

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
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.....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4	Therapiekosten.....	15
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.....	25
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	26
4.	Verfahrensablauf.....	26

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 Verordnungsausschluss 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 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. Tetrazyklika (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

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

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.

Tranylcypromin soll laut Fachinformation (Tranylcypromin 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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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
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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
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

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
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 + 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 + 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 -	20 mg -	1 x 20 mg -		365 x 20 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
	50 mg	50 mg	1 x 40 mg + 1 x 10 mg	365	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)					
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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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 €

⁴Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 €
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 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 €
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 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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-Steuer: 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