Fachinformation.

Für die Kostenberechnung wird davon ausgegangen, dass entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie für unipolare Depression im vorliegenden Anwendungsgebiet des psychiatrischen Notfalls in bei Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schwere Episode einer Major Depression hauptsächlich eine stationäre Behandlung in Frage kommt.

Die Abrechnung erfolgt nach dem pauschalierenden Entgeltsystem für psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen (PEPP) und variiert nach Diagnose, Zusatzdiagnose, Prä-Strukturkategorie (z.B. erhöhter Betreuungsaufwand) und Verweildauer. Da die Kosten für den stationären Aufenthalt gleichermaßen bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, werden diese bei der vorliegenden Kostenberechnung nicht beziffert.

Die medikamentöse orale antidepressive Basistherapie fällt ebenso gleichermaßen bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und wird nach der Notfallbehandlung fortgeführt. Die Kosten der Arzneimittel sind während des stationären Aufenthalts durch die PEPP-Pauschale abgegolten. Auf eine detaillierte Auflistung der medikamentösen Therapien und der Kosten wird aus diesen Gründen verzichtet. Gleiches gilt für die medikamentöse Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome oder Unruhe.

### Behandlungsdauer:

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>2</sup> Für die Kostenberechnung wird nur die Akuttherapie von durchschnittlich 10 Behandlungstagen herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Esketamin	2x wöchentlich	4 Wochen	2	8
Stationärer Aufenthalt <sup>3</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Stationärer Aufenthalt <sup>3</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich			
Elektrokonvulsionstherapie (EKT)	1	10	1	10

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Esketamin	84 mg	84 mg	3 x 28 mg	8	24 x 28 mg
Stationärer Aufenthalt <sup>3</sup>	-				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Stationärer Aufenthalt <sup>3</sup>	-				
Elektrokonvulsionstherapie	-				

<sup>2</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].

<sup>3</sup> Umfasst Krisenintervention/Psychotherapie, medikamentöse Akuttherapie und Einleitung einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation.

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Esketamin erfüllt die Kriterien der NUB-PEPP-Vereinbarung. Für Esketamin ist deshalb gemäß § 1 Abs. 1 der NUB-PEPP-Vereinbarung für das Jahr 2021 die Vereinbarung eines krankenhausesindividuellen Entgelts gemäß § 6 Abs. 4 BpflV zulässig.

Für die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) werden spezifische Zusatzsatzentgelte für die Grundleistung sowie die Therapiesitzung kalkuliert.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten/Leistung
Zu bewertendes Arzneimittel		
Esketamin	24 x 28 mg NAS	krankenhausesindividuelles Entgelt gemäß NUB-Vereinbarung
Stationärer Aufenthalt <sup>3</sup>		fallspezifische PEPP-Pauschale
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Stationärer Aufenthalt <sup>3</sup>		fallspezifische PEPP-Pauschale
Elektrokonvulsionstherapie:		
ZP73.01 Grundleistung		394,58 €
ZP73.02 Therapiesitzung		298,23 €

### 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 6. November 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.

Mit Schreiben vom 6. Juli 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juli 2021 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 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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
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